



Beratungsverfahren nach § 137e SGB V über eine Richtlinie
zur Erprobung der

Transkornealen Elektrostimulation bei Retinopathia Pigmentosa

Stand: 7. Oktober 2017

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe und Beschluss.....	1
A-1	Rechtsgrundlagen.....	1
A-2	Eckpunkte der Entscheidung	1
A-2.1	Hintergrund.....	1
A-2.2	Zu § 1 Zielsetzung	1
A-2.3	Zu § 2 Fragestellung.....	2
A-2.4	Zu § 3 Population	2
A-2.5	Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)	3
A-2.6	Zu § 5 Endpunkte	3
A-2.7	Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum.....	4
A-2.8	Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität der Studiendurchführung	4
A-2.9	Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung	5
A-2.10	Verhältnis zwischen G-BA und wissenschaftlicher Institution.....	5
A-3	Würdigung der Stellungnahmen.....	5
A-4	Bürokratiekostenermittlung	6
A-5	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 S. 4 VerfO	6
A-6	Verfahrensablauf	6
A-7	Fazit.....	7
A-8	Beschluss	8
A-9	Anhang.....	10
A-9.1	Ankündigung der Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie im Bundesanzeiger.....	10
A-9.2	Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen.....	15
A-9.3	Eingegangene Einschätzungen	20
A-9.4	Kostentragung der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung der Erprobungsstudie	20
A-9.4.1	Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach	20
A-9.4.2	Kostenübernahmeerklärung aufgrund Kostenschätzung	20
A-9.5	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	24
B	Stellungnahmeverfahren vor abschließender Entscheidung des G-BA	25
B-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen	25
B-2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens	25
B-3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	25
B-4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen	26
B-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	28

B-5.1	Beschlussentwurf.....	28
B-5.2	Tragende Gründe	31
B-6	Auswertung der Stellungnahmen	39
B-6.1	Schriftliche Stellungnahmen	39
B-6.2	Mündliche Stellungnahmen.....	50
B-6.2.1	Teilnehmer der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten	50
B-6.2.2	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen	52
B-7	Würdigung der Stellungnahmen.....	55
B-8	Anhang: Stellungnahmen.....	56
B-8.1	Schriftliche Stellungnahmen	56
B-8.1.1	Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed).....	56
B-8.1.2	Okuvision GmbH.....	60
B-8.1.3	Retina Implant AG.....	68
B-8.2	Mündliche Stellungnahme (Anhörung).....	70
B-8.2.1	Wortprotokoll der Anhörung	70

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BAnz	Bundesanzeiger
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
KostO	Kostenordnung
RP	Retinopathia Pigmentosa
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie
SGB V	Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung
TES	Transkorneale Elektrostimulation
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

A Tragende Gründe und Beschluss

A-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 Gemeinsame Bundesausschuss 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).

A-2 Eckpunkte der Entscheidung

A-2.1 Hintergrund

Der G-BA hat am 16. Oktober 2014 einen Antrag auf Erprobung der Transkornealen Elektrostimulation (TES) bei Retinopathia Pigmentosa (RP) positiv beschieden. Insgesamt lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen ein Potenzial für einen patientenrelevanten Nutzen für die TES bei Patientinnen und Patienten mit RP ableiten, welches insbesondere auf den vorhandenen Erkenntnissen zum Endpunkt Gesichtsfeld beruht. Gleichzeitig hat der G-BA festgestellt, dass auf Basis der mit dem Antrag 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 16. April 2015 beschlossen, das Beratungsverfahren zur Richtlinie zur Erprobung der TES bei RP 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.

Bei der RP handelt es sich um eine durch Vererbung oder spontane Mutation entstehende Netzhautdegeneration, die durch den progredienten Untergang der Photorezeptoren gekennzeichnet ist. Die Erkrankung geht mit verschiedenen Symptomen einher, hierzu zählen Nachtblindheit, schlechte Anpassung der Augen auf sich ändernde Lichtbedingungen, Blendempfindlichkeit, Einschränkung des Gesichtsfeldes, Störung des Kontrastsehens, Störung des Farbsehens sowie Verlust der Sehschärfe. Die Erkrankung führt in den meisten Fällen zur Erblindung der Patientinnen und Patienten im gesetzlichen Sinne.

Der Einsatz der TES zielt darauf ab, durch die elektrische Reizung der Netzhaut mittels einer Hornhautelektrode den Untergang der Sinneszellen zu verlangsamen und somit die Sehleistung der Betroffenen länger zu erhalten.

A-2.2 Zu § 1 Zielsetzung

Mit den Vorgaben in § 1 Satz 1 soll der G BA in die Lage versetzt werden, die im o.g. Potenzialbescheid festgestellte Evidenzlücke zu schließen.

Die für die Studiendurchführung zuständige unabhängige wissenschaftliche Institution muss gemäß § 1 Satz 2 sicherstellen, dass die im Rahmen der Erprobung durchgeführte Studie so geplant wird, dass die für die spätere Richtlinienentscheidung maßgebliche Fragestellung ge-

mäß § 2 beantwortet wird. Nähere Ausführungen zur Gewinnung der erforderlichen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 4 VerFO sind in § 6 niedergelegt.

Die unabhängige wissenschaftliche Institution wird mit § 1 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 VerFO sind dabei die Vorschläge des Antragstellers bei der Erstellung des Studienprotokolls zu berücksichtigen (§ 1 Satz 4). 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.

A-2.3 Zu § 2 Fragestellung

Mit der hier definierten Fragestellung wird die am 16. Dezember 2014 im Rahmen der Beschlussfassung zum Potenzial festgestellte Erkenntnislücke adressiert.

Ein therapeutischer Nutzen wird vor dem Hintergrund des progredienten Verlaufs der Erkrankung und in Ermangelung einer Standardtherapie bereits in der Verlangsamung der Progredienz gesehen. Da keine Standardtherapie existiert, ist gegen den natürlichen Verlauf zu testen. Hierfür ist eine Scheinintervention (Placebo-Behandlung) zu wählen (s. dazu Begründung zu § 6).

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

Das Potenzial der TES bei RP wird mit einem Vorteil in Bezug auf die in 2. Kapitel § 14 Absatz 3 VerFO dargelegte Optimierung der Behandlung begründet; es handelt sich in diesem Fall also um eine Überlegenheitsfragestellung (§ 2 Satz 2).

A-2.4 Zu § 3 Population

Absatz 1 Satz 1 bestimmt, dass grundsätzlich Patientinnen und Patienten mit allen Erscheinungsformen der syndromalen und nicht-syndromalen RP eingeschlossen werden können.

Gemäß Absatz 1 Satz 2 sollen Werte für den Visus und das Gesichtsfeld definiert werden, die die Patientin oder der Patient zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mindestens aufweisen muss. Die RP verläuft progredient. Der Untergang funktionsfähigen Netzhautgewebes ist dabei irreversibel. Vor diesem Hintergrund muss die Möglichkeit bestehen, eine relevante Verlangsamung der Progredienz messen zu können. Es muss also zu Behandlungsbeginn noch ausreichend funktionsfähiges Netzhautgewebe vorhanden sein. Die Festlegung von Schwellenwerten ist auch deshalb erforderlich, weil angenommen wird, dass die Prüfintervention bei fortgeschrittenen Stadien der RP weniger wirksam ist. Es ist ferner zutreffend, dass ein Schwellenwert der max. Gesichtsfeldeinschränkung (z. B. 10°, wie ursprünglich vom Antragsteller vorgeschlagen) auch deshalb gewählt wird, weil bei deutlich ausgeprägteren Einschränkungen dieses Parameters die Möglichkeit einer ausreichend genauen Feststellung einer Veränderung als unwahrscheinlich eingeschätzt wird.

Bei den in Absatz 2 genannten ophthalmologischen Erkrankungen handelt es sich z. B. um die des Formenkreises der erblichen Makuladystrophie oder die altersbedingte Makuladegeneration. Solche Erkrankungen sind auszuschließen, da diese die Wirksamkeit der Prüfintervention oder die Erhebung von Endpunktdaten beeinflussen können. Darüber hinaus ist zu prüfen, inwieweit andere, z. B. schwere generalisierte Erkrankungen, einen Ausschlussgrund darstellen. Ebenfalls können solche Gegebenheiten einen Ausschlussgrund darstellen, die

eine zuverlässige Erhebung der Endpunkte unmöglich machen (z. B. Lese- oder Sprachbarrieren).

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.

A-2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)

In den Absätzen 1 und 2 wird die Intervention festgelegt und in Absatz 3 die Vergleichsintervention bestimmt.

Die zu wählende Stimulationsstärke, Anwendungsdauer pro Sitzung und Anwendungshäufigkeit sollen sich dabei an der in den bisher durchgeführten Studien orientieren, in denen therapeutische Effekte erkennbar waren.^{1,2}

Die angemessene Vergleichsintervention ist eine Scheinbehandlung, da für die RP derzeit keine Standardbehandlung existiert.

A-2.6 Zu § 5 Endpunkte

In Absatz 1 wird der primäre Endpunkt festgelegt, der die in § 2 definierte Fragestellung in direkter Weise beantworten soll. Mit dem Nachweis der klinisch relevanten Verlangsamung der Progredienz des Gesichtsfeldverlustes soll die im Potenzialbescheid festgestellte Evidenzlücke geschlossen werden. Das Ausmaß der Verringerung, das diesen Endpunkt belegt, ist a priori von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution zu definieren und zu begründen.

Mit den in Absatz 2 festgelegten sekundären Endpunkten werden weitere patientenrelevante Parameter bestimmt. Die unabhängige Wissenschaftliche Institution kann in Abhängigkeit von der Randomisierung die sekundären Endpunkte unter Darlegung von nachvollziehbaren Gründen anpassen.

Die unabhängige wissenschaftliche Institution hat den minimal klinisch relevanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen bereits im Studienprotokoll begründet zu definieren, um retrospektive Interpretationen der Messergebnisse zu verhindern.

¹ Schatz A, Rock T, Naycheva L, Willmann G, Wilhelm B, Peters T et al. Transcorneal electrical stimulation for patients with retinitis pigmentosa: a prospective, randomized, sham-controlled exploratory study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52(7): 4485-4496.

² Veröffentlichungen zur EST-2-Studie:

a) Okuvision GmbH. Transcorneal electrostimulation for therapy of retinitis pigmentosa: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 28.04.2014 [Zugriff: 07.07.2014].

URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01837901>.

b) Gosheva M, Schatz A, Zrenner E, Bartz-Schmidt KU, Gekeler F. Transkorneale Elektrostimulation zur Therapie bei Retinitis pigmentosa: eine prospektive, randomisierte, einfach-blinde Folgestudie EST-II: Gesichtsfeldbefunde [Manuskript].

c) Gekeler F, Gosheva M, Pach M, Schatz A, Willmann G. Transcorneal electrical stimulation in patients with retinitis pigmentosa: first results from the sham-controlled, masked EST2 trial with 60 patients treated weekly for 1 year [Präsentationsfolien]. EURETINA; 26.-29.09.2013; Hamburg, Deutschland.

A-2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

In Absatz 1 ist geregelt, dass der Studientyp eine randomisierte, kontrollierte Studie sein muss, da dieser Studientyp ein ausreichend sicheres Erkenntnisniveau für eine spätere Systementscheidung bietet.

In Absatz 1 wird außerdem 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 lokale Beeinflussung des Ergebnisses vermieden wird. Mit der durch die verschiedenen Zentren erreichbaren Streubreite der Merkmale der Patientinnen und Patienten und der Behandler kann eine mögliche verdeckte faktische Homogenisierung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vermieden werden.

In Absatz 2 wird festgelegt, dass Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer so weit wie möglich gegen die angewandte Intervention verblindet werden sollen. Zur Endpunkterhebung werden voraussichtlich Verfahren (z.B. Gesichtsfeldmessung, Visusbestimmung) angewendet, die als „subjektive Messverfahren“ bezeichnet werden. Schon aus dieser Begrifflichkeit ergibt sich, dass eine Beeinflussung durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht ausgeschlossen werden kann. Dies gilt ebenfalls für die Untersucher, die diese Parameter erheben. Auch zur Erfassung unerwünschter Effekte ist daher auch deren Verblindung unbedingt erforderlich.

Dafür sollen zumindest die mechanischen Grundbedingungen der TES-Behandlung im Rahmen der Scheinbehandlung erfüllt sein. Bei Personen dagegen, die die Endpunkte erheben ist eine vollständige Verblindung zu gewährleisten. Die Verblindung dient also der Verhinderung eines Ascertainment Bias (Beurteilungsbias, Informationsbias).

Die Festlegung einer oder mehrerer geeigneter Interimsanalysen ist erforderlich. Diese soll(en) ermöglichen, auf statistisch solider Basis rechtzeitig zu erkennen, ob die Behandlung Effekte zeigt, die ein weiteres Vorenthalten der Therapie in der Placebogruppe ethisch verbieten. Umgekehrt wäre bei erkennbarer Unwirksamkeit oder gar Schädlichkeit eine Fortsetzung der Studie in beiden Gruppen obsolet.

Die Behandlungsdauer ist vor dem Hintergrund des in der Regel sehr langsamen natürlichen Verlaufs der RP so zu bemessen, dass eine durch die Intervention erreichte Verlangsamung der Progredienz der RP zuverlässig detektiert werden kann. Im Rahmen bisheriger Untersuchungen kam ein Therapieschema zum Einsatz, bei dem die TES einmal pro Woche 30 Minuten lang angewandt wurde. Die im Antragsverfahren gemäß § 137e Absatz 7 SGB V einerseits und im Einschätzungsverfahren gemäß 2. Kapitel § 6 Absatz 2 VerfO andererseits vorgelegten Vorschläge zur Behandlungsdauer variieren zwischen zwei und vier Jahren.

A-2.8 Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität der Studiendurchführung

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 glaubwürdig sind.

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

Die Einhaltung dieser Standards soll an allen Studienzentren gleichermaßen gewährleistet sein. Dabei umfasst der Begriff „Behandlung gemäß dem Studienprotokoll“ auch eine im Protokoll standardisierte Vorgehensweise der Anleitung der Studienteilnehmer zur Heimselbstbehandlung, sofern die verwendeten Medizinprodukte dies zulassen.

A-2.9 Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung

Die Erstellung eines vollständigen Studienberichts (entsprechend der ICH-E3 Guideline³) ist notwendig.

Die Methoden und Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend öffentlich zugänglich zu machen. In Bezug auf die Begründung der Studie, deren Konzeption und Ergebnisse ist Transparenz herzustellen. Die Veröffentlichung des Studienprotokolls ist vorzusehen. Die Registrierung der Studien soll in einschlägigen Registern klinischer Studien erfolgen. Eine Vollpublikation der (zentralen) Ergebnisse in einer (referierten) wissenschaftlichen Zeitschrift ist vorzusehen.

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 sind der unabhängigen wissenschaftlichen Institution bei deren Erstellung des Studienkonzepts und des darauf beruhenden Studienprotokolls vorbehalten; sie bedürfen der Begründung anhand wissenschaftlicher Maßstäbe.

A-2.10 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.

A-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.

1. § 3 Absatz 1 Satz 1 des Beschlussentwurfs wurde wie folgt geändert:
Zur geeigneten Abbildung der Zielpopulation sollen nur Personen eingeschlossen werden, bei denen eine syndromale oder nicht-syndromale Form der Retinopathia Pigmentosa (RP) ~~in der Ausprägung der Stäbchen-Zapfen-Dystrophie~~ diagnostiziert wurde.
2. § 6 Absatz 1 des Beschlussentwurfs wurde wie folgt geändert:
Bei der Erprobungsstudie muss es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie handeln. ~~Die Randomisierung durch unterschiedliche Behandlung der Augen eines Patienten ist dabei auszuschließen.~~ Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.
3. § 7 des Beschlussentwurfs wurde wie folgt geändert:
Es ist ~~sicherzustellen, dass~~ in jedem Studienzentrum sicherzustellen, dass die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.

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

A-4 Bürokratiekostenermittlung

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

A-5 Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 S. 4 Verfo

Für die Schätzung der für die Studie erforderlichen Fallzahl wurden die üblichen Annahmen zugrunde gelegt (Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$; Power von $1-\beta = 80\%$). Annahmen zum erwarteten Effekt der TES beruhten zum einen auf den Ergebnissen der Studie Schatz 2011 zur Gesichtsfeldfläche. Da sich in der Folgestudie EST-2 keine statistisch signifikanten Effekte zeigten, wurde zum anderen in weiteren Szenarien eine halbierte Effektgröße zugrunde gelegt. Bezüglich des Randomisierungsverhältnisses wurde eine gleichmäßige Verteilung der Patienten auf die Gruppen sowie eine Verteilung von 2:1, wie vom AS vorgeschlagen, angenommen. Die Variation von Effektgrößen und Randomisierungsverhältnissen führt in den verschiedenen Szenarien zu Fallzahlen im Bereich von ca. 250 bis 1100 Patienten. Die Größenordnung der notwendigen Fallzahl hängt maßgeblich von der Größe des nachzuweisenden Effekts ab. Bei Annahme einer Effektgröße, die der Studie Schatz 2011 entspricht, ergeben sich geringe Fallzahlen; die Halbierung der Effektgröße führt zu einer Erhöhung der notwendigen Fallzahl um etwa den Faktor 4. Nur einen sehr geringen Anteil an den Unterschieden der Fallzahlen hat das Randomisierungsverhältnis.

Gemäß Informationen der Koordinierungszentren für Klinische Studien lässt sich für aufwändige Studien mittlerer Größe (100 bis 500 Teilnehmer) ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5000 € je Teilnehmer beziffern. Bei großen Studien (> 500 Teilnehmer) liegt dieser bei etwa 3000 € je Teilnehmer. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten je nach Szenario von 1,2 Mio. € bis 3,3 Mio. € berechnen.

A-6 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
24.07.2014		Antrag der Okuvision GmbH auf Erprobung der Transkornealen Elektrostimulation bei Retinopathia Pigmentosa
16.10.2014	Plenum	Annahme des Antrags auf Erprobung
16.04.2015	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
09.07.2015	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)
19.08.2015		Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
12.11.2015	UA MB	Beratung der Ergebnisse der AG (Erprobungs-Richtlinie, Tragende Gründe)
12.11.2015	UA MB	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 Verfo)

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
10.12.2015		Schriftliche Stellungnahme des BVMed
11.12.2015		Schriftliche Stellungnahme der Okuvision GmbH
28.01.2016	UA MB	Anhörung (mündliche Stellungnahmen)
25.02.2016	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)
16.12.2015		Einleitung des Kostenminderungsverfahrens
11.05.2017		Abschluss des Kostenminderungsverfahrens
01.06.2017		Erneuerung der Finanzierungszusage aufgrund Schätzung der Studienkosten durch die Retina Implant AG als Rechtsnachfolgerin der Okuvision GmbH
01.06.2017		Schriftliche Stellungnahme der Retina Implant AG
13.07.2017	UA MB	Abschließende Beratung
20.07.2017	Plenum	Beschluss der Erprobungs-Richtlinie
21.09.2017		Nichtbeanstandung i.R.d. Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V des Bundesministeriums für Gesundheit
06.10.2017		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
07.10.2017		Inkrafttreten

A-7 Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung der Transkornealen Elektrostimulation bei Retinopathia Pigmentosa entsprechend des Beschlusses vom 20. Juli 2017.

A-8 Beschluss

Veröffentlicht BAnz AT 06.10.2017 B3

Vom 20. Juli 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. Juli 2017 folgende Richtlinie zur Erprobung der Transkornealen Elektrostimulation bei Retinopathia Pigmentosa (Erprobungs-Richtlinie Transkorneale Elektrostimulation bei RP; TES-RP Erp-RL) beschlossen:

- I. Die Erprobungs-Richtlinie Transkorneale Elektrostimulation bei RP wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie

des Gemeinsamen Bundesausschusses

zur Erprobung der Transkornealen Elektrostimulation bei Retinopathia Pigmentosa (Erprobungs-Richtlinie Transkorneale Elektrostimulation bei RP; TES-RP Erp-RL)

§ 1 Zielsetzung

¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der transkornealen Elektrostimulation (TES) bei Retinopathia Pigmentosa (RP) 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 notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden.

²Die hierfür notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. ³Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls sind die Vorschläge der an den Kosten beteiligten Unternehmer zu berücksichtigen und das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

§ 2 Fragestellung

¹Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit RP (Population) durch die TES (Intervention) im Vergleich zu einer Scheinintervention (Comparator) patientenrelevante Endpunkte (Outcome) so beeinflusst werden können, dass der Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode zulässig ist. ²Es handelt sich um eine Überlegenheitsfragestellung.

§ 3 Population

(1) ¹Zur geeigneten Abbildung der Zielpopulation sollen nur Personen eingeschlossen werden, bei denen eine syndromale oder nicht-syndromale Form der Retinopathia Pigmentosa (RP) diagnostiziert wurde. ²Visus und Gesichtsfeld müssen ein zu definierendes Mindestmaß aufweisen, von welchem aus eine Verlangsamung der Krankheitsprogredienz noch messbar und mit einem patientenrelevanten Nutzen verbunden ist.

(2) Auszuschließen sind Erkrankungen, die die Wirksamkeit der Prüfindervention oder die Erhebung von Endpunktdaten unabhängig von der RP beeinflussen könnten.

(3) Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Vorerkrankungen) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Absatz 1 ermöglicht wird.

§ 4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)

(1) Die Studienbehandlung (Intervention) ist die TES mit einer zu definierenden Stimulationsstärke sowie Anwendungsdauer und -häufigkeit.

(2) Die angemessene Vergleichsintervention ist eine Scheinbehandlung.

§ 5 Endpunkte

(1) Primärer Endpunkt ist eine als klinisch relevant zu begründende Veränderung der Gesichtsfeldfläche.

(2) ¹Als sekundäre Endpunkte sind zumindest Visus, Farbwahrnehmung, Kontrastwahrnehmung, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse zu erheben. ²Die sekundären Endpunkte sind anhand validierter Instrumente zu erfassen.

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

(1) ¹Bei der Erprobungsstudie muss es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie handeln. ²Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.

(2) ¹Eine effektive Verblindung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer ist anzustreben. ²Die Personen, die die Endpunkte erheben, müssen vollständig gegen die Intervention verblindet sein.

(3) ¹Bei Studieneinschluss sind insbesondere die Ausgangswerte der Endpunktparameter und die Charakteristika der Patientenpopulation zu erfassen. ²Weitere Messzeitpunkte sind a priori festzulegen; dabei ist eine ausreichend lange Behandlungszeit zu gewährleisten, um eine Aussage über die Verlangsamung der Progression zu ermöglichen.

(4) Geeignete Interimsanalysen zur Entscheidung über Fortsetzung oder Abbruch der Studie sind vorzusehen.

§ 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität der Studiendurchführung

Es ist in jedem Studienzentrum sicherzustellen, dass die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.

§ 8 Anforderungen an die Durchführung, wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung

(1) ¹Die Methoden und Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend nach Abschluss der Studie öffentlich zugänglich zu machen. ²Hierzu 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, einzureichen.

(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.“

II. Die Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juli 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-9 Anhang

A-9.1 Ankündigung der Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie im Bundesanzeiger

 Bundesanzeiger Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz www.bundesanzeiger.de	Bekanntmachung Veröffentlicht am Mittwoch, 19. August 2015 BAnz AT 19.08.2015 B3 Seite 1 von 5
--	--

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)**

1. über die Aufnahme von Beratungen zu Richtlinien auf Erprobung der Methoden

- transkorneale Elektrostimulation bei Retinopathia pigmentosa,
- Elektrostimulation zur Gewebedefektbehandlung bei *Ulcus cruris venosum*,
- Elektrostimulation zur Gewebedefektbehandlung bei diabetischem Fußulkus
sowie

2. zur Ermittlung

**a) der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller zu Beratungen des G-BA
über die unter Nummer 1 genannten Methoden
und**

**b) der an der Beteiligung an einer Erprobung interessierten Medizinproduktehersteller
und solcher Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter
der unter Nummer 1 genannten Methoden ein wirtschaftliches Interesse
an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben
- Aufforderung zur Meldung -**

Vom 6. August 2015

1. Aufnahme von Beratungen zu Erprobungs-Richtlinien

Im Rahmen der Bescheidungen der Anträge auf Erprobung gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) ist der G-BA zu der Auffassung gelangt, dass der Nutzen der

- transkornealen Elektrostimulation bei Retinopathia pigmentosa

bislang nicht hinreichend belegt ist, sie jedoch hinreichendes Potenzial für eine Erprobung gemäß § 137e SGB V bietet. In seiner Sitzung am 16. April 2015 hat der G-BA beschlossen, das Beratungsverfahren für eine Richtlinie auf Erprobung dieser Methode gemäß § 137e Absatz 1 SGB V einzuleiten. In dieser Richtlinie wird die Studie konkretisiert, die die Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben soll.

Im Rahmen der Bescheidungen von zwei weiteren Anträgen auf Erprobung gemäß § 137e Absatz 7 SGB V ist der G-BA auch zu der Auffassung gelangt, dass der Nutzen der galvanotaktischen Gewebedefektbehandlung bei *Ulcus cruris venosum* und bei diabetischem Fußulkus bislang nicht hinreichend belegt ist, sie jedoch hinreichendes Potenzial für eine Erprobung gemäß § 137e SGB V bietet. In seiner Sitzung am 16. April 2015 hat der G-BA deshalb beschlossen, die Beratungsverfahren für Richtlinien auf Erprobung der galvanotaktischen Gewebedefektbehandlung bei *Ulcus cruris venosum* und bei diabetischem Fußulkus aufzunehmen. Er hat dabei die vom Antragsteller gewählte Beschreibung der Intervention übernommen, die sich aus der Tatsache ergibt, dass mit dem zum Einsatz kommenden Stimulationsgerät niederfrequente monophasische Gleichstromimpulse über eine Verbandelektrode appliziert werden.

Da es sich bei dieser Intervention um eine Applikation niederfrequenter monophasischer Gleichstromimpulse über eine Verbandelektrode mit einer definierten Ladungsmenge pro Zeiteinheit bzw. pro Fläche mit hydroaktiver Wundauflage handelt und nach Stand der Erkenntnisse die Ladungsmenge pro Zeiteinheit bzw. pro Fläche als wirkungs-



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 19. August 2015
BAnz AT 19.08.2015 B3
Seite 2 von 5

relevanter Faktor bei dieser Form der Gewebedefektbehandlung anzusehen ist, hat der G-BA im Weiteren die Definition der zu erprobenden Methoden wie folgt erweitert:

- Elektrostimulation zur Gewebedefektbehandlung bei Ulcus cruris venosum,
- Elektrostimulation zur Gewebedefektbehandlung bei diabetischem Fußulkus.

Die galvanotaktische Gewebedefektbehandlung ist von dieser Definition umfasst und damit auch Gegenstand der Erprobung der Gewebedefektbehandlung bei den beiden vorgenannten Indikationen.

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens eine erste Einschätzung zu den angekündigten Beratungsgegenständen abzugeben.

Die Einschätzungen zu den oben genannten Beratungsthemen sind anhand der jeweils themenbezogenen Fragebögen innerhalb einer Frist von sechs Wochen nach dieser Veröffentlichung in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

erprobung137e@g-ba.de

Die Fragebögen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf den Internetseiten des G-BA unter: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2234/>

2. Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller sowie weiterer an der Beteiligung an einer Erprobung interessierter Unternehmen

– Aufforderung zur Meldung –

a) Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller

Der G-BA hat vor Entscheidungen über die Richtlinien nach den §§ 135, 137c und 137e SGB V zu Methoden, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruhen, u. a. den jeweils betroffenen Medizinprodukteherstellern (im Folgenden: Hersteller) Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Diesbezüglich eröffnet der G-BA den jeweils betroffenen Herstellern die Gelegenheit zur Anforderung von Beschlussunterlagen zu geplanten Entscheidungen des G-BA, die die nachfolgenden Methoden zum Gegenstand haben:

- transkorneale Elektrostimulation bei Retinopathia pigmentosa,
- Elektrostimulation zur Gewebedefektbehandlung bei Ulcus cruris venosum,
- Elektrostimulation zur Gewebedefektbehandlung bei diabetischem Fußulkus.

Mit dieser Bekanntmachung informiert der G-BA auch über die maßgeblichen gesetzlichen Voraussetzungen für die Stellungnahmeberechtigung. Wenn Sie als Medizinproduktehersteller von Entscheidungen zu den vorgenannten Methoden betroffen sind, weil Sie ein Medizinprodukt produzieren, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer der vorgenannten Methoden maßgeblich beruht, können Sie die jeweiligen Beschlussunterlagen anfordern.

Zur Prüfung des Vorliegens der genannten Voraussetzungen des Stellungnahmerechts sind Ausführungen oder aussagekräftige Unterlagen zu folgenden Aspekten erforderlich:

- aa) Bezeichnung und Beschreibung des von Ihnen letztverantwortlich hergestellten (nicht nur vertriebenen oder im Auftrag bzw. mit Genehmigung des verantwortlichen Herstellers hergestellten) Medizinprodukts.
- bb) Beschreibung der Einbindung des Medizinprodukts in die Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode.
- cc) Angabe der Zweckbestimmung, mit der das Medizinprodukt in Verkehr gebracht wurde.

Bitte fügen Sie die medizinproduktrechtliche Konformitätserklärung bzw. das -zertifikat des Medizinprodukts für das Inverkehrbringen in der Bundesrepublik Deutschland sowie die technische Gebrauchsanweisung bei und teilen Sie uns Ihre Korrespondenz-Post- und E-Mail-Adresse unter Angabe einer Kontaktperson mit.

Die obengenannten Unterlagen sind in deutscher Sprache innerhalb einer Frist von sechs Wochen nach dieser Veröffentlichung bei der Geschäftsstelle des G-BA – nach Möglichkeit auch in elektronischer Form (z. B. als Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail – einzureichen.

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen
Postfach 12 06 06
10596 Berlin
E-Mail: erprobung137e@g-ba.de

b) Ermittlung der an der Beteiligung an einer Erprobung interessierten Medizinproduktehersteller und solcher Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben

Der G-BA kann gemäß § 137e SGB V Richtlinien zur Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden beschließen. Beruht 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



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 19. August 2015
BAnz AT 19.08.2015 B3
Seite 3 von 5

Medizinprodukts oder Unternehmen, die gemäß 2. Kapitel § 17 Absatz 6 der Verfahrensordnung (VerfO) 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).

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.

Zu den einzelnen Begrifflichkeiten und dem Verfahren zur Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden wird auf die Verfahrensordnung des G-BA verwiesen (VerfO; abrufbar unter www.g-ba.de).

Der G-BA hatte nach positiver Bescheidung zum Erprobungspotenzial des nachstehenden Antragsgegenstands gemäß § 137e Absatz 7 SGB V das Beratungsverfahren für eine Richtlinie auf Erprobung der:

- transkornealen Elektrostimulation bei Retinopathia pigmentosa
eingeleitet.

Gleiches gilt für eine Richtlinie auf Erprobung der galvanotaktischen Gewebedefektbehandlung bei Ulcus cruris venosum und eine Richtlinie auf Erprobung der galvanotaktischen Gewebedefektbehandlung bei diabetischem Fußulkus. Da es sich bei dieser Intervention um eine Applikation niederfrequenter monophasischer Gleichstromimpulse über eine Verbandelektrode mit einer definierten Ladungsmenge pro Zeiteinheit bzw. pro Fläche mit hydroaktiver Wundauflage handelt und nach Stand der Erkenntnisse die Ladungsmenge pro Zeiteinheit bzw. pro Fläche als wirkungsrelevanter Faktor bei dieser Form der Gewebedefektbehandlung anzusehen ist, hat der G-BA im Weiteren die Definition der zu erprobenden Methoden wie folgt erweitert:

- Elektrostimulation zur Gewebedefektbehandlung bei Ulcus cruris venosum,
- Elektrostimulation zur Gewebedefektbehandlung bei diabetischem Fußulkus.

Die galvanotaktische Gewebedefektbehandlung ist von dieser Definition umfasst und damit auch Gegenstand der Erprobung der Gewebedefektbehandlung bei den beiden vorgenannten Indikationen.

Von den Unternehmen, die einen Antrag auf Erprobung der vorgenannten Fragestellungen gestellt hatten, wurde bereits mit Antragstellung dem Grunde nach erklärt, dass sie bereit sind, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung in angemessener Höhe zu übernehmen.

Der G-BA fordert nun weitere betroffene Medizinproduktehersteller und Anbieter dieser Methoden auf, sich bei Interesse an der in der VerfO konkretisierten Form der Beteiligung an einer Erprobung beim G-BA zu melden und eine Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme des Studienoverheads im vorgenannten Umfang dem Grunde nach abzugeben (siehe Anlage: Muster „Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach“); vgl. dazu Anlage IV zum 2. Kapitel VerfO: Kostenordnung für § 137e Absatz 6 SGB V (KO).

Bitte übermitteln Sie zugleich Ausführungen oder aussagekräftige Unterlagen zur Bezeichnung und Beschreibung des Produkts, zur Einbindung des Produkts in die Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode und zur Zweckbestimmung, für die das Medizinprodukt in Verkehr gebracht wurde. Dies gilt für Unternehmen, die keine Medizinproduktehersteller sind, entsprechend hinsichtlich der von ihnen angebotenen Leistung. Bitte fügen Sie außerdem die medizinproduktrechtliche Konformitätsbewertung bzw. das -zertifikat des Medizinprodukts für das Inverkehrbringen in der Bundesrepublik Deutschland, sowie die technische Gebrauchsanweisung bei.

Der Tatsache, dass vor Erstellung der Erprobungs-Richtlinie allenfalls grob abschätzbar ist, wie hoch die Studienkosten sein werden und welcher Anteil von den Beteiligten zu tragen ist, wird mit dem offenen Charakter dieser Bereitschaftserklärung Rechnung getragen. Auf den in der Nummer 1 dieser Bekanntmachung erwähnten Fragebögen, mit denen Sie Ihre Einschätzungen zu den Eckpunkten der jeweiligen Erprobungs-Richtlinie abgeben können, haben Sie auch die Möglichkeit, sich zu den zu erwartenden Overheadkosten zu äußern.

Mit der Bereitschaftserklärung nach § 4 KO bekundet das Unternehmen zunächst, über die Obligation einer Kostenübernahme und deren Festlegungsverfahren informiert zu sein sowie seine grundsätzliche Bereitschaft, die Kosten der Erprobung im Sinne des § 137e Absatz 5 SGB V bei Vorliegen der Voraussetzungen in angemessenem Umfang zu übernehmen. Sie ist deshalb rechtlich als Absichtserklärung (Letter of Intent) anzusehen. Sie soll damit zugleich zum Ausdruck bringen, dass die mit ihr erklärte Absicht zur Tragung der oben genannten Studienkosten in dem Wissen um die Verfahrensregelungen zur Beteiligung und insbesondere zur Bestimmung des angemessenen Umfangs der Kostentragung abgegeben wird.



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 19. August 2015
BAnz AT 19.08.2015 B3

Seite 4 von 5

Die verbindliche Kostenübernahmeerklärung nach § 6 KO wird von den beteiligten Unternehmen deshalb erst nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens, aber vor dem Beschluss der Erprobungs-Richtlinie gefordert. Mit jener Kostenübernahmeerklärung verpflichtet sich das Unternehmen vorvertraglich zum Abschluss einer Finanzierungsvereinbarung.

Bitte übersenden Sie die ausgefüllte und unterschriebene „Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach“ innerhalb einer Frist von sechs Wochen nach dieser Veröffentlichung an folgende Adresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen
Postfach 12 06 06
10596 Berlin

Berlin, den 6. August 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Der Vorsitzende
Deisler



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 19. August 2015
BAnz AT 19.08.2015 B3
Seite 5 von 5

Anlage

(bitte verwenden Sie für jede Methode ein eigenes Formular)

Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach für die wissenschaftliche Begleitung und Auswertung einer Erprobung der

Unternehmen
Name
Anschrift
Produkt
Kontaktperson
Name, Vorname
Anschrift
E-Mail
Telefon- und Telefaxnummer

Hiermit erklärt sich das vorgenannte Unternehmen in Kenntnis der Regelungen des 2. Kapitels VerfO gemäß § 137e Absatz 6 SGB V in Verbindung mit 2. Kapitel § 27 Absatz 2 Satz 1 VerfO dem Grunde nach bereit, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung für die Erprobung der vorgenannten Methode in angemessener Höhe zu übernehmen.		
Ort, Datum	Name in Druckbuchstaben	Unterschrift

Hiermit erklärt sich das vorgenannte Unternehmen damit einverstanden, dass allen anderen Unternehmen, die eine zulässige Erklärung zur Übernahme der Kosten dem Grunde nach für die Erprobung der vorgenannten Methode abgegeben haben, seine vorliegende Erklärung übermittelt werden darf (freiwillige Angabe).		
Ort, Datum	Name in Druckbuchstaben	Unterschrift

A-9.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über eine Richtlinie auf Erprobung der transkornealen Elektrostimulation bei Retinopathia Pigmentosa

Am 16. April 2015 hat der G-BA beschlossen, Beratungen zu einer Richtlinie auf Erprobung gemäß § 137e Abs. 1 SGB V der folgenden Methode aufzunehmen:

- Transkorneale Elektrostimulation bei Retinopathia Pigmentosa.

Die Methode hat das Potenzial für einen patientenrelevanten Nutzen, da die bislang vorliegenden Erkenntnisse positive Effekte im Hinblick auf den Endpunkt Gesichtsfeldfläche zeigen.

Hiermit erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zu den Eckpunkten der Richtlinie auf Erprobung der o. g. Methode.

Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen. Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (s. Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an erprobung137e@g-ba zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Fragebogen



Überlegungen des G-BA zu den Eckpunkten einer Richtlinie auf Erprobung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Zielsetzung</p> <p>Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der transkornealen Elektrostimulation (TES) bei Retinopathia Pigmentosa (RP) 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 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 Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. Bei der Erstellung des Studienprotokolls sind die Vorschläge der an den Kosten beteiligten Unternehmer zu berücksichtigen und das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.</p>	
<p>Fragestellung</p> <p>Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit RP (Population) durch die TES (Intervention) im Vergleich zu einer Scheinintervention (Vergleichsintervention) patientenrelevante Endpunkte (Outcome) so verbessert werden können, dass der Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode zulässig ist.</p>	
<p>Population</p> <p>(1) In die Erprobungsstudie sollen nur Personen eingeschlossen werden, bei denen eine syndromale oder nicht-syndromale Form der Stäbchen-Zapfen-Dystrophie mit einem Visus von ≥ 0.1 und einem Gesichtsfeld von $\geq 10^\circ$ (III/4e) diagnostiziert wurde.</p> <p>(2) Auszuschließen sind Fälle mit Zapfen-Stäbchen-Dystrophie sowie mit ophthalmologischen Erkrankungen, die die Wirksamkeit der Prüfintervention oder die Erhebung von Endpunktdaten unabhängig von der RP beeinflussen könnten.</p> <p>(3) Die Ein- und Ausschlusskriterien (z. B.</p>	

Fragebogen



Überlegungen des G-BA zu den Eckpunkten einer Richtlinie auf Erprobung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Vorerkrankungen) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Absatz 1 ermöglicht wird.</p>	
<p>Intervention und Vergleichsintervention</p> <p>(1) Die Studienbehandlung (Intervention) ist die TES mit einer zu definierenden Stimulationsstärke in Prozent (z.B. 150% oder 200%) der individuellen Reizstromschwelle.</p> <p>(2) Die Konkretisierung der Intervention soll das folgende Therapieschema angemessen berücksichtigen: Anwendung einmal pro Woche 30 Minuten lang über insgesamt 208 Wochen.</p> <p>(3) Die angemessene Vergleichsintervention ist eine Scheinbehandlung.</p>	
<p>Endpunkte</p> <p>(1) Primärer Endpunkt ist eine a priori als klinisch relevant zu definierende Verringerung der Progressionsrate der Gesichtsfeldflächenverkleinerung.</p> <p>(2) Als sekundäre Endpunkte sind jedenfalls Visus, Farbwahrnehmung, Kontrastwahrnehmung, Dunkeladaption sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erheben. Die sekundären Endpunkte sind anhand validierter Instrumente zu erfassen.</p> <p>(3) Der minimale klinisch relevante Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist a priori zu definieren.</p>	
<p>Studientyp und Beobachtungszeitraum</p> <p>(1) Bei der Erprobungsstudie muss es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie handeln.</p> <p>(2) Eine effektive Verblindung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer sowie der Personen, die die Endpunkte erheben, muss gewährleistet sein.</p> <p>(3) Bei Studieneinschluss sind insbesondere 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 ermög-</p>	



Fragebogen

Überlegungen des G-BA zu den Eckpunkten einer Richtlinie auf Erprobung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
lichen.	
<p>Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität der Studiendurchführung</p> <p>Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden. 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>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, einzureichen.</p> <p>(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.</p>	
<p>Ergänzende Aspekte</p>	
<p>Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.</p>	

Fragebogen



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 (sogenanntes 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?
Nach Einschätzung des G-BA bedingt die hier zu planende Studie einen hohen Aufwand je Proband, so dass unter Berücksichtigung der Fallzahlplanung (ca. 250 bis 1.100 Patienten) die Overheadkosten auf 1.200.000 € bis 3.300.000 € geschätzt werden.	

A-9.3 Eingegangene Einschätzungen

Einschätzende	Eingegangen am
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.	17.09.2015
Okuvision GmbH	28.09.2015
Deutsche Ophthalmologischen Gesellschaft e.V.	29.09.2015

A-9.4 Kostentragung der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung der Erprobungsstudie**A-9.4.1 Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach**

Beruhet die technische Anwendung der Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, darf der G-BA einen Beschluss zur Erprobung nach 2. Kap. § 22 VerfO 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 zu Lasten der Krankenkassen haben, zuvor gegenüber dem G-BA bereit erklären, die nach § 137e Abs. 5 SGB V entstehenden Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung in angemessenem Umfang zu übernehmen (2. Kap. § 27 VerfO).

Im Rahmen der Abgabe eines Antrags auf Erprobung der Transkornealen Elektrostimulation bei Retinopathia Pigmentosa gemäß § 137e Abs. 7 SGB V hat die Antragstellerin die Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach gemäß 2. Kap. § 27 Abs. 2 VerfO erklärt.

Mit der im Kapitel 7.1 abgebildeten Bekanntmachung vom 6. August 2015 hat der G-BA weitere Medizinproduktehersteller und solche Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter einer neuen Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, aufgefordert, sich bei Interesse an der Beteiligung an einer Erprobung zu melden und eine Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach gemäß 2. Kap. § 27 Abs. 2 VerfO abzugeben (s. dazu 2. Kap. § 23 Abs. 2 VerfO).

Da keine entsprechenden Meldungen beim G-BA eingegangen sind, bleibt das antragstellende Unternehmen alleiniger Kostenträger der Overheadkosten der geplanten Erprobungsstudie. Diesem kostentragenden Unternehmen wurde Gelegenheit gegeben, einen Antrag auf Ermäßigung des Kostenanteils nach Abschnitt III der KostO zu stellen.

A-9.4.2 Kostenübernahmeerklärung aufgrund Kostenschätzung

Gemäß 2. Kap. § 6 KostO sind vor Beschluss der Erprobungs-Richtlinie die abgegebenen Erklärungen nach § 4 KostO auf Grundlage des Beschlussentwurfs der Erprobungs-Richtlinie, der Schätzungen zu den Studienkosten und den Angaben zur Kostenübernahme nach 2. Kap. § 22 Abs. 2 S. 4 VerfO von den beteiligten Unternehmen zu erneuern und damit die Verpflichtung zu übernehmen, eine Finanzierungsvereinbarung nach § 8 KostO auf dieser Grundlage abzuschließen (Kostenübernahmeerklärung).

Mit Schreiben vom 1. Juni 2017 wurde diese Kostenübernahmeerklärung durch die Retina Implant AG als Rechtsnachfolgerin der ursprünglich antragstellenden Okuvision GmbH abgegeben.

Gemeinsamer Bundesausschuss			
Original:	D. Reuter		
Kopie:	Sonntag		
Eingang	- 7. Juni 2017		UP HD
GF	M-VL	GS-V	AM
P/O	Recht	FB-Med.	Verw.

07. JUNI 2017
1448



Retina Implant AG • Gerhard-Kindler-Str. 13 • D-72770 Reutlingen

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abt. Methodenbewertung & veranlasste Leistungen
Herr Dr. Dietrich Sonntag, Herr Daniel Reuter
Wegelystr. 8
10623 Berlin

01. Juni 2017

Bearbeiter: Heike Sinner

Betreff Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme aufgrund der Kostenschätzung + Bitte FDA/WEH-Studienprotokoll vor finaler Beschlussfassung zur Erprobungsrichtlinie mit dem Beschlussentwurf abzugleichen

Sehr geehrter Herr Dr. Sonntag,

sehr geehrter Herr Reuter,

in der Anlage finden Sie die von Herrn Rubow unterzeichnete Erneuerung der Kostenübernahme aufgrund der Kostenschätzung.

Bitte erlauben Sie uns an dieser Stelle noch einen Hinweis zum Beschlussentwurf der Erprobungsrichtlinie:

Das dem G-BA mittlerweile vorliegende FDA/WEH-Studienprotokoll ist vor allem im Bereich § 6 Studientyp + Beobachtungszeitraum deutlich anders gelagert als der vorliegende Beschlussentwurf zur Erprobungsrichtlinie.

Konkret sieht der Beschlussentwurf folgendes vor:

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum:

Die Randomisierung durch unterschiedliche Behandlung der Augen eines Patienten ist auszuschließen.

→ Das FDA/WEH-Studienprotokoll sieht die Randomisierung beider Augen eines Patienten gegeneinander vor. Wir wurden darüber informiert, dass die beratenden Wissenschaftler und die FDA nach intensiver Diskussion zu diesem Beschluss gekommen sind. Beide Augen von Patienten, die zu erblinden drohen, über lange Zeiträume (24 Monate) nur sham zu stimulieren ist ethisch und wirtschaftlich problematisch. Das RI OkuStim® -Gerät kann eine Sham-Stimulation auf nur einem Auge bereitstellen. Weitere Vorteile sind, dass der Vergleich intrasubjektiv zwischen den beiden Augen ein und desselben Individuums die intersubjektiven Unterschiede zwischen zwei Individuen eliminieren kann.

Um mögliche Hürden für das finale Studienprotokoll der Erprobungsstudie zu vermeiden, sollte das Studienprotokoll der FDA/WEH aus unserer Sicht unbedingt VOR dem finalen Beschluss zur Erprobungsrichtlinie berücksichtigt werden.

Auch die sekundären Endpunkte sind im FDA/WEH-Studienprotokoll etwas anders als im Beschlussentwurf.

Retina Implant AG
Gerhard-Kindler-Str. 13
D-72770 Reutlingen
Tel +49 7121 - 36 40 3-0
Fax +49 7121 - 36 40 3-115
info@retina-implant.de
www.retina-implant.de

Vorstand:
Reinhard Rubow (Sprecher),
Jürgen Klein, Dr. Alfred Stett
Vorsitzender des Aufsichtsrates:
Prof. Dr. Eberhart Zrenner
HRB 723742 Amtsgericht Stuttgart
USt.IdNr.: DE227808128

BW Bank Stuttgart
IBAN: DE45 6005 0101 7477 5013 93
BIC (SWIFT): SOLADEST800
Volksbank Tübingen
IBAN: DE31 6419 0110 0077 3480 01
BIC (SWIFT): GENODES1TUE



Bitte melden Sie sich gerne bei Rückfragen.

Mit freundlichen Grüßen

Retina Implant AG

i.A.

Heike Sinner

Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme aufgrund Kostenschätzung
 für die wissenschaftliche Begleitung und Auswertung einer Erprobung der
 transkornealen Elektrostimulation bei Retinopathia Pigmentosa

Unternehmen
Name
RETINA IMPLANT AG
Anschrift
GERHARD-KINDLER-STR. 13 72770 REUTINGEN
Kontaktperson
Name, Vorname
RUBOW, REINHARD
Anschrift
S.O.
E-Mailadresse
[REDACTED]
Telefon- und Telefaxnummer
[REDACTED]

Hiermit erklärt sich das vorgenannte Unternehmen in Kenntnis der Regelungen des 5. Abschnitts des 2. Kapitels Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i. V. m. Anlage IV zum 2. Kapitel VerfO (Kostenordnung für § 137e Abs. 6 SGB V, KostO) gemäß § 6 KostO bereit, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung der Erprobung der vorgenannten Methode zu übernehmen. Es verpflichtet sich zum Abschluss einer Finanzierungsvereinbarung nach § 8 KostO auf der Grundlage der zugleich mit diesem Formular übermittelten Kostenschätzung.

Ort, Datum	Name des Unterzeichners	Unterschrift
Reutlingen, 31.5.17	REINHARD RUBOW	

A-9.5 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V

21/09/2017 15:17	EMPFANGEN 21/09/2017 16:24 030184413788	004930275030105 BMG REFERAT 213	GEM. BUNDESAUSSCHUSS S. 01/01
------------------	--	------------------------------------	----------------------------------

 Bundesministerium für Gesundheit	
---	---

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin	Dr. Josephine Tautz Ministerialrätin Leiterin des Referates 213 "Gemeinsamer Bundesausschuss, Strukturierte Behandlungsprogramme (DMP), Allgemeine medizinische Fragen in der GKV"
--	---

Gemeinsamer Bundesausschuss Wegelystraße 8 10623 Berlin	HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin POSTANSCHRIFT 11055 Berlin TEL +49 (0)30 18 441-4514 FAX +49 (0)30 18 441-3788 E-MAIL 213@bmg.bund.de INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de
--	---

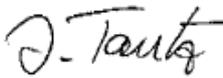
vorab per Fax: 030 - 275838105	AZ Berlin, 21. September 2017 213 - 21432 - 72
---------------------------------------	---

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 20. Juli 2017
hier: Richtlinie zur Erprobung der Transkornealen Elektrostimulation bei Retinopathia Pigmentosa

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 20. Juli 2017 über eine Richtlinie zur Erprobung der Transkornealen Elektrostimulation bei Retinopathia Pigmentosa wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag


Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6: S-Bahn S1, S2, S3, S7: Straßenbahn M 1	Cranienburger Tor Friedrichstraße
--	--------------------------------------

B Stellungnahmeverfahren vor abschließender Entscheidung des G-BA

B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 12. November 2015 folgende Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kap. 3. Abschnitt VerFO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- die Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V,
- die einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 HS 1 SGB V,
- die maßgeblichen Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 HS 2 SGB V,
- die betroffenen Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 HS 2 SGB V; da sich nach Bekanntmachung keine weiteren betroffenen Medizinproduktehersteller beim G-BA gemeldet haben, fällt hier nur der Antragsteller unter diese Regelung.

B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 12. November 2015 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 12. November 2015 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von schriftlichen Stellungnahmen innerhalb von 4 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

B-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist und
- dass u. a. dann von einer Anhörung abgesehen werden kann, wenn ein Stellungnahmeberechtigter auf sein Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet und der zuständige Unterausschuss keine Fragen zur schriftlichen Stellungnahme hat.

B-4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen

In der nachfolgenden Tabelle sind die Institutionen / Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde, aufgelistet.

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesärztekammer (BÄK)		Verzicht auf Wahrnehmung des Stellungnahmerechts
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften (durch G-BA ausgewählt)		
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG)		
Deutsche Physiologische Gesellschaft e.V. (DPG)		
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften (durch AWMF ausgewählt)		
Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT)		
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)		
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)		
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)		
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.		
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	10.12.2015	
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel -(eurocom)		
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)		
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)		
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)		
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)		
Zentralverband Elektronik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)		

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)		
Medizinprodukte-Hersteller		
Okuvision GmbH	11.12.2015	
Retina Implant AG	01.06.2017 (verfristet)	Die ergänzende Stellungnahme der Retina Implant AG als Rechtsnachfolgerin der Okuvision GmbH aufgrund neuer Erkenntnisse wurde durch den G-BA angenommen und in die Würdigung einbezogen.

B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Neben den nachgenannten Unterlagen wurden den Stellungnehmern keine weiteren Unterlagen übermittelt.

B-5.1 Beschlussentwurf

Beschlussentwurf



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung der Transkornealen Elektrostimulation bei Retinopathia Pigmentosa

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ, folgende Richtlinie über die Erprobung der Transkornealen Elektrostimulation bei Retinopathia Pigmentosa (Erprobungs-Richtlinie Transkorneale Elektrostimulation bei RP; TES-RP Erp-RL) beschlossen:

- I. Die Erprobungs-Richtlinie Transkorneale Elektrostimulation bei RP wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie

des Gemeinsamen Bundesausschusses

über die Erprobung der Transkornealen Elektrostimulation bei Retinopathia Pigmentosa
(Erprobungs-Richtlinie Transkorneale Elektrostimulation bei RP; TES-RP Erp-RL)

§ 1 Zielsetzung

¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der transkornealen Elektrostimulation (TES) bei Retinopathia Pigmentosa (RP) 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 notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. ²Die hierfür notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. ³Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls sind die Vorschläge der an den Kosten beteiligten Unternehmer zu berücksichtigen und das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

§ 2 Fragestellung

¹Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit RP (Population) durch die TES (Intervention) im Vergleich zu einer Scheinintervention (Comparator) patientenrelevante Endpunkte (Outcome) so beeinflusst werden können, dass der Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode zulässig ist. ²Es handelt sich um eine Überlegenheitsfragestellung.

§ 3 Population

Position DKG, GKV-SV, KBV	Position PatV
(1) ¹ Zur geeigneten Abbildung der Zielpopulation sollen nur Personen eingeschlossen werden, bei denen eine syndromale oder nicht-syndromale Form der Retinopathia Pigmentosa (RP) in der Ausprägung der Stäbchen-Zapfen-Dystrophie diagnostiziert wurde. ² Visus und Gesichtsfeld müssen ein zu definierendes Mindestmaß aufweisen, von welchem aus eine Verlangsamung der Krankheitsprogredienz noch messbar und mit einem patientenrelevanten Nutzen verbunden ist.	(1) ¹ Zur geeigneten Abbildung der Zielpopulation sollen nur Personen eingeschlossen werden, bei denen eine syndromale oder nicht-syndromale Form der Retinopathia Pigmentosa (RP) in der Ausprägung der Stäbchen-Zapfen-Dystrophie diagnostiziert wurde. ² Visus und Gesichtsfeld müssen ein zu definierendes Mindestmaß aufweisen, von welchem aus eine Verlangsamung der Krankheitsprogredienz noch messbar und mit einem patientenrelevanten Nutzen verbunden ist.

(2) Auszuschließen sind Erkrankungen, die die Wirksamkeit der Prüflintervention oder die Erhebung von Endpunktdaten unabhängig von der RP beeinflussen könnten.

(3) Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Vorerkrankungen) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Absatz 1 ermöglicht wird.

§ 4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)

(1) Die Studienbehandlung (Intervention) ist die TES mit einer zu definierenden Stimulationsstärke sowie Anwendungsdauer und -Häufigkeit.

(2) Die angemessene Vergleichsintervention ist eine Scheinbehandlung.

§ 5 Endpunkte

(1) Primärer Endpunkt ist eine a priori als minimale klinisch relevant zu definierende Verringerung der Progressionsrate der Gesichtsfeldflächenverkleinerung.

(2) ¹Als sekundäre Endpunkte sind jedenfalls Visus, Farbwahrnehmung, Kontrastwahrnehmung, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse zu erheben. ²Die sekundären Endpunkte sind anhand validierter Instrumente zu erfassen und der jeweils klinisch relevante Unterschied ist zu definieren.

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

(1) ¹Bei der Erprobungsstudie muss es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie handeln. ²Die Randomisierung durch unterschiedliche Behandlung der Augen eines Patienten ist dabei auszuschließen. ³Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.

(2) ¹Eine effektive Verblindung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer ist anzustreben. ²Die Personen, die die Endpunkte erheben, müssen vollständig gegen die Intervention verblindet sein.

(3) ¹Bei Studieneinschluss sind insbesondere die Ausgangswerte der Endpunktparameter und die Charakteristika der Patientenpopulation zu erfassen. ²Weitere Messzeitpunkte sind a priori festzulegen; dabei ist eine ausreichend lange Behandlungszeit

zu gewährleisten, um eine Aussage über die Verlangsamung der Progression zu ermöglichen.

(4) Geeignete Interimsanalysen sind vorzusehen.

§ 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität der Studiendurchführung

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.

§ 8 Anforderungen an die Durchführung, wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung

(1) ¹Die Methoden und Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend nach Abschluss der Studie öffentlich zugänglich zu machen. ²Hierzu 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, einzureichen.

(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."

II. Die Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B-5.2 Tragende Gründe

Tragende Gründe



zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung der Transkornealen Elektrostimulation bei Retinopathia Pigmentosa

Vom T. Monat JJJJ

Inhalt

1	Rechtsgrundlagen.....	2
2	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Hintergrund.....	2
2.2	Zu § 1 Zielsetzung.....	2
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.....	5
2.7	Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	5
2.8	Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität der Studiendurchführung	6
2.9	Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung.....	6
2.10	Verhältnis zwischen G-BA und wissenschaftlicher Institution	6
3	Würdigung der Stellungnahmen	6
4	Bürokratiekostenermittlung.....	6
5	Verfahrensablauf.....	7
6	Fazit.....	8

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 Gemeinsame Bundesausschuss 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 16. Oktober 2014 einen Antrag auf Erprobung der Transkornealen Elektrostimulation (TES) bei Retinopathia Pigmentosa (RP) positiv beschieden. Insgesamt lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen ein Potenzial für einen patientenrelevanten Nutzen für die TES bei Patientinnen und Patienten mit RP ableiten, welches insbesondere auf den vorhandenen Erkenntnissen zum Endpunkt Gesichtsfeld beruht. Gleichzeitig hat der G-BA festgestellt, dass auf Basis der mit dem Antrag 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 16. April 2015 beschlossen, das Beratungsverfahren zur Richtlinie zur Erprobung der TES bei RP 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.

Bei der RP handelt es sich um eine durch Vererbung oder spontane Mutation entstehende Netzhautdegeneration, die durch den progredienten Untergang der Photorezeptoren gekennzeichnet ist. Die Erkrankung geht mit verschiedenen Symptomen einher, hierzu zählen Nachtblindheit, schlechte Anpassung der Augen auf sich ändernde Lichtbedingungen, Blendempfindlichkeit, Einschränkung des Gesichtsfeldes, Störung des Kontrastsehens, Störung des Farbsehens sowie Verlust der Sehschärfe. Die Erkrankung führt in den meisten Fällen zur Erblindung der Patientinnen und Patienten im gesetzlichen Sinne.

Der Einsatz der TES zielt darauf ab, durch die elektrische Reizung der Netzhaut mittels einer Hornhautelektrode den Untergang der Sinneszellen zu verlangsamen und somit die Sehleistung der Betroffenen länger zu erhalten.

2.2 Zu § 1 Zielsetzung

Mit den Vorgaben in § 1 Satz 1 soll der G-BA in die Lage versetzt werden, die im o.g. Potenzialbescheid festgestellte Evidenzlücke zu schließen.

Die für die Studiendurchführung zuständige unabhängige wissenschaftliche Institution muss gemäß § 1 Satz 2 sicherstellen, dass die im Rahmen der Erprobung durchgeführte Studie so

geplant wird, dass die für die spätere Richtlinienentscheidung maßgebliche Fragestellung gemäß § 2 beantwortet wird. Nähere Ausführungen zur Gewinnung der erforderlichen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 4 VerFO sind in § 6 niedergelegt.

Die unabhängige wissenschaftliche Institution wird mit § 1 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 VerFO sind dabei die Vorschläge des Antragstellers bei der Erstellung des Studienprotokolls zu berücksichtigen (§ 1 Satz 4). 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 16. Dezember 2014 im Rahmen der Beschlussfassung zum Potenzial festgestellte Erkenntnislücke adressiert.

Ein therapeutischer Nutzen wird vor dem Hintergrund des progredienten Verlaufs der Erkrankung und in Ermangelung einer Standardtherapie bereits in der Verlangsamung der Progredienz gesehen. Da keine Standardtherapie existiert, ist gegen den natürlichen Verlauf zu testen. Hierfür ist eine Scheinintervention (Placebo-Behandlung) zu wählen (s. dazu Begründung zu § 6).

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

Das Potenzial der TES bei RP wird mit einem Vorteil in Bezug auf die in 2. Kapitel § 14 Absatz 3 VerFO dargelegte Optimierung der Behandlung begründet; es handelt sich in diesem Fall also um eine Überlegenheitsfragestellung (§ 2 Satz 2).

2.4 Zu § 3 Population

Position DKG, GKV-SV, KBV	Position PatV
Absatz 1 Satz 1 begrenzt den Einschluss auf Patientinnen und Patienten mit RP in der Ausprägung der Stäbchen-Zapfen-Dystrophie. Diese Vorgabe trägt der Tatsache Rechnung, dass die Potenzialfeststellung auf Grundlage einer Studie getroffen wurde, in der die TES ausschließlich bei Patientinnen und Patienten mit dieser Ausprägung der Erkrankung eingesetzt wurde. Ob die TES bei anderen Formen der RP wirksam ist und ob sich diese Frage mittels der vorliegend gewählten Parameter und Messinstrumente zuverlässig beantworten lässt, war den antragsbegründenden Unterlagen nicht zu entnehmen.	Absatz 1 Satz 1 begrenzt den Einschluss auf Patientinnen und Patienten mit RP in der Ausprägung der Stäbchen-Zapfen-Dystrophie. Diese Vorgabe trägt der Tatsache Rechnung, dass die Potenzialfeststellung auf Grundlage einer Studie getroffen wurde, in der die TES ausschließlich bei Patientinnen und Patienten mit dieser Ausprägung der Erkrankung eingesetzt wurde. Ob die TES bei anderen Formen der RP wirksam ist und ob sich diese Frage mittels der vorliegend gewählten Parameter und Messinstrumente zuverlässig beantworten lässt, war den antragsbegründenden Unterlagen nicht zu entnehmen.

Gemäß Absatz 1 Satz 2 sollen Werte für den Visus und das Gesichtsfeld definiert werden, die die Patientin oder der Patient zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mindestens aufweisen muss. Die RP verläuft progredient. Der Untergang funktionsfähigen Netzhautgewebes ist dabei irreversibel. Vor diesem Hintergrund muss die Möglichkeit bestehen, eine relevante Verlangsamung der Progredienz messen zu können. Es muss also zu Behandlungsbeginn noch ausreichend funktionsfähiges Netzhautgewebe vorhanden sein. Die Festlegung von Schwellenwerten ist auch deshalb erforderlich, weil angenommen wird, dass die Prüfintervention bei fortgeschrittenen Stadien der RP weniger wirksam ist. Es ist ferner zutreffend, dass ein Schwellenwert der max. Gesichtsfeldeinschränkung (z. B. 10°, wie ursprünglich vom Antragsteller vorgeschlagen) auch deshalb gewählt wird, weil bei deutlich ausgeprägteren Einschränkungen dieses Parameters die Möglichkeit einer ausreichend genauen Feststellung einer Veränderung als unwahrscheinlich eingeschätzt wird.

Bei den in Absatz 2 genannten ophthalmologischen Erkrankungen handelt es sich z. B. um die des Formenkreises der erblichen Makuladystrophie oder die altersbedingte Makuladegeneration. Solche Erkrankungen sind auszuschließen, da diese die Wirksamkeit der Prüfintervention oder die Erhebung von Endpunktdaten beeinflussen können. Darüber hinaus ist zu prüfen, inwieweit andere, z. B. schwere generalisierte Erkrankungen, einen Ausschlussgrund darstellen. Ebenfalls können solche Gegebenheiten einen Ausschlussgrund darstellen, die eine zuverlässige Erhebung der Endpunkte unmöglich machen (z. B. Lese- oder Sprachbarrieren).

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)

In den Absätzen 1 und 2 wird die Intervention festgelegt und in Absatz 3 die Vergleichsintervention bestimmt.

Die zu wählende Stimulationsstärke, Anwendungsdauer pro Sitzung und Anwendungshäufigkeit sollen sich dabei an der in den bisher durchgeführten Studien orientieren, in denen therapeutische Effekte erkennbar waren.^{1,2}

Die angemessene Vergleichsintervention ist eine Scheinbehandlung, da für die RP derzeit keine Standardbehandlung existiert.

¹ Schatz A, Rock T, Naycheva L, Willmann G, Wilhelm B, Peters T et al. Transcorneal electrical stimulation for patients with retinitis pigmentosa: a prospective, randomized, sham-controlled exploratory study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52(7): 4485-4496.

² Veröffentlichungen zur EST-2-Studie:

a) Okuvision GmbH. Transcorneal electrostimulation for therapy of retinitis pigmentosa: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 28.04.2014 [Zugriff: 07.07.2014].

URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01837901>.

b) Gosheva M, Schatz A, Zrenner E, Bartz-Schmidt KU, Gekeler F. Transkorneale Elektrostimulation zur Therapie bei Retinitis pigmentosa: eine prospektive, randomisierte, einfach-blinde Folgestudie EST-II: Gesichtsfeldbefunde [Manuskript].

c) Gekeler F, Gosheva M, Pach M, Schatz A, Willmann G. Transcorneal electrical stimulation in patients with retinitis pigmentosa: first results from the sham-controlled, masked EST2 trial with 60 patients treated weekly for 1 year [Präsentationsfolien]. EURETINA; 26.-29.09.2013; Hamburg, Deutschland.

2.6 Zu § 5 Endpunkte

In Absatz 1 wird der primäre Endpunkt festgelegt, der die in § 2 definierte Fragestellung in direkter Weise beantworten soll. Mit dem Nachweis der klinisch relevanten Verlangsamung der Progredienz des Gesichtsfeldverlustes soll die im Potenzialbescheid festgestellte Evidenzlücke geschlossen werden. Das Ausmaß der Verringerung, das diesen Endpunkt belegt, ist a priori von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution zu definieren und zu begründen.

Mit den in Absatz 2 festgelegten sekundären Endpunkten werden weitere patientenrelevanten Parameter bestimmt.

Die unabhängige wissenschaftliche Institution hat den minimal klinisch relevanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen bereits im Studienprotokoll begründet zu definieren, um retrospektive Interpretationen der Messergebnisse zu verhindern.

2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

In Absatz 1 ist geregelt, dass der Studientyp eine randomisierte, kontrollierte Studie sein muss, da dieser Studientyp ein ausreichend sicheres Erkenntnisniveau für eine spätere Systementscheidung bietet. Dabei soll die Randomisierung patientenbezogen erfolgen. Damit ist gemeint, dass die teilnehmenden Patientinnen und Patienten je nach Gruppenzuteilung auf beiden Augen entweder die Verum- oder die Scheinintervention erhalten (d.h. keine unterschiedliche Behandlung auf jeweils einem Auge).

In Absatz 1 wird außerdem 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 lokale Beeinflussung des Ergebnisses vermieden wird. Mit der durch die verschiedenen Zentren erreichbaren Streubreite der Merkmale der Patientinnen und Patienten und der Behandler kann eine mögliche verdeckte faktische Homogenisierung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vermieden werden.

In Absatz 2 wird festgelegt, dass Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer so weit wie möglich gegen die angewandte Intervention verblindet werden sollen. Zur Endpunkterhebung werden voraussichtlich Verfahren (z.B. Gesichtsfeldmessung, Visusbestimmung) angewendet, die als „subjektive Messverfahren“ bezeichnet werden. Schon aus dieser Begrifflichkeit ergibt sich, dass eine Beeinflussung durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht ausgeschlossen werden kann. Dies gilt ebenfalls für die Untersucher, die diese Parameter erheben. Auch zur Erfassung unerwünschter Effekte ist daher auch deren Verblindung unbedingt erforderlich.

Dafür sollen zumindest die mechanischen Grundbedingungen der TES-Behandlung im Rahmen der Scheinbehandlung erfüllt sein. Bei Personen dagegen, die die Endpunkte erheben ist eine vollständige Verblindung zu gewährleisten. Die Verblindung dient also der Verhinderung eines Ascertainment Bias (Beurteilungsbias, Informationsbias).

Die Festlegung einer oder mehrerer geeigneter Interimsanalysen ist erforderlich. Diese soll(en) ermöglichen, auf statistisch starker Basis rechtzeitig zu erkennen, ob die Behandlung Effekte zeigt, die ein weiteres Vorenthalten der Therapie in der Placebogruppe ethisch verbieten. Umgekehrt wäre bei erkennbarer Unwirksamkeit oder gar Schädlichkeit eine Fortsetzung der Studie in beiden Gruppen obsolet.

Die Behandlungsdauer ist vor dem Hintergrund des in der Regel sehr langsamen natürlichen Verlaufs der RP so zu bemessen, dass eine durch die Intervention erreichte Verlangsamung der Progredienz der RP zuverlässig detektiert werden kann. Im Rahmen bisheriger Untersuchungen kam ein Therapieschema zum Einsatz, bei dem die TES einmal pro Woche 30 Minuten lang angewandt wurde. Die im Antragsverfahren gemäß § 137e Absatz 7 SGB V einerseits und im Einschätzungsverfahren gemäß 2. Kapitel § 6 Absatz 2 VerfO andererseits vorgelegten Vorschläge zur Behandlungsdauer variieren zwischen zwei und vier Jahren.

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

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 glaubwürdig sind.

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

Die Einhaltung dieser Standards soll an allen Studienzentren gleichermaßen gewährleistet sein. Dabei umfasst der Begriff „Behandlung gemäß dem Studienprotokoll“ auch eine im Protokoll standardisierte Vorgehensweise der Anleitung der Studienteilnehmer zur Heimselbstbehandlung, sofern die verwendeten Medizinprodukte dies zulassen.

2.9 Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung

Die Erstellung eines vollständigen Studienberichts (entsprechend der ICH-E3 Guideline³) ist notwendig.

Die Methoden und Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend öffentlich zugänglich zu machen. In Bezug auf die Begründung der Studie, deren Konzeption und Ergebnisse ist Transparenz herzustellen. Die Veröffentlichung des Studienprotokolls ist vorzusehen. Die Registrierung der Studien soll in einschlägigen Registern klinischer Studien erfolgen. Eine Vollpublikation der (zentralen) Ergebnisse in einer (referierten) wissenschaftlichen Zeitschrift ist vorzusehen.

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 sind der unabhängigen wissenschaftlichen Institution bei deren Erstellung des Studienkonzepts und des darauf beruhenden Studienprotokolls vorbehalten; sie bedürfen der Begründung anhand wissenschaftlicher Maßstäbe.

2.10 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

Wird nach Abschluss des SN-Verfahrens ergänzt.

4 Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen zunächst keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten. Mit Fertigstellung des Studienprotokolls ist die Entstehung von Bürokratiekosten nochmals zu prüfen.

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

5 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
24.07.2014		Antrag auf Erprobung der Transkornealen Elektrostimulation bei Retinopathia Pigmentosa
16.10.2014	Plenum	Annahme des Antrags auf Erprobung
16.04.2015	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
09.07.2015	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)
19.08.2015		Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
05.11.2015	AG Erprobung	Abschluss der Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie und zu den Tragenden Gründen vor Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
12.11.2015	UA MB	Beratung der Ergebnisse der AG (Erprobungs-Richtlinie, Tragende Gründe)
12.11.2015	UA MB	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 VerFO)
TT.MM.JJJJ		Schriftliche Stellungnahme der/des ...
TT.MM.JJJJ	AG Erprobung	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
TT.MM.JJJJ	UA MB	<i>Anhörung</i>
TT.MM.JJJJ	AG Erprobung	<ul style="list-style-type: none"> • Auswertung der mündlichen Stellungnahmen • Abschluss der Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie, zu den Tragenden Gründen und zur ZD
TT.MM.JJJJ	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)
TT.MM.JJJJ		Erneuerung der Finanzierungszusage aufgrund Schätzung der Studienkosten
TT.MM.JJJJ	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

6 Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung der Transkornealen Elektrostimulation bei Retinopathia Pigmentosa entsprechend des Beschlusses vom T. Monat JJJJ.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B-6 Auswertung der Stellungnahmen

B-6.1 Schriftliche Stellungnahmen

In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben. Hier sind die eingegangenen Stellungnahmen der im Kap. B-4 aufgeführten Institutionen/ Organisationen wiedergegeben. Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind im Anhang zu diesem Dokument abgebildet.

Inst./ Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlusentwurf (BE)
BVMed	<p>Da die hier erprobten Geräte die Möglichkeit eines Einsatzes in gewohnter häuslicher Umgebung vorsehen, ist unter dem Gesichtspunkt der Wirtschaftlichkeit von der Heimselbstbehandlung unbedingt Gebrauch zu machen.</p>	<p>Siehe obige Ausführungen zur Heimselbstbehandlung zur Stellungnahme der Okuvision GmbH.</p>	<p>§ 7 des Beschlusentwurfs wird wie folgt geändert: Es ist sicherzustellen, dass in jedem Studienzentrum sicherzustellen, dass 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>In den tragenden Gründen wird ausgeführt, dass keine Standardtherapie für die Verlangsamung der Progredienz zur Verfügung steht. Daraus ist der Schluss zu ziehen, dass derzeit keine alternativen Therapiemöglichkeiten zur Behandlung des Erkrankungsbildes bestehen. Daher ist der Ansatz der Überlegenheitsfragestellung nicht adäquat. Ein einfacher Nutzensausweis ist hier angemessen. Eine Scheinbehandlung ist in diesem Zusammenhang nicht notwendig. Ein Vergleich mit einer unbehandelten Patientengruppe ist eine weniger aufwendige Alternative.</p>	<p>Die Überlegenheitsfragestellung ergibt sich zwangsläufig aus der Tatsache, dass die Vergleichsgruppe aufgrund fehlender Standardtherapie auch unter Placebo-Einsatz letztlich unbehandelt bleibt. Diese Konstellation kann als einfacher Nutzensnachweis bezeichnet werden. Zur Erforderlichkeit einer Scheinbehandlung der Kontrollgruppe siehe obige Ausführungen.</p>	<p>Im Beschlusentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>

Inst./ Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
	<p>Der BVMed unterstützt die Position der Patientenvertretung, da aus unserer Sicht eine breitere Anwendung gerade im Rahmen einer Erprobungsstudie gerechtfertigt erscheint. Im Übrigen dürfte die Position der Patientenvertretung auf einer wissenschaftlich begründeten Stellungnahme des Arbeitskreises Klinische Fragen (AKF) des Patientenverbandes zurückzuführen sein, die im Internet veröffentlicht wurde. Dort werden neben der Stäbchen-Zapfen-Dystrophie weitere Formen genannt, die eingeschlossen werden sollten.</p>	<p>Siehe obige Ausführungen zu den Einschlusskriterien zur Stellungnahme der Okuvision GmbH.</p>	<p>§ 3 Absatz 1 Satz 1 des Beschlussentwurfs wird wie folgt geändert: Zur geeigneten Abbildung der Zielpopulation sollen nur Personen eingeschlossen werden, bei denen eine syndromale oder nicht-syndromale Form der Retinopathia Pigmentosa (RP) in der Ausprägung der Stäbchen-Zapfen-Dystrophie diagnostiziert wurde.</p>
	<p>Nach Auskunft der Hersteller liegen ausreichend Sicherheitsdaten vor. Vor diesem Hintergrund erscheint uns die Einbeziehung von noch nicht Volljährigen (z. B. ab Lebensalter 16) nach Zustimmung der Erziehungsberechtigten ratsam.</p>	<p>Siehe obige Ausführungen zur Möglichkeit der Einbeziehung Minderjähriger in die Studie.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>
	<p>Die hier zu erprobende Methode ist für eine kleine Patientenkohorte mit einer seltenen Erkrankung vorgesehen, die sonst keine Therapiealternativen beanspruchen können. Die wissenschaftliche Institution muss dies bei der Auswahl und Festlegung der Endpunkte berücksichtigen. Das heißt, dass für den Nachweis der klinischen Relevanz der Verringerung der Progredienz der Krankheit möglichst Kriterien und Ausprägungen dieser definiert werden sollten, die die Anzahl der Studien-Teilnehmer nicht ins Uferlose wachsen lässt. Soweit es objektive oder objektivierbare Maßgrößen gibt, wie z. B. die Elektroretinographie, sollten sie in angemessener Weise berücksichtigt werden (siehe Anlagen 1 bis 4). Gerade im Zusammenhang mit der Festlegung der Endpunkte verweisen wir auf unsere Stellungnahme zur Rigidität und Inflexibilität von RCTs im nächsten Abschnitt.</p>	<p>Siehe obige Ausführungen zur Festlegung von Endpunkten und deren Messung sowie zur Ermittlung der erforderlichen Anzahl an Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern zur Stellungnahme der Okuvision GmbH.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>
	<p>Es ist nicht nachvollziehbar, warum es sich beim Studientyp um ein RCT handeln muss. Das Studiendesign wird im Voraus festgelegt und ist im weiteren Verlauf wenig veränderbar. Dies führt dazu, dass im vorab definierten Protokoll festgehalten werden muss und die Ergebnisse somit zum Teil nur schwer auf die Realität übertragbar sind. Dieser Zustand wird als geringe externe Validität</p>	<p>Siehe obige Ausführungen zur Durchführbarkeit und Erforderlichkeit eines RCT im vorliegenden Fall zur Stellungnahme der Okuvision GmbH.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>

Inst./ Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
	<p>bezeichnet⁴. Die Rigidität von RCT beschreibt die kaum vorhandene Möglichkeit, im Rahmen einer Studie auf Veränderung zu reagieren oder neue Erkenntnisse bei der Durchführung einfließen zu lassen. Eine Anpassung des Studiendesigns ist nur schwer umsetzbar. Dies muss durch neu entwickelte wissenschaftliche Leitlinien festgelegt werden. Für eine sachgerechte, transparente und praktikable Nutzenbewertung sollten dabei alle Untersuchungen Berücksichtigung finden, die eine hohe Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Versorgungsrealität gewährleisten. Dazu gehören unter anderem randomisierte kontrollierte Studien, Fall- und Beobachtungsstudien, Erkenntnisse aus Routine- und Abrechnungsdaten sowie Register. Als Kausalitätsnachweis können neben der klassischen RCT auch sequenzielle, adaptive Designs, Zelen's/ Präferenz Designs oder auch expertenbasierte Designs dienen.</p>	<p>Die Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf die Grundgesamtheit aller Betroffenen (die sogenannte „externe Validität“) ist nicht grundsätzlich vom Studiendesign abhängig. Auch die These, dass die Studiendesigns in den üblichen Evidenzhierarchien gegenläufig zu der von oben nach unten abnehmenden internen Validität eine zunehmende externe Validität aufweisen, ist unzutreffend.</p> <p>Für die Nutzenbewertung sind Ergebnisse zielführend, die den Rückschluss zuzulassen, dass die beobachteten Effekte (Nutzen- und Schadeneffekte) mit hinreichender Sicherheit auf die Intervention zurückzuführen sind. Hierfür sind möglichst gleiche Ausgangsbedingungen bzgl. bekannter, aber nicht erfassbarer, sowie unbekannter Merkmale zwischen den Studienarmen zu schaffen („interne Validität“). Diese Sicherheit ist in einem randomisierten, kontrollierten Studiendesign am größten, weshalb dieses Design im Rahmen der Nutzenbewertung zu bevorzugen ist. Mit einer hohen internen Validität wird überhaupt erst die Basis für die verlässliche Übertragbarkeit (externe Validität) für Richtlinienentscheidungen des G-BA mit Blick auf die Grundgesamtheit der Betroffenen geschaffen.</p>	
	<p>Nicht nachvollziehbar ist die Anforderung nach einer multizentrischen Durchführung, die in der Konsequenz eine erhebliche Ausweitung der Studie mit sich bringt und keine Garantie für die dafür notwendige Patientenrekrutierung mit sich bringt. Hier ist mit Augenmaß an die Anzahl der zu beteiligenden Studienzentren heranzugehen.</p>	<p>Schon aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist die multizentrische Durchführung der Studie notwendig. Darüber hinaus ist eine multizentrische Studie weniger anfällig für Verzerrungen der Ergebnisse.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>

⁴ Iglesias, C.P., Does assessing the value for money of therapeutic medical devices require a flexible approach? Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research, 2014, 15(1): p. 21-32.

Inst./ Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
	<p>Je nach Länge der Studiendauer halten wir eine oder mehrere Interimsanalysen für sehr wichtig. Wir unterstützen die in den tragenden Gründen vorgeschlagenen Konsequenzen. In Bezug zur Länge der Studiendauer bitten wir unsere Ausführungen am Anfang zu berücksichtigen, aufgrund der begrenzten finanziellen Ressourcen von KMUs und der ethischen Vertretbarkeit für die Patienten.</p>	<p>Der Beschlussentwurf sieht wie in der Stellungnahme gefordert die Durchführung von Interimsanalysen vor. Die erforderliche Studiendauer ist ausschließlich von methodischen und forschungspraktischen Faktoren beeinflusst und wird durch die wissenschaftliche Institution ermittelt. Hierbei ist sowohl aus ethischen Gründen als auch aus Gründen der Wirtschaftlichkeit die Studie so zu planen, dass sie nicht länger andauert als zur Erreichung der Zielsetzung erforderlich.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>
	<p>Die Patienten werden die Therapiesitzungen nicht ausschließlich in Zentren, sondern auch in Heimselbstbehandlung durchführen. Entsprechende Compliance-Kontrollen (wann, wie oft, wie lange wurde stimuliert) sind vorzusehen. Zudem verweisen wir auf die Verpflichtungen gemäß dem Medizinproduktegesetz und der Medizinproduktebetrieberverordnung.</p>	<p>Siehe obige Ausführungen zu den Anforderungen an die Durchführung der Behandlung zur Stellungnahme der Okuvision GmbH.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>
	<p>Wir empfehlen, dass die Hersteller im Sinne dieses Stellungnahmeverfahrens auch über wichtige Zwischenergebnisse der Arbeit der Wissenschaftlichen Institution informiert werden und Gelegenheit zur Stellungnahme erhalten. Nach Erfahrung mit klinischen Studien verlangen die Patienten eine Rückmeldung/ Feedback. Falls der G-BA sich dazu entschließen sollte, die Patienten über die Studienergebnisse zu informieren, möglicherweise sogar individualisiert durch ein ärztliches Beratungsgespräch, sind diese Kosten, unabhängig vom Ausgang der Studie, als ein ärztliches Beratungsgespräch nach Abschluss und Auswertung der Studie zu werten und sind nicht vom Hersteller zu tragen. Darüber hinaus empfehlen wir, dass für die Erstellung des Studienberichts a priori eine maximale Höchstzeitdauer festgelegt wird. Es sind zudem Meilensteine festzulegen.</p>	<p>Siehe obige Ausführungen zur Stellungnahme der Okuvision GmbH.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>
Okuvision	<p>Dem § 1 Zielsetzung stimmen wir zu.</p>	<p>Der G-BA nimmt die Zustimmung zur Zielsetzung der Erprobungsstudie zur Kenntnis.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>
	<p>Wir möchten darauf hinweisen, dass die von uns entwickelte und zur Erprobung beantragte therapeutische Methode die Möglichkeit eines Einsatzes in vertrauter</p>	<p>Die Heimselbstbehandlung ist bereits auf Grundlage des vorgelegten Beschlussent-</p>	<p>§ 7 des Beschlussentwurfs wird wie folgt geändert:</p>

Inst./ Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
	<p>häuslicher Umgebung (Heimstimulation) vorsieht. Deshalb ist es unter dem Gebot der Wirtschaftlichkeit entsprechend wichtig, die ärztlich gesteuerte Heimselbstbehandlung zu erproben.</p>	<p>wurfs möglich; dies wird auch in den Tragenden Gründen explizit ausgeführt. Zur Klarstellung erfolgt eine sprachliche Anpassung des Beschlussentwurfs.</p>	<p>Es ist sicherzustellen, dass in jedem Studienzentrum sicherzustellen, dass 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 Festlegung der benötigten Patientenzahl sind anerkannte wissenschaftliche Methoden anzuwenden. U.a. sollte die Literatur zur Progressionsrate des Gesichtsfeldes berücksichtigt werden. (Massof et al., 1987; Berson et al., 1985; Holopigian et al., 1995; Grover et al., 1997; Nagy et al., 2008)</p>	<p>Die Erprobungs-Studie ist gemäß Beschlussentwurf ausschließlich auf Grundlage anerkannter wissenschaftlicher Methoden zu planen und durchzuführen. Hierunter fällt auch die Ermittlung der erforderlichen Teilnehmerzahl.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>
	<p>Inbesondere für den primären Endpunkt Gesichtsfeld sollte berücksichtigt werden, dass die Messdaten starken Schwankungen ausgesetzt sind. Das liegt zum einen daran, dass es sich um eine psychophysische Methode handelt, die stark von der Kooperation des Patienten (z.B. Fatigue und Motivation) abhängt und zum anderen hat der Untersucher ebenfalls einen großen Einfluss auf die Messung (Erfahrung, Reaktionszeit und die Zusammenarbeit mit den Patienten). (Graemer et al., 1980; Nowomiejska et al., 2005; Nowomiejska et al., 2012; Bittner et al 2011)</p> <p>Wir empfehlen deshalb die Anwendung verschiedener Strategien, um zuverlässige und aussagekräftige Daten zu erheben:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Überprüfung der Patienten auf Zuverlässigkeit(< 20%) im Bereich Gesichtsfeld Datenerhebung (Bittner et al., 2011; Test-Retest IOVS) 2. Wir empfehlen die Anwendung von semi-automatisierter kinetischer Perimetrie (Nowomiejska et al., 2005 AAO) 	<p>Es obliegt der wissenschaftlichen Institution, das Studienprotokoll auf Grundlage des medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstandes zu erstellen. Die in der Stellungnahme angesprochenen fachlichen Standards inklusive einer adäquaten Qualitätssicherung sind mithin bei Planung und Durchführung der Studie zu berücksichtigen.</p> <p>Die Entwicklung eines darüber hinausgehenden QS-Konzepts etwa im Hinblick auf eine mögliche Routineversorgung von Patientinnen und Patienten nach Durchführung des Bewertungsverfahrens gehört hingegen nicht zur Zielsetzung des Erprobungsverfahrens.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>

Inst./ Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
	<p>3. Wir empfehlen die Kontaktaufnahme mit weiteren Experten auf dem Gebiet der Gesichtsfeld-Messung (z.B. Prof. Schiefer, Hochschule Aalen) um deren Expertise in die Erprobung einfließen zu lassen.</p> <p>4. Entwicklung und Einführung eines Qualitätssicherungskonzeptes als Teil der Erprobungsstudie.</p>		
	<p>Grundsätzlich stimmen wir dem § 2 Fragestellung zu. Allerdings müsste man sich speziell im Fall der Seltenen Erkrankungen wie RP, für die es bislang auch gar keine Therapiealternative gibt, aus unserer Sicht Gedanken machen, ob es Alternativen zum Randomized Clinical Trial (RCT) gibt. RCT's bieten u.U. zu wenig Flexibilität. Denkbar wäre z.B. der Vergleich der TES-Gruppe mit einer Patientengruppe, die keine Intervention erhält (auch keine Scheinintervention). Beide Gruppen müssten natürlich in den gleichen Intervallen dieselben Untersuchungen, die das Studienprotokoll vorsieht, durchführen.</p>	<p>Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) bieten im Vergleich zu anderen Studienarten aufgrund einer geringeren Wahrscheinlichkeit von systematischen Verzerrungen die höchste Ergebnissicherheit. Ein RCT ist vorliegend durchführbar, daher ist dieses Studiendesign im Hinblick auf die zu treffende Bewertungsentscheidung des G-BA für die Erprobung der TES auch zu fordern.</p> <p>Der Einsatz einer Placebo-Kontrollgruppe gleicht den Placebo-Effekt in der Behandlungsgruppe aus und ermöglicht somit eine unabhängige Beurteilung des Therapieeffekts. Es wird aus der Stellungnahme nicht ersichtlich, aus welchen Gründen der Einsatz einer Scheinintervention in der Kontrollgruppe vorliegend entbehrlich sein sollte.</p> <p>Die Ausführungen der Stellungnahme geben weiterhin keinen Aufschluss darüber, worin die postulierte Inflexibilität eines RCT im Vergleich zu anderen Studiendesigns liegen soll und warum zur Klärung der untersuchten Fragestellung eine besondere Flexibilität des Studiendesigns erforderlich sein soll, die eine Entscheidung gegen einen RCT begründen könnte.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>
	<p>Laut Grover et al. (1997; Ophthalmology) hat ein RP-Patient eine durchschnittliche Halbwertszeit seines Gesichtsfeldes von 7,3 Jahren. Mit dieser Prognose müssen RP-Patienten aktuell zurechtkommen. Jegliche Verlangsamung der</p>	<p>Die Regelung des Beschlussentwurfs legt fest, dass die minimale klinisch relevante Ver-</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>

Inst./ Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
	<p>Progredienz ist daher klinisch relevant und jede Verlängerung der Sehkraft hat für den einzelnen PR-Patienten einen unglaublichen Nutzen, insbesondere, weil es keine wissenschaftlich belegte Therapiealternativen gibt.</p>	<p>ringerung der Progressionsrate der Gesichtsfeldflächenverkleinerung <u>a priori</u> festzulegen ist. Eine Vorgabe des G-BA, die dem Vorschlag der Stellungnehmerin zuwiderläuft, ist damit nicht verbunden. Die wissenschaftliche Institution hat zur Festlegung der entsprechenden Werte wissenschaftlich-methodische sowie ethische Standards für klinische Studien heranzuziehen.</p>	
	<p>Wir schließen uns der Position des Patientenverbandes in vollem Umfang an. Wir schlagen vor, Patienten mit einer syndromalen oder nicht-syndromalen Form der Stäbchen-Zapfen-Dystrophie, Zapfen-, oder Zapfen-Stäbchen-Dystrophie in die Erprobung mit einzuschließen, auf die folgende Kriterien zutreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sehschärfe: mit ETDRS-Sehprobentafel messbar • Durchschnittlicher Gesichtsfelddurchmesser: • ≥5 Sehwinkelgrad (Gesichtsfeldmessung mit Isopter III4e) <p>Auch das wissenschaftlich und klinisch zusammengesetzte TES-Expertengremium und der Arbeitskreis Klinische Fragen (AKF) der Pro Retina empfehlen die Anwendung der Therapie bei den o.g. weiteren Ausprägungen der Erkrankung⁵.</p>	<p>Der G-BA erweitert die Studienpopulation auf Patientinnen und Patienten mit allen Erscheinungsformen der syndromalen und nicht-syndromalen RP.</p> <p>Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien werden durch die wissenschaftliche Institution festgelegt.</p>	<p>§ 3 Absatz 1 Satz 1 des Beschlussentwurfs wird wie folgt geändert:</p> <p>Zur geeigneten Abbildung der Zielpopulation sollen nur Personen eingeschlossen werden, bei denen eine syndromale oder nicht-syndromale Form der Retinopathia Pigmentosa (RP) in der Ausprägung der Stäbchen-Zapfen-Dystrophie diagnostiziert wurde.</p>
	<p>Patienten mit den folgenden Kriterien sollen in die Erprobungsstudie nicht eingeschlossen werden :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die eine schwere akute oder chronische Erkrankung haben (medizinisch, psychiatrisch, sonstige abnormale Befunde), die die Interpretation ihrer Sehtfunktion beeinträchtigen können. • Patienten mit begleitenden Augenerkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ○ Glaukom in fortgeschrittenem Stadium ○ Optikusneuritis ○ Anteriore ischämische Optikusneuropathie ○ Katarakt in fortgeschrittenem Stadium 	<p>Von der Studienteilnahme auszuschließen sind laut Beschlussentwurf Patientinnen und Patienten mit Erkrankungen, die die Wirksamkeit der Prüfindervention oder die Erhebung von Endpunktdaten unabhängig von der RP beeinflussen könnten. Nach Einschätzung des G-BA liegt damit eine Übereinstimmung zwischen Beschlussentwurf und Stellungnahme in dieser Frage vor.</p> <p>Die Konkretisierung der Ausschlusskriterien</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>

⁵ Siehe <http://www.pro-retina.de/forschungsfoerderung/wissenschaftlicheberatungsgremien/empfehlungen/bewertung-zur-elektrostimulation-am-auge>

Inst./ Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten nach intraokularen Operationen, während der Schwangerschaft, sowie Patienten mit der fehlenden Einwilligungsfähigkeit. • Patienten mit eingeschränkter Mobilität (z.B. fortgeschrittenem Rheumatismus, Morbus Parkinson) brauchen möglicherweise Hilfe bei der Anwendung der TES-Therapie. • Patienten, bei denen das Gesichtsfeld nicht zuverlässig gemessen werden kann. • Patienten, bei denen keine Phosphene auslösbar sind. 	<p>obliegt der wissenschaftlichen Institution, die den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse bei der Ausgestaltung der Studien zu beachten hat.</p>	
	<p>Uns liegen ausreichend Sicherheitsdaten zur TES-Therapie vor. Angesichts dessen erscheint uns die Einbeziehung von noch nicht Volljährigen (z.B. ab 16 Jahren) bei Zustimmung der Erziehungsberechtigten empfehlenswert. (Naycheva et al., 2015).</p>	<p>Der Beschlussentwurf lässt die Einbeziehung nicht volljähriger Studienteilnehmer zu. Die Einschätzung der Machbarkeit und Erforderlichkeit ist durch die wissenschaftliche Institution im Rahmen der Erstellung des Studienprotokolls vorzunehmen.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>
	<p>Bis jetzt haben wir Erfahrungen mit dem Behandlungsschema 30 Min Stimulation/ wöchentlich gesammelt. Die besten Ergebnisse sind bis jetzt in der 200% Stimulationsgruppe (200% des individuellen Schwellenwertes, bei welchem Phosphene auslösbar sind). Es ist aber auch denkbar, einen maximalen, für alle Patienten gleichen Wert von z.B. 0,8 mA festzulegen. In beiden Behandlungsschemata ist darauf zu achten, dass die Schmerzgrenze nicht überschritten wird. Die Stromstärke darf die Schmerzgrenze nicht überschreiten. Die Stimulation sollte auf beiden Augen durchgeführt werden. Dabei kann mit dem eingesetzten Elektrostimulator vom Facharzt patientenindividuell und für beide Augen separat die gewünschte Therapiestromstärke eingestellt werden.</p>	<p>Beide in der Stellungnahme genannten Interventionsschemata sind gemäß Beschlussentwurf im Rahmen der Erprobungs-Studie realisierbar. Die konkrete Ausgestaltung obliegt der wissenschaftlichen Institution und erfolgt auf Grundlage des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>
	<p>Grundsätzlich stimmen wir der Scheinbehandlung zu. Allerdings verweisen wir auf unsere Position zu § 2 "Fragestellung". Wünschenswert ist es im Bereich therapeutische Methode mit einem Medizinprodukt über Alternativen zum RCT nachzudenken. Insbesondere, wenn es sich wie bei der RP, um eine Seltene Erkrankungen handelt.</p>	<p>Siehe obige Ausführungen zur Erforderlichkeit eines RCT.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>
	<p>Wir stimmen dem vom G-BA vorgeschlagenen primären Endpunkt zu. In einer der beiden Messungen sollte eine Verlangsamung der Progressionsrate feststellbar sein. In Bezug auf die Gesichtsfeld-Messung bitten wir auch um Beachtung unseres Kommentares zu § 1 "Zielsetzung". Denn die Gesichtsfeldflächenmessung ist eine psychophysische Messung, die je nach Tagesform des</p>	<p>Siehe obige Ausführungen zur Festlegung von Methoden zur Endpunktdatenmessung.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>

Inst./ Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
	<p>Patienten und Untersuchers eine hohe Variabilität der Messergebnisse aufweist. Dies dürfte bei Patienten mit eingeschränktem Sehvermögen mit mehr oder weniger großen Skotomen besonders ausgeprägt sein. Bitte beachten Sie ebenfalls die unter § 1 "Zielsetzung" erwähnten Strategien, die wir vorschlagen, um aussagekräftige und zuverlässige Daten für das Gesichtsfeld zu erheben.</p>		
	<p>Den vom G-BA vorgeschlagenen sekundären Endpunkte Visus, Kontrastsehen und Patientenzufriedenheit stimmen wir zu. Des Weiteren möchten wir das ERG (Elektroretinographie) als zusätzlichen sekundären Endpunkt aufnehmen. (Creel DJ, 2015)</p> <p>Als objektive Messung ergänzt das ERG die psychophysische Methode (Gesichtsfeld).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Photopisches ERG • 30 Hz Flicker ERG • Multifokales ERG <p>ERG-Untersuchung sollen nach ISCEV Standard durchgeführt werden, um vergleichbare Daten zu erheben. (Hood et al., 2012; Mc Culloch et al., 2015). Unter Umständen haben einige Patienten zu Beginn der TES-Therapie kein messbares ERG, was aber kein Ausschlusskriterium sein sollte. Es ist möglich, dass im Verlauf der Behandlung das ERG messbar wird.</p> <p>Des Weiteren schlagen wir folgende explorative Endpunkte vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genetische Analyse • OCT inkl. Autofloreszenz • Farbfundus-Aufnahme 	<p>Die Aufzählung im Beschlussentwurf legt fest, welche sekundären Endpunkte als Mindestanforderung jedenfalls einzubeziehen sind. Sofern aus wissenschaftlich-methodischer Sicht weitere Endpunkte erhoben werden sollten, steht der wissenschaftlichen Institution eine entsprechende Festlegung frei.</p> <p>Die Einbeziehung explorativer Endpunkte ist mit der Zielsetzung der Erprobung und den damit verbundenen finanziellen Aufwendungen nicht vereinbar.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>
	<p>Wie schon in § 1 "Zielsetzung" erwähnt, stimmen wir der randomisierten, kontrollierten Studie zu, weisen aber nochmal darauf hin, dass angesichts der Seltenen Erkrankung und der Anwendung eines Medizinproduktes im Rahmen einer therapeutischen Methode auch über alternative Studiendesigns nachgedacht werden sollte.</p>	<p>Siehe obige Ausführungen zur Erforderlichkeit eines RCT im vorliegenden Fall.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>
	<p>Zur Festlegung der Messzeitpunkte schlagen wir Intervalle von 6 Monaten vor. Als ausreichend langen Beobachtungszeitraum betrachten wir die Studiendauer von mind. 3 Jahren (+/- 1 Jahr).</p>	<p>Die Messzeitpunkte und die Studiendauer sind durch die wissenschaftliche Institution den methodischen Anforderungen entsprechend festzulegen.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>

Inst./ Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
	Je nach Studiendauer halten wir eine oder mehrere Interimsanalyse (nach 2 bzw. 3 Jahren) für sehr wichtig. Wir begrüßen die in den tragenden Gründen vorgeschlagenen Konsequenzen und wünschen uns die Möglichkeit die Studie nach Auswertung der Interimsanalyse ggf. um ein weiteres Jahr zu verlängern.	Die Zeitpunkte der Interimsanalysen sind durch die wissenschaftliche Institution den methodischen Anforderungen entsprechend festzulegen.	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.
	Wir stimmen dem Beschlussentwurf zu und bitten neben GCP auch um Beachtung unserer bereits erwähnten Anmerkungen und Hinweise bezüglich Gesichtsfeld und ERG in § 5 "Endpunkte", sowie den unter § 1 "Zielsetzung" vorgeschlagenen Strategien. Hier sollte durch die wissenschaftliche Institution auch ein starker Fokus auf Punkt 4, die Entwicklung und Einführung eines Qualitätssicherungskonzeptes im Rahmen der Erprobung gelegt werden.	Siehe obige Ausführungen zur Festlegung von Methoden zur Endpunktdatenmessung sowie zur Frage eines QS-Konzepts.	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.
	Die Patienten werden die Therapiesitzungen vermutlich zum überwiegenden Teil in der ärztlich gesteuerten Heimselbstbehandlung durchführen. Das verwendete Medizinprodukt lässt die Möglichkeit der Compliance-Kontrolle zu. Die Anzahl der Sitzungen, das Datum und die Zeitdauer der Sitzung werden auf dem USB-Stick elektronisch festgehalten und kann vom Facharzt im Rahmen der Visiten kontrolliert werden. Dem entsprechend sollten auch im Rahmen der Erprobung Compliance-Kontrollen durchgeführt werden.	Gemäß Beschlussentwurf ist sicherzustellen, dass die Behandlung gemäß Studienprotokoll erfolgt. Damit wird auch der Forderung der Stellungnehmerin nach einer Kontrolle der erfolgten Intervention Rechnung getragen.	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.
	Im Interesse der Transparenz bitten wir darum, dass wir ebenfalls über Zwischenberichte bzw. Interimsanalysen informiert werden und ggf. auch die Möglichkeit erhalten, dazu Stellung zu nehmen.	Die Erstellung und Veröffentlichung von Zwischenberichten bzw. Interimsanalysen können Gegenstand der mit dem Beschlussentwurf ermöglichten vertraglichen Vereinbarung zwischen G-BA und wissenschaftlicher Institution sein. Diese Vereinbarung ist nicht Gegenstand dieses Stellungnahmeverfahrens. Stellungnahme- und Beteiligungsrechte Dritter im Erprobungsverfahren sind im Gesetz und in der VerFO abschließend geregelt.	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.
	Aufgrund unserer Erfahrungen in den vorherigen Studien wissen wir, wie wichtig den teilnehmenden Patienten eine Rückmeldung bezüglich der Studienergebnisse ist. Wir regen deswegen an, dass alle Patienten (gerade auch die Patienten der Scheinstimulationsgruppe) zeitnah nach Beendigung eine Rückmeldung über die Studienergebnisse erhalten. Diese Rückmeldung sollte in einer patientenfreundlichen Form geschehen. Neben den allgemeinen Ergebnissen sollten den Patienten auch die Möglichkeit der individuellen Abfrage ihrer individuellen	Im Rahmen klinischer Studien besteht die Verpflichtung zur Information der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern über die Ergebnisse von Untersuchungen. Der Forderung der Stellungnehmerin ist damit Rechnung getragen.	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.

Inst./ Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
	<p>Ergebnisse eingeräumt werden.</p> <p>Darüber hinaus empfehlen wir, dass für die Erstellung des Studienberichts a priori eine Höchstzeitdauer von bis zu maximal 6 Monaten festgelegt wird. Möglicherweise wären auch Meilensteine festzulegen.</p>	<p>Dieser Aspekt der Stellungnahme bezieht sich nicht auf den vorgelegten Beschlussentwurf.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>
<p>Retina Implant</p>	<p>Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum: „Die Randomisierung durch unterschiedliche Behandlung der Augen eines Patienten ist auszuschließen.“</p> <p>Das FDA/WEH-Studienprotokoll sieht die Randomisierung beider Augen eines Patienten gegeneinander vor. Wir wurden darüber informiert, dass die beratenden Wissenschaftler und die FDA nach intensiver Diskussion zu diesem Beschluss gekommen sind. Beide Augen von Patienten, die zu erblinden drohen, über lange Zeiträume (24 Monate) nur sham zu stimulieren ist ethisch und wirtschaftlich problematisch. Das RI OkuStim® -Gerät kann eine Sham-Stimulation auf nur einem Auge bereitstellen. Weitere Vorteile sind, dass der Vergleich intrasubjektiv zwischen den beiden Augen ein und desselben Individuums die intersubjektiven Unterschiede zwischen zwei Individuen eliminieren kann.</p> <p>Um mögliche Hürden für das finale Studienprotokoll der Erprobungsstudie zu vermeiden, sollte das Studienprotokoll der FDA/WEH aus unserer Sicht unbedingt VOR dem finalen Beschluss zur Erprobungsrichtlinie berücksichtigt werden.</p> <p>Auch die sekundären Endpunkte sind im FDA/WEH-Studienprotokoll etwas anders als im Beschlussentwurf.</p>	<p>Der Stellungnahme wird insoweit gefolgt, als dass die verbindliche Festlegung auf eine Randomisierung auf Patientenebene in § 6 Absatz 1 Beschlussentwurf gestrichen wird. Die Festlegung der Art der Randomisierung obliegt folglich der wissenschaftlichen Institution.</p> <p>Eine bilaterale Randomisierung ist damit möglich, wenngleich nicht verpflichtend. Beide genannten Formen der Randomisierung bringen aus methodischer Sicht Vor- und Nachteile mit sich, die sich nicht generell zugunsten einer der Randomisierungsarten abwägen lassen. Die durch die wissenschaftliche Institution vorzunehmende Abwägung der relevanten Aspekte bei der Konzeption der geplanten Studie kann forschungsfeldspezifisch sowohl methodische als auch forschungspraktische Erwägungen mit einbeziehen.</p> <p>Der Hinweis auf anders gelagerte sekundäre Endpunkte in einem anderen Studienprotokoll kann mangels begründetem Änderungsvorschlag nicht berücksichtigt werden.</p>	<p>§ 6 Absatz 1 Beschlussentwurf wird wie folgt geändert:</p> <p>Bei der Erprobungsstudie muss es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie handeln. Die Randomisierung durch unterschiedliche Behandlung der Augen eines Patienten ist dabei auszuschließen. Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.</p>

B-6.2 Mündliche Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen / Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 28. Januar 2016 eingeladen.

B-6.2.1 Teilnehmer der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kap. 5. Abschnitt VerfO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kap. Anlage I, Formblatt 1 VerfO (abrufbar unter www.g-ba.de).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung vom 28. Januar 2016 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/ Titel/ Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
Okuvision GmbH	Herr Reinhard Rubow	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Okuvision GmbH	Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Eberhart Zrenner	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Bundesverband Medizintechnologie e.V.	Frau Heike Sinner	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband Medizintechnologie e.V.	Herr Olaf Winkler	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Frage 1: Anstellungsverhältnisse

Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beratungsverhältnisse

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Honorare

Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits

einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

B-6.2.2 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen

Die mündlichen Stellungnahmen wurden anhand eines Wortprotokolls, das im Anhang zu diesem Dokument abgebildet ist, in einem ersten Schritt danach geprüft, ob sie Inhalte enthalten, die sich auf die zur Stellungnahme gestellten Inhalte beziehen. Alle Ausführungen, für die dies sicher verneint werden konnte, wurden keiner gesonderten Auswertung im Rahmen der Dokumentation des aktuellen Stellungnahmeverfahrens zugeführt. Für die verbleibenden Wortbeiträge wurde in einem zweiten Schritt geprüft, ob sie die Inhalte der abgegebenen schriftlichen Stellungnahmen wiederholen. Sofern dies sicher bejaht werden konnte, wurden sie ebenfalls keiner gesonderten Auswertung zugeführt (s. 1. Kap. § 12 Abs. 3 S. 4 VerfO).

Inst. / Org.	Einwände/Änderungsvorschläge	Auswertung	Beschlussentwurf
Okuvision	<p>Wir haben gefunden, dass mit der Anwendung der Elektrostimulation der Krankheitsverlauf insofern beeinflusst werden kann, als das Fortschreiten der Krankheit, die Progredienz, reduziert werden kann. Insofern stellt es für die betroffenen Patienten und auch die Ärzte, die diese Therapie verschreiben, eine sehr interessante therapeutische Möglichkeit dar.</p> <p>Die Ärzte sind heute oft in der Situation, dass sie, wenn sie die RP diagnostizieren, den Patienten sagen müssen: Sie werden aller Wahrscheinlichkeit nach blind werden. Dann fragt der Patient „Was kann ich denn dagegen tun?“, und muss hören, dass es da nicht viel oder nichts gibt. Das ist für beide sehr frustrierend. Insofern freuen wir uns, dass wir diese therapeutische Möglichkeit entdeckt haben.</p> <p>Wir denken - das haben Sie auch geprüft -, dass es ein Nutzenpotenzial gibt. Wir sind im Interesse der Patienten, aber auch als Hersteller sehr interessiert, diese Erprobungsregelung nutzen zu können.</p>	<p>Der UA MB nimmt die Zustimmung zur Kenntnis.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>
	<p>Erstens: Den Beschlussentwurf empfinde ich aus der Sicht eines Clinical Scientists, eines Wissenschaftlers, der viele Patienten mit dieser Erkrankung sieht, als gelungen. Mir erscheint aber - deshalb habe ich mich gemeldet - sehr wichtig, dass klar ist, dass die Tests, die hier eingesetzt werden - das Gesichtsfeld beispielsweise betreffend - Zentren von hoher Qualität verlangen.</p> <p>Ich würde den Aspekt, dass die Qualität der Studie stimmt, insofern betonen, als wirklich Lerneffekte bei diesen psychophysischen Untersuchungen ausgeschlossen werden dadurch, dass der Patient erst einmal übt, wie solche Verfahren, die standardmäßig natürlich in einer Klinik sind, ablaufen, sodass es eine sehr gute Baseline gibt, sprich: dass mindestens zwei Tests gemacht werden, dass die Zentren validiert werden, dass die MTAs, die das durchführen, zertifiziert werden, sonst - kann ich aus Studienerfahrungen in anderen Zentren sagen - geht es unter Umständen schief.</p> <p>Empfehlenswert ist auch ein Central Leader, der die Qualität regelmäßig überprüft, denn es ist zum Teil schwierig für die Patienten, die ein eingeschränktes Gesichtsfeld haben, und auch für eine MTA, die nicht wirklich gut zertifiziert ist, einen solchen Test durchzuführen.</p> <p>Ich würde also gern noch ein, zwei an die Institution gerichtete Sätze, die das nachher durchführt, hierin sehen, dass die Qualität so ist, dass man zum Schluss mit einem vernünftigen Ergebnis rechnen kann.</p>	<p>Die entsprechende Festlegung zu § 7 erfolgt durch die unabhängige wissenschaftliche Institution.</p> <p>Der G-BA wird zu einem späteren Zeitpunkt einen Beschluss zu Qualitätssicherungsmaßnahmen fassen.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>

Inst. / Org.	Einwände/Änderungsvorschläge	Auswertung	Beschlussentwurf
Okuvision	<p>Der zweite Punkt: Wir sind ja eher interessiert, Patienten zu behandeln als elektrophysiologische Parameter beispielsweise zu behandeln. Insofern ist die Frage, ob nicht Patient-reported Outcome - ich sage das an die von mir aus gesehen linke Seite gerichtet - auch ein wesentlicher Punkt ist. Leider gibt es keinen guten patientenorientierten Fragebogen. Aber es gibt eine Expertenrunde in den Vereinigten Staaten, die sich mit Fragen an Patienten zur Befindlichkeit und zur Wirksamkeit beschäftigt hat. Es wäre durchaus denkbar, dass man, auch wenn es noch keinen validierten Fragebögen für diese Erkrankung gibt, zulässt, dass eine von Experten ausgearbeitete Fragengruppe als sekundärer Endpunkt für die Exploration der Wirkung aus Patientensicht eingesetzt werden kann.</p> <p>Wenn ich mir überlege, wer sich da bewerben könnte, um eine Studie als Institution durchzuführen, dann sehe ich nicht viele Institutionen, die Erfahrungen auf dem Gebiet der erblichen Netzhautdegeneration, überhaupt der Ophthalmologie in diesem speziellen Bereich haben. Deshalb wäre es gut, wenn der Projektträger sich darüber klar wäre, dass für diese seltenen Erkrankungen Experten notwendig sind, beispielsweise die beratenden Wissenschaftler von der Patientenorganisation, die hier in Deutschland seit zwanzig Jahren bei der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft auch Patientenorganisationen als Kliniker und Wissenschaftler beraten.</p> <p>Das waren noch einige Punkte, wo ich gehofft hatte, dass vielleicht von der Patientenvertreterseite oder denen, die dann die Studien durchführen und die Entscheidung treffen, etwas gefragt würde, worauf ich - ohne mich zu melden - hätte antworten können. Aber ich freue mich, dass ich das noch habe sagen dürfen. - Danke schön.</p>	<p>Die entsprechende Festlegung zu § 7 erfolgt durch die unabhängige wissenschaftliche Institution.</p> <p>Der G-BA wird zu einem späteren Zeitpunkt einen Beschluss zu Qualitätssicherungsmaßnahmen fassen.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>
	<p><i>Auf die Frage: Auf welchen Fragebogen zielen Sie ab? Die Erfassung der Lebensqualität ist meines Wissens im Schlusstext vorgesehen. Bei ophthalmologischen Fragestellungen wird im Allgemeinen dabei VFQ 25 des NEI, des National Eye Institutes, genommen. Gibt es aus Ihrer Sicht andere Elemente zur Erfassung von Patient-reported Outcome oder Lebensqualität, die spezifisch für den Personenkreis der RP-Patienten valide wären?</i></p> <p>Der VFQ 25 vom NEI ist validiert, ist auch in die deutsche Sprache übersetzt; das ist richtig. Aber die 25 Fragen zielen eher auf ganz allgemeine Sehfähigkeit ab und berücksichtigen eigentlich nicht solche Dinge wie Vergrößerung des Gesichtsfeldes oder besseres Kontrastsehen. Es gibt eine Gruppe vom Wills Eye Hospital eine der drei herausragenden Kliniken der Vereinigten Staaten, die seit vielen Jahren Fragebögen entwickelt. Es gibt dort speziell für Patienten mit Retinitis Pigmentosa eine Gruppe von Fragen, die relativ groß, aber sinnvoll für diese Patienten ist. Die würde man auch auf etwa 25 Fragen reduzieren. Die derzeitige Liste, die hätte veröffentlicht werden sollen, aber noch nicht veröffentlicht ist, umfasst 85 Fragen; das ist etwas zu aufwendig. Experten wie Herr Will und Herr Massof könnten die spezifisch für eine solche Studie passenden Fragen auswählen. Die erscheinen mir und anderen für diese Gruppe sinnvoller als der VFQ 25.</p>	<p>Die Frage bezieht sich auf den v. g. Sachverhalt zum validierten Fragebogen.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>
	<p>Herr Deisler, auch für uns ist das eine Premiere hier, aufgrund einer Rechtsnorm, nämlich des § 137e SGB V - der Erprobungsregelung - erstmalig die Gelegenheit zu haben, dass ein Hersteller aktiv das</p>	<p>Ausführungen beziehen</p>	<p>Im Be-</p>

Inst. / Org.	Einwände/Änderungsvorschläge	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>Prozedere durchläuft, bei einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode zu prüfen - aufgrund des Potenzials, das Ihr Haus schon entsprechend der Unterlagen geprüft und auch bestätigt hat -, um jetzt einen wirklich neuen Schritt zu gehen. Das heißt, erstmals stehen wir hier vor der Schwelle, dass eine Überprüfung dieser Methode im Rahmen einer Studie durchgeführt werden wird. Wir schauen mit großem Interesse darauf, wie dieser Prozess abläuft. Ich bin guter Hoffnung und gehe davon aus, dass Sie alle bereit sind, dies aktiv zu unterstützen.</p>	<p>sich nicht auf die zur Stellungnahme gestellten Inhalte.</p>	<p>schlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>
<p>BVMed</p>	<p>Worauf wir gern noch einmal hinweisen möchten: Hier handelt es sich nicht nur um eine seltene Erkrankung, sondern auch der Hersteller, der diesen Antrag hier stellt, ist kein multinationales Großunternehmen, sondern das Spiegelbild der Medizintechnik in Deutschland. 94 Prozent der Unternehmen, die hier Innovationen entwickeln und letztendlich für die Patienten anbieten möchten, haben weniger als 50 Beschäftigte. Ich möchte auch zu bedenken geben: Das ist in Ihrer Verfahrensordnung bzw. Kostenbeteiligung auch berücksichtigt.</p>	<p>Ausführungen beziehen sich nicht auf die zur Stellungnahme gestellten Inhalte.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>
	<p>Ein weiterer Hoffnungsschimmer ist, dass dieses Verfahren, was den zeitlichen Ablauf angeht, im Rahmen des Möglichen zeitlich überschaubar durchgeführt werden wird. Denn es stehen ja auch wirtschaftliche Fakten für die Hersteller dahinter, natürlich auch für den G-BA, wenn er dann kofinanzieren muss, sodass das Verfahren in einem überschaubaren Zeitraum - der Ausgang ist noch offen, das hängt natürlich von den dann zu erwartenden Studienergebnissen ab - dann umgesetzt wird, und es, wenn es entsprechende Entscheidungen gibt, auch zu einer schnellen Entscheidung aus Ihrem Hause kommt, dies der Versorgung zuzuführen - oder eben auch nicht.</p>	<p>Ausführungen beziehen sich nicht auf die zur Stellungnahme gestellten Inhalte.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>

B-7 Würdigung der Stellungnahmen

Aufgrund der schriftlich und mündlich vorgetragenen Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten Beschlussinhalten wird der Beschlussentwurf wie folgt geändert:

4. § 3 Absatz 1 Satz 1 des Beschlussentwurfs wird wie folgt geändert:
Zur geeigneten Abbildung der Zielpopulation sollen nur Personen eingeschlossen werden, bei denen eine syndromale oder nicht-syndromale Form der Retinopathia Pigmentosa (RP) ~~in der Ausprägung der Stäbchen-Zapfen-Dystrophie~~ diagnostiziert wurde.
5. § 6 Absatz 1 des Beschlussentwurfs wird wie folgt geändert:
Bei der Erprobungsstudie muss es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie handeln. ~~Die Randomisierung durch unterschiedliche Behandlung der Augen eines Patienten ist dabei auszuschließen.~~ Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.
6. § 7 des Beschlussentwurfs wird wie folgt geändert:
Es ist ~~sicherzustellen, dass~~ in jedem Studienzentrum sicherzustellen, dass die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.

Einwände oder Änderungswünsche ohne Bezug zum Stellungnahmegegenstand wurden nicht berücksichtigt.

B-8 Anhang: Stellungnahmen

B-8.1 Schriftliche Stellungnahmen

B-8.1.1 Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)



Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)
gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss „Methodenbewertung“
Wegelystraße 8, 10623 Berlin
Per E-Mail: erprobung137e@g-ba.de

Bundesverband
Medizintechnologie e.V.
Reinhardtstraße 29b
10117 Berlin
Tel. +49 (0)30 246 255 - 0
Fax +49 (0)30 246 255 - 99
info@bvmed.de
www.bvmed.de

Berlin, 10. Dezember 2015
Win
☎ 030 246 255-26

BVMed-Stellungnahme zum Beschlussentwurf über eine Richtlinie zur Erprobung der Transkornealen Elektrostimulation bei Retinopathia Pigmentosa

Inhalt

Zum Hintergrund der Entscheidung	2
Zu § 1 Zielsetzung	2
Zu § 2 Fragestellung	2
Zu § 3 Population	3
Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle).....	3
Zu § 5 Absatz 1 Endpunkte	3
Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum.....	3
Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität der Studiendurchführung	4
Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung	4

Steuernummer 27/620/55961
USt-IdNr. DE217620122

Nassauische Sparkasse
BLZ 510 500 15, KTO 132 017 220
IBAN: DE62 5105 0015 0132 0172 20
SWIFT-BIC: NASSDE55

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Bundesverband Medizintechnologie e. V. nimmt zum Beschlussentwurf vom 12. November 2015 wie folgt Stellung:

Zum Hintergrund der Entscheidung

Der BVMed nimmt Stellung zum Beschlussentwurf über eine Richtlinie zur Erprobung der Transkorealen Elektrostimulation bei Retina Pigmentosa, da mindestens ein Anbieter dieses Verfahrens in der Mitgliedschaft direkt betroffen ist.

Aus den Erläuterungen der tragenden Gründe zum Beschlussentwurf geht hervor, dass ein Antrag zur Erprobung positiv beschieden wurde und auf Basis der eingereichten Unterlagen eine Erprobungsstudie konzipiert werden kann. Ergänzend wurde mitgeteilt, dass das Beratungsverfahren zur Richtlinie aufgenommen wurde, ohne die Gründe dafür näher auszuführen. Wir regen an, zukünftig die Gründe dafür ebenfalls im Wesentlichen zu benennen, um eine Transparenz dieses wichtigen Entscheidungsprozesses zu gewährleisten.

Dass vom G-BA in seiner Sitzung vom 16. April 2015 das Beratungsverfahren eingeleitet wurde und somit Haushaltsmittel bereitgestellt wurden, ist erfreulich, dennoch erschließt es sich nicht, wovon die Haushaltsmittelzuteilung abhängig ist. Dieses Verfahren ist höchst intransparent.

Da bereits über ein Jahr seit Antragsstellung vergangen ist, ist zu wünschen, dass die Länge des Gesamtverfahrens sowohl den Erkenntnisprozessen als auch den wirtschaftlichen Notwendigkeiten der Hersteller auf das Maß des Notwendigen begrenzt wird. Zumeist werden die innovativen Methoden durch kleine und mittelständige Unternehmen entwickelt, deren wirtschaftliche Situation in der Kostenbeteiligung auf deren Antrag sachgerecht zu berücksichtigen ist. Dabei sind auch die finanziellen Eigenbeteiligungen der Hersteller bereits mit den Kosten für die Beratungsgespräche beim G-BA, Aufwendungen für Literaturrecherche und Vorschlag für das Studiendesign sowie Antragsanforderungen mit zu berücksichtigen.

Zu § 1 Zielsetzung

Wir erwarten, dass diese in der Richtlinie festzulegenden Parameter für eine Erprobung insoweit „abschließend“ sind, dass alle Mitglieder des UA-Methodenbewertung des G-BA die Ergebnisse auch als verbindlich anerkennen. Eine spätere Änderung der wesentlichen Inhalte darf nur mit Zustimmung der beteiligten Hersteller erfolgen.

Da die hier erprobten Geräte die Möglichkeit eines Einsatzes in gewohnter häuslicher Umgebung vorsehen, ist unter dem Gesichtspunkt der Wirtschaftlichkeit von der Heimselbstbehandlung unbedingt Gebrauch zu machen.

Zu § 2 Fragestellung

In den tragenden Gründen wird ausgeführt, dass keine Standardtherapie für die Verlangsamung der Progredienz zur Verfügung steht. Daraus ist der Schluss zu ziehen, dass derzeit keine alternativen Therapiemöglichkeiten zur Behandlung des Erkrankungsbildes bestehen. Daher ist der Ansatz der Überlegenheitsfragestellung nicht adäquat. Ein einfacher Nutzensausweis ist hier angemessen.

Eine Scheinbehandlung ist in diesem Zusammenhang nicht notwendig. Ein Vergleich mit einer unbehandelten Patientengruppe ist eine weniger aufwendige Alternative.

Zu § 3 Abs. 1 Population

Der BVMed unterstützt die Position der Patientenvertretung, da aus unserer Sicht eine breitere Anwendung gerade im Rahmen einer Erprobungsstudie gerechtfertigt erscheint.

Im Übrigen dürfte die Position der Patientenvertretung auf einer wissenschaftlich begründeten Stellungnahme des Arbeitskreises Klinische Fragen (AKF) des Patientenverbandes zurückzuführen sein, die im Internet veröffentlicht wurde. Dort werden neben der Stäbchen-Zapfen-Dystrophie weitere Formen genannt, die eingeschlossen werden sollten.

www.pro-retina.de/forschungsfoerderung/wissenschaftliche-beratungsgremien/empfehlungen/bewertung-zur-elektrostimulation-am-auge

Zu § 3 Abs. 3 Weitere Ein- und Ausschlusskriterien

Nach Auskunft der Hersteller liegen ausreichend Sicherheitsdaten vor. Vor diesem Hintergrund erscheint uns die Einbeziehung von noch nicht Volljährigen (z. B. ab Lebensalter 16) nach Zustimmung der Erziehungsberechtigten ratsam.

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)

Wir verweisen auf die Kommentierung zum § 2.

Zu § 5 Abs. 1 Endpunkte

Die hier zu erprobende Methode ist für eine kleine Patientenkohorte mit einer seltenen Erkrankung vorgesehen, die sonst keine Therapiealternativen beanspruchen können. Die wissenschaftliche Institution muss dies bei der Auswahl und Festlegung der Endpunkte berücksichtigen. Das heißt, dass für den Nachweis der klinischen Relevanz der Verringerung der Progredienz der Krankheit möglichst Kriterien und Ausprägungen dieser definiert werden sollten, die die Anzahl der Studien-Teilnehmer nicht ins Uferlose wachsen lässt. Soweit es objektive oder objektivierbare Maßgrößen gibt, wie z. B. die Elektroretinographie, sollten sie in angemessener Weise berücksichtigt werden (siehe Anlagen 1 bis 4). Gerade im Zusammenhang mit der Festlegung der Endpunkte verweisen wir auf unsere Stellungnahme zur Rigidität und Inflexibilität von RCTs im nächsten Abschnitt.

Zu § 6 Abs. 1 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Es ist nicht nachvollziehbar, warum es sich beim Studientyp um ein RCT handeln muss. Das Studiendesign wird im Voraus festgelegt und ist im weiteren Verlauf wenig veränderbar. Dies führt dazu, dass im vorab definierten Protokoll festgehalten werden muss und die Ergebnisse somit zum Teil nur schwer auf die Realität übertragbar sind. Dieser Zustand wird als geringe externe Validität bezeichnet (1). Die Rigidität von RCT beschreibt die kaum vorhandene Möglichkeit, im Rahmen einer Studie auf Veränderung zu reagieren oder neue Erkenntnisse bei der Durchführung einfließen zu lassen. Eine Anpassung des Studiendesigns ist nur schwer umsetzbar. Dies muss durch neu entwickelte wissenschaftliche Leitlinien festgelegt werden. Für eine sachgerechte, transparente und praktikable Nutzenbewertung sollten dabei alle Untersuchungen Berücksichtigung finden, die eine hohe Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Versorgungsrealität gewährleisten. Dazu gehören unter anderem randomisierte kontrollierte Studien, Fall- und Beobachtungsstudien, Erkenntnisse aus Routine- und Abrechnungsdaten sowie Register. Als Kausalitätsnachweis können neben der klassischen RCT auch sequenzielle, adaptive Designs, Zelen's/ Präferenz Designs oder auch expertenbasierte Designs dienen.

(1) Iglesias, C.P., Does assessing the value for money of therapeutic medical devices require a flexible approach? Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research, 2014, 15(1): p. 21-32.

Seite 4 der BVMed-Stellungnahme vom 10. Dezember 2015

Nicht nachvollziehbar ist die Anforderung nach einer multizentrischen Durchführung, die in der Konsequenz eine erhebliche Ausweitung der Studie mit sich bringt und keine Garantie für die dafür notwendige Patientenrekrutierung mit sich bringt. Hier ist mit Augenmaß an die Anzahl der zu beteiligenden Studienzentren heranzugehen.

Zu § 6 Abs. 4 Interimsanalysen

Je nach Länge der Studiendauer halten wir eine oder mehrere Interimsanalysen für sehr wichtig. Wir unterstützen die in den tragenden Gründen vorgeschlagenen Konsequenzen. In Bezug zur Länge der Studiendauer bitten wir unsere Ausführungen am Anfang zu berücksichtigen, aufgrund der begrenzten finanziellen Ressourcen von KMUs und der ethischen Vertretbarkeit für die Patienten.

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

Die Patienten werden die Therapiesitzungen nicht ausschließlich in Zentren, sondern auch in Heimselbstbehandlung durchführen. Entsprechende Compliance-Kontrollen (wann, wie oft, wie lange wurde stimuliert) sind vorzusehen. Zudem verweisen wir auf die Verpflichtungen gemäß dem Medizinproduktegesetz und der Medizinproduktebetreiberverordnung.

Zu § 8 Abs. 1 Anforderungen an die Durchführung, wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung

Wir empfehlen, dass die Hersteller im Sinne dieses Stellungnahmeverfahrens auch über wichtige Zwischenergebnisse der Arbeit der Wissenschaftlichen Institution informiert werden und Gelegenheit zur Stellungnahme erhalten.

Nach Erfahrung mit klinischen Studien verlangen die Patienten eine Rückmeldung/ Feedback. Falls der G-BA sich dazu entschließen sollte, die Patienten über die Studienergebnisse zu informieren, möglicherweise sogar individualisiert durch ein ärztliches Beratungsgespräch, sind diese Kosten, unabhängig vom Ausgang der Studie, als ein ärztliches Beratungsgespräch nach Abschluss und Auswertung der Studie zu werten und sind nicht vom Hersteller zu tragen. Darüber hinaus empfehlen wir, dass für die Erstellung des Studienberichts a priori eine maximale Höchstzeitdauer festgelegt wird. Es sind zudem Meilensteine festzulegen.

BVMed
Bundesverband Medizintechnologie e. V.



Olaf Winkler
Leiter Referat Gesundheitssystem

Anlagen

- 1: Bittner et al. (2011)
- 2: Gramer et al. (1980)
- 3: Nowomiejska et al. (2005)
- 4: Nowomiejska et al. (2012)

B-8.1.2 Okuvision GmbH



An den

**Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)
Abteilung Methodenbewertung & veranlasste Leistungen
Wegelystraße 8
10623 Berlin**

Per Email: erprobung137e@g-ba.de

10.12.2015

OKUVISION Stellungnahme zum Beschlussentwurf des G-BA über eine Richtlinie zur Erprobung der Transkornealen Elektrostimulation bei Retinopathia pigmentosa

Inhalt:

1. Zu § 1 Zielsetzung.....	Seite 2
2. Zu § 2 Fragestellung.....	Seite 3
3. Zu § 3 Population.....	Seite 3
4. Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle).....	Seite 4
5. Zu § 5 Endpunkte.....	Seite 4
6. Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum.....	Seite 5
7. Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderung an die Qualität der Studiendurchführung.....	Seite 6
8. Zu § 8 Anforderung an die Durchführung, wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung.....	Seite 6
9. Liste der Referenzen.....	Seite 7
10. Unterschriften Okuvision.....	Seite 8

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Okuvision nimmt zum Beschlussentwurf des G-BA wie folgt Stellung:

Zu §1 Zielsetzung

Dem § 1 Zielsetzung stimmen wir zu.

Nach Abschluss der Erprobungsstudie und vorbehaltlich einer positiven Nutzenbewertung sollte die therapeutische Methode gemäß der Verfahrensordnung des G-BA auch voll umfänglich und schnellstmöglich den GKV-Versicherten zur Verfügung stehen. Das bedeutet neben einem einstimmigen Votum aller Beteiligten auch die schnellstmögliche Aufnahme der therapeutischen Methode in den GKV-Leistungskatalog und die dazu gehörende Erstattung der therapeutischen Methode. Derzeit ist die Verfahrensordnung hier komplett intransparent, so dass wir als Unternehmen keine Planungssicherheit haben.

Wir möchten darauf hinweisen, dass die von uns entwickelte und zur Erprobung beantragte therapeutische Methode die Möglichkeit eines Einsatzes in vertrauter häuslicher Umgebung (Heimstimulation) vorsieht. Deshalb ist es unter dem Gebot der Wirtschaftlichkeit entsprechend wichtig, die ärztlich gesteuerte Heimselbstbehandlung zu erproben. Für die Festlegung der benötigten Patientenzahl sind anerkannte wissenschaftliche Methoden anzuwenden. U.a. sollte die Literatur zur Progressionsrate des Gesichtsfeldes berücksichtigt werden. (Massof et al., 1987; Berson et al., 1985; Holopigian et al., 1995; Grover et al., 1997; Nagy et al., 2008)

Insbesondere für den primären Endpunkt Gesichtsfeld sollte berücksichtigt werden, dass die Messdaten starken Schwankungen ausgesetzt sind. Das liegt zum einen daran, dass es sich um eine psychophysische Methode handelt, die stark von der Kooperation des Patienten (z.B. Fatigue und Motivation) abhängt und zum anderen hat der Untersucher ebenfalls einen großen Einfluss auf die Messung (Erfahrung, Reaktionszeit und die Zusammenarbeit mit den Patienten). (Graemer et al., 1980; Nowomiejska et al., 2005; Nowomiejska et al., 2012; Bittner et al 2011)

Wir empfehlen deshalb die Anwendung verschiedener Strategien, um zuverlässige und aussagekräftige Daten zu erheben:

1. Überprüfung der Patienten auf Zuverlässigkeit (< 20%) im Bereich Gesichtsfeld-Datenerhebung (Bittner et al., 2011; Test-Retest IOVS)
2. Wir empfehlen die Anwendung von semi-automatisierter kinetischer Perimetrie (Nowomiejska et al., 2005 AAO)
3. Wir empfehlen die Kontaktaufnahme mit weiteren Experten auf dem Gebiet der Gesichtsfeld-Messung (z.B. Prof. Schiefer, Hochschule Aalen) um deren Expertise in die Erprobung einfließen zu lassen.
4. Entwicklung und Einführung eines Qualitätssicherungskonzeptes als Teil der Erprobungsstudie.

Zu § 2 Fragestellung

Grundsätzlich stimmen wir dem § 2 Fragestellung zu.

Allerdings müsste man sich speziell im Fall der Seltenen Erkrankungen wie RP, für die es bislang auch gar keine Therapiealternative gibt, aus unserer Sicht Gedanken machen, ob es Alternativen zum Randomized Clinical Trial (RCT) gibt. RCT's bieten u.U. zu wenig Flexibilität.

Denkbar wäre z.B. der Vergleich der TES-Gruppe mit einer Patientengruppe, die keine Intervention erhält (auch keine Scheinintervention). Beide Gruppen müssten natürlich in den gleichen Intervallen dieselben Untersuchungen, die das Studienprotokoll vorsieht, durchführen.

Laut Grover et al. (1997; Ophthalmology) hat ein RP-Patient eine durchschnittliche Halbwertszeit seines Gesichtsfeldes von 7,3 Jahren. Mit dieser Prognose müssen RP-Patienten aktuell zurechtkommen.

Jegliche Verlangsamung der Progredienz ist daher klinisch relevant und jede Verlängerung der Sehkraft hat für den einzelnen PR-Patienten einen unglaublichen Nutzen, insbesondere, weil es keine wissenschaftlich belegte Therapiealternativen gibt.

Zu § 3 POPULATION

Zu (1) Wir schließen uns der Position des Patientenverbandes im vollen Umfang an.

Wir schlagen vor, Patienten mit einer syndromalen oder nicht-syndromalen Form der Stäbchen-Zapfen Dystrophie, Zapfen-, oder Zapfen-Stäbchen-Dystrophie in die Erprobung mit einzuschließen, auf die folgende Kriterien zutreffen:

Sehschärfe: mit ETDRS-Sehprobentafel messbar
Durchschnittlicher Gesichtsfelddurchmesser:
≥5 Sehwinkelgrad (Gesichtsfeldmessung mit Isopter III4e)

Auch das wissenschaftlich und klinisch zusammengesetzte TES-Expertengremium und der Arbeitskreis Klinische Fragen (AKF) der Pro Retina empfehlen die Anwendung der Therapie bei den o.g. weiteren Ausprägungen der Erkrankung.

Siehe <http://www.pro-retina.de/forschungsfoerderung/wissenschaftliche-beratungsgremien/empfehlungen/bewertung-zur-elektrostimulation-am-auge>

Zu (2) und (3)

Patienten mit den folgenden Kriterien sollen in die Erprobungsstudie nicht eingeschlossen werden :

- Patienten, die eine schwere akute oder chronische Erkrankung haben (medizinisch, psychiatrisch, sonstige abnormale Befunde), die die Interpretation ihrer Sehfunktion beeinträchtigen können.
- Patienten mit begleitenden Augenerkrankungen
 - Glaukom in fortgeschrittenem Stadium
 - Optikusneuritis
 - Anteriore ischämische Optikusneuropathie
 - Katarakt in fortgeschrittenem Stadium
- Patienten nach intraokularen Operationen, während der Schwangerschaft, sowie Patienten mit der fehlenden Einwilligungsfähigkeit.
- Patienten mit eingeschränkter Mobilität (z.B. fortgeschrittenem Rheumatismus, Morbus Parkinson) brauchen möglicherweise Hilfe bei der Anwendung der TES-Therapie.
- Patienten, bei denen das Gesichtsfeld nicht zuverlässig gemessen werden kann.
- Patienten, bei denen keine Phosphene auslösbar sind.

Uns liegen ausreichend Sicherheitsdaten zur TES-Therapie vor.
Angesichts dessen erscheint uns die Einbeziehung von noch nicht Volljährigen (z.B. ab 16 Jahren) bei Zustimmung der Erziehungsberechtigten empfehlenswert. (Naycheva et al., 2015)

Zu § 4 INTERVENTION und VERGLEICHINTERVENTION (Kontrolle)

Zu (1)

Bis jetzt haben wir Erfahrungen mit dem Behandlungsschema 30 Min Stimulation/ wöchentlich gesammelt. Die besten Ergebnisse sind bis jetzt in der 200 % Stimulationsgruppe (200 % des individuellen Schwellenwertes, bei welchem Phosphene auslösbar sind). Es ist aber auch denkbar, einen maximalen, für alle Patienten gleichen Wert von z.B. 0,8 mA festzulegen.
In beiden Behandlungsschemata ist darauf zu achten, dass die Schmerzgrenze nicht überschritten wird. Die Stromstärke darf die Schmerzgrenze nicht überschreiten. Die Stimulation sollte auf beiden Augen durchgeführt werden. Dabei kann mit dem eingesetzten Elektrostimulator vom Facharzt patientenindividuell und für beide Augen separat die gewünschte Therapiestromstärke eingestellt werden.

Zu (2)

Grundsätzlich stimmen wir der Scheinbehandlung zu. Allerdings verweisen wir auf unsere Position zu § 2 „Fragestellung“. Wünschenswert ist es im Bereich therapeutische Methode mit einem Medizinprodukt über Alternativen zum RCT nachzudenken. Insbesondere, wenn es sich wie bei der RP, um eine Seltene Erkrankungen handelt.

Zu § 5 ENDPUNKTE

Zu (1)

Wir stimmen dem vom G-BA vorgeschlagenen primären Endpunkt zu.
- Kinetisches Gesichtsfeld (Messung nach Goldmann mit Isopter III4e und V4e)
In einer der beiden Messungen sollte eine Verlangsamung der Progressionsrate feststellbar sein.

In Bezug auf die Gesichtsfeld-Messung bitten wir auch um Beachtung unseres Kommentares zu § 1 „Zielsetzung“.

Denn die Gesichtsfeldflächenmessung ist eine psychophysische Messung, die je nach Tagesform des Patienten und Untersuchers eine hohe Variabilität der Messergebnisse aufweist. Dies dürfte bei Patienten mit eingeschränktem Sehvermögen mit mehr oder weniger großen Skotomen besonders ausgeprägt sein.

Bitte beachten Sie ebenfalls die unter § 1 „Zielsetzung“ erwähnten Strategien, die wir vorschlagen, um aussagekräftige und zuverlässige Daten für das Gesichtsfeld zu erheben.

Wir nehmen Bezug auf die bereits unter § 2 „Fragestellung“ zitierte Studie von Grover et al. (1997; Ophthalmology). Jeder RP-Patient hat eine durchschnittliche Halbwertszeit seines Gesichtsfeldes von 7,3 Jahren. Jegliche Verringerung der Progressionsrate ist daher klinisch relevant und jede Verlängerung der Sehkraft hat für den PR-Patienten unglaublichen Nutzen.

Zu (2)

Den vom G-BA vorgeschlagenen sekundären Endpunkte Visus, Kontrastsehen und Patientenzufriedenheit stimmen wir zu.

Des Weiteren möchten wir das ERG (Elektroretinographie) als zusätzlichen sekundären Endpunkt aufnehmen. (Creel DJ, 2015)

Als objektive Messung ergänzt das ERG die psychophysischen Methode (Gesichtsfeld).

- Photopisches ERG
- 30 Hz Flicker ERG
- Multifokales ERG

ERG-Untersuchung sollen nach ISCEV Standard durchgeführt werden, um vergleichbare Daten zu erheben. (Hood et al., 2012; Mc Culloch et al., 2015)

Unter Umständen haben einige Patienten zu Beginn der TES-Therapie kein messbares ERG, was aber kein Ausschlusskriterium sein sollte. Es ist möglich, dass im Verlauf der Behandlung das ERG messbar wird.

Des Weiteren schlagen wir folgende explorative Endpunkte vor:

- Genetische Analyse
- OCT inkl. Autofloreszenz
- Farbfundus-Aufnahme

Zu § 6 STUDIENTYP und BEOBACHTUNGSZEITRAUM

Zu (1)

Wie schon in § 1 "Zielsetzung" erwähnt, stimmen wir der randomisierten, kontrollierten Studie zu, weisen aber nochmal darauf hin, dass angesichts der Seltenen Erkrankung und der Anwendung eines Medizinproduktes im Rahmen einer therapeutischen Methode auch über alternative Studiendesigns nachgedacht werden sollte.

Zu (2)

Falls ein RCT gemacht wird, stimmen wir dem Vorschlag zu.

Zu (3)

Dem Absatz 1 stimmen wir zu. Zur Festlegung der Messzeitpunkte schlagen wir Intervalle von 6 Monaten vor. Als ausreichend langen Beobachtungszeitraum betrachten wir die Studiendauer von mind. 3 Jahren (+/- 1 Jahr)

Zu (4)

Je nach Studiendauer halten wir eine oder mehrere Interimsanalyse (nach 2 bzw. 3 Jahren) für sehr wichtig. Wir begrüßen die in den tragenden Gründen vorgeschlagenen Konsequenzen und wünschen uns die Möglichkeit die Studie nach Auswertung der Interimsanalyse ggf. um ein weiteres Jahr zu verlängern.

Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderung an die Qualität der STUDIEN-DURCHFÜHRUNG

Wir stimmen dem Beschlussentwurf zu und bitten neben GCP auch um Beachtung unserer bereits erwähnten Anmerkungen und Hinweise bezüglich Gesichtsfeld und ERG in § 5 „Endpunkte“, sowie den unter §1 „Zielsetzung“ vorgeschlagenen Strategien. Hier sollte durch die wissenschaftliche Institution auch ein starker Fokus auf Punkt 4, die Entwicklung und Einführung eines Qualitätssicherungskonzeptes im Rahmen der Erprobung gelegt werden.

Die Patienten werden die Therapiesitzungen vermutlich zum überwiegenden Teil in der ärztlich gesteuerten Heimselbstbehandlung durchführen. Das verwendete Medizinprodukt lässt die Möglichkeit der Compliance-Kontrolle zu. Die Anzahl der Sitzungen, das Datum und die Zeitdauer der Sitzung werden auf dem USB-Stick elektronisch festgehalten und kann vom Facharzt im Rahmen der Visiten kontrolliert werden. Dem entsprechend sollten auch im Rahmen der Erprobung Compliance-Kontrollen durchgeführt werden.

Zu § 8 Anforderung an die Durchführung, wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung

Im Interesse der Transparenz bitten wir darum, dass wir ebenfalls über Zwischenberichte bzw. Interimsanalysen informiert werden und ggf. auch die Möglichkeit erhalten, dazu Stellung zu nehmen.

Aufgrund unserer Erfahrungen in den vorherigen Studien wissen wir, wie wichtig den teilnehmenden Patienten eine Rückmeldung bezüglich der Studienergebnisse ist. Wir regen deswegen an, dass alle Patienten (gerade auch die Patienten der Scheinstimulationsgruppe) zeitnah nach Beendigung eine Rückmeldung über die Studienergebnisse erhalten. Diese Rückmeldung sollte in einer patientenfreundlichen Form geschehen. Neben den allgemeinen Ergebnissen sollten den Patienten auch die Möglichkeit der individuellen Abfrage ihrer individuellen Ergebnisse eingeräumt werden. Falls wir als Unternehmung an den Kosten für eine derartige systematische Rückmeldung beteiligt werden sollten, weisen wir darauf hin, dass unsere Mittel als KMU sehr begrenzt sind.

Darüber hinaus empfehlen wir, dass für die Erstellung des Studienberichts a priori eine Höchstzeitdauer von bis zu maximal 6 Monaten festgelegt wird. Möglicherweise wären auch Meilensteine festzulegen.

In der Stellungnahme erwähnte **Referenzen:**

Berson EL, Sandberg MA, Rosner B, Birch DG, Hanson AH (1985). Natural course of retinitis pigmentosa over a three-year interval. *American journal of ophthalmology*, 99: 240-251.

Bittner AK, Iftikhar MH, Dagnelie G (2011) Test-Retest, within-visit variability of Goldmann Visual Fields in Retinitis Pigmentosa. *IOVS* 52: 8042-46.

Creel DJ (2015) *The Electroretinogram and Electro-oculogram: Clinical Applications*.
<http://webvision.med.utah.edu/book/electrophysiology/the-electroretinogram-clinical-applications/>

Graemer E, Pröll M, Krieglstein GK (1980) Die Reproduzierbarkeit zentraler Gesichtsfeldbefunde bei der kinetischen und der computergesteuerten statischen Perimetrie. *Klein. Mbl. Augenheilk.*, 176: 374-384

Grover S, Fishman GA, Anderson RJ, Aleyander KR, Derlacki DJ (1997) Rate of visual field loss in Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology*, 104: 460-465

Holopigian K, Greenstein V, Seiple W, Carr RE (1996) Rates of change differ among measures of visual function in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 103: 398-405.

Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, Marmor MF, McCulloch DL, Palmoswki-Wolfe AM (2012). *ISCEV Standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition)*. *Doc Ophthalmol* 124: 1-13.

Massof RW, Finkelstein D, Starr SJ (1987). A two-stage hypothesis for the natural course of retinitis pigmentosa. *Adv Biosci.*, 62: 29-58.

McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R, Bach M (2015) *ISCEV Standardized full-field electroretinography (2015 update)*. *Doc Ophthalmol*, 130:1-12.

Nagy D, Schönfisch B, Zrenner E, Jägle H (2008) Long-Term follow-up of retinitis pigmentosa patients with multifocal electroretinography. *IOVS*, 49: 4664-71.

Nowomiejska K, Brzozowska A, Koss M, Weleber RG, Schefer U, Rejda K, Juenemann AG, Maciejewski R, Rejda R (2012) Variability in isopter position and fatigue during semi-automated kinetic perimetry. *Ophthalmologica*, 277: 166-72

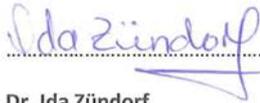
Nowomiejska K, Vonthein R, Paethold J, Zagorski Z, Kardon R, Schiefer U (2005) Comparison between semiautomated kinetic perimetry and conventional Goldmann manual kinetic perimetry in advanced visual field loss. *Ophthalmology*, 112: 1343-54

Bitte bestätigen Sie uns den Erhalt dieser Stellungnahme in schriftlicher Form. Besten Dank vorab.

Okuvision GmbH
Gerhard-Kindler-Str. 6
72770 Reutlingen



Reinhard Rubow
Geschäftsführer



Dr. Ida Zündorf
Clinical Studies & Market Access



Heike Sinner
Vertrieb & Market Access

B-8.1.3 Retina Implant AG

Gemeinsamer Bundesausschuss			
Original:	D. Penker		
Kopie:	Sonntag		
Eingang	- 7. Juni 2017		UP HD
GF	IVL	GS-V	AM
P/O	Recht	FB-Med.	Verw.

07. JUNI 2017
1448



Retina Implant AG • Gerhard-Kindler-Str. 13 • D-72770 Reutlingen

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abt. Methodenbewertung & veranlasste Leistungen
Herr Dr. Dietrich Sonntag, Herr Daniel Reuter
Wegelystr. 8
10623 Berlin

01. Juni 2017

Bearbeiter: Heike Sinner

Betreff Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme aufgrund der Kostenschätzung + Bitte FDA/WEH-Studienprotokoll vor finaler Beschlussfassung zur Erprobungsrichtlinie mit dem Beschlussentwurf abzugleichen

Sehr geehrter Herr Dr. Sonntag,
sehr geehrter Herr Reuter,

in der Anlage finden Sie die von Herrn Rubow unterzeichnete Erneuerung der Kostenübernahme aufgrund der Kostenschätzung.

Bitte erlauben Sie uns an dieser Stelle noch einen Hinweis zum Beschlussentwurf der Erprobungsrichtlinie:

Das dem G-BA mittlerweile vorliegende FDA/WEH-Studienprotokoll ist vor allem im Bereich § 6 Studientyp + Beobachtungszeitraum deutlich anders gelagert als der vorliegende Beschlussentwurf zur Erprobungsrichtlinie.

Konkret sieht der Beschlussentwurf folgendes vor:

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum:

Die Randomisierung durch unterschiedliche Behandlung der Augen eines Patienten ist auszuschließen.

→ Das FDA/WEH-Studienprotokoll sieht die Randomisierung beider Augen eines Patienten gegeneinander vor. Wir wurden darüber informiert, dass die beratenden Wissenschaftler und die FDA nach intensiver Diskussion zu diesem Beschluss gekommen sind. Beide Augen von Patienten, die zu erblinden drohen, über lange Zeiträume (24 Monate) nur sham zu stimulieren ist ethisch und wirtschaftlich problematisch. Das RI OkuStim® -Gerät kann eine Sham-Stimulation auf nur einem Auge bereitstellen. Weitere Vorteile sind, dass der Vergleich intrasubjektiv zwischen den beiden Augen ein und desselben Individuums die intersubjektiven Unterschiede zwischen zwei Individuen eliminieren kann.

Um mögliche Hürden für das finale Studienprotokoll der Erprobungsstudie zu vermeiden, sollte das Studienprotokoll der FDA/WEH aus unserer Sicht unbedingt VOR dem finalen Beschluss zur Erprobungsrichtlinie berücksichtigt werden.

Auch die sekundären Endpunkte sind im FDA/WEH-Studienprotokoll etwas anders als im Beschlussentwurf.

Retina Implant AG
Gerhard-Kindler-Str. 13
D-72770 Reutlingen
Tel +49 7121 - 36 40 3-0
Fax +49 7121 - 36 40 3-115
info@retina-implant.de
www.retina-implant.de

Vorstand:
Reinhard Rubow (Sprecher),
Jürgen Klein, Dr. Alfred Stett
Vorsitzender des Aufsichtsrates:
Prof. Dr. Eberhart Zrenner
HRB 723742 Amtsgericht Stuttgart
USt.IdNr.: DE227808128

BW Bank Stuttgart
IBAN: DE45 6005 0101 7477 5013 93
BIC (SWIFT): SOLADEST600
Volksbank Tübingen
IBAN: DE31 6419 0110 0077 3480 01
BIC (SWIFT): GENODES1TUE



Bitte melden Sie sich gerne bei Rückfragen.

Mit freundlichen Grüßen

Retina Implant AG

i.A.

Heike Sinner

B-8.2 Mündliche Stellungnahme (Anhörung)

B-8.2.1 Wortprotokoll der Anhörung

Wortprotokoll



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung ggf. Neufassung der Erprobungsrichtlinie (Erp-LR)
gemäß § 137e SGB V:
Transkorneale Elektrostimulation bei Retinopathia Pigmentosa

vom 28. Januar 2016

Vorsitzender:	Dr. Deisler
Beginn:	12:06 Uhr
Ende:	12:19 Uhr
Ort:	Geschäftsstelle des G-BA Wegelystraße 8, 10623 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Bundesverband Medizintechnologie e. V.:
Olaf Winkler, Leitender Referent

Heike Sinner, Marketing Okuvision GmbH

Okuvision GmbH:
Reinhard Rubow, Geschäftsführer

Eberhart Zrenner, Wissenschaftlicher Berater

Beginn der Anhörung: 12:06 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Ich darf Sie zu unserer dritten Anhörung heute begrüßen. - Vorab möchte ich eine sehr freundlich gemeinte Anmerkung an die BV Med richten: Ich bitte zukünftig - da Sie dann und wann hier Anhörungsberechtigte sind -, wenn Sie hier sein wollen, Ihre Meldung, dass Sie kommen, so rechtzeitig abzugeben, dass wir uns darauf einstellen können. Wir hatten eine Deadline vom 14.01.2016 und haben erst gestern auf Nachfrage erfahren, dass Sie kommen. Dass wir um diese Meldung bitten, hat einen einfachen Grund und gibt mir Gelegenheit, Ihnen Frau Elminowski, die Stenografin, vorzustellen: Wenn sich niemand zur Anhörung angemeldet hat und einen Tag vorher sagt, dass er trotzdem kommen möchte, haben wir Frau Elminowski schon abgesagt. Dann haben wir organisatorische Schwierigkeiten. Es wäre also gut, wenn Sie rechtzeitig Bescheid sagten. Heute waren Sie fristgerecht - höre ich gerade, dann richtet sich mein Appell an diejenigen, den das angeht.

Ein herzliches Willkommen! Ich darf die Liste der Anzuhörenden noch einmal durchgehen: Für den Bundesverband Medizintechnologie sind Herr Winkler und Frau Sinner hier. Von der betroffenen Firma Okuvision GmbH sind Herr Rubow und Herr Zrenner bei uns.

Ich erwähne noch einmal, dass wir uns hier beim G-BA und beim Unterausschuss Methodenbewertung darauf geeinigt haben, uns ohne Titel anzureden. Ich hoffe, Sie sind damit einverstanden.

Bitte benutzen Sie das Mikrofon bei Ihren Wortmeldungen; damit erleichtern Sie Frau Elminowski die Arbeit, denn dann können Ihre Worte, die festgehalten und der geneigten Öffentlichkeit zur Kenntnis gegeben werden, ordnungsgemäß niedergelegt werden.

Ich habe zudem die Pflicht, Sie noch einmal auf unsere Verfahrensordnung hinzuweisen. Sie besagt unter „Vorgaben zur Durchführung der Anhörungen“ laut 1. Kapitel § 12 Abs. 3 Satz 5, dass die mündliche Stellungnahme in erster Linie dazu dient, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären - also von uns an Sie - und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungsverfahren ergeben haben, einzubringen. Das heißt also das, was sich zwischen Ihrer schriftlichen Stellungnahme und Ihrer mündlichen Anhörung neu ergeben hat, hier einzubringen. Ich weiß aus vielen Anhörungen, dass da meist nicht sehr viel passiert ist, wenn die schriftliche Stellungnahme vor zwei oder drei Monaten abgegeben worden ist und nun die mündliche Anhörung stattfindet. Das heißt, Sie können auch aus Ihren schriftlichen Stellungnahmen noch einmal zitieren, dort allerdings nur die Highlights, was Ihnen ganz besonders am Herzen liegt und wo Sie noch einmal Verstärkerfunktion ausüben und Ihr Herzblut einbringen wollen, damit wir das insgesamt begreifen.

Ich möchte nicht unterlassen, Ihnen zumindest in Kurzform vorzustellen, wer hier ist. Links und rechts von mir sitzt die Geschäftsführung des G-BA, links von mir die Kassenärztliche Bundesvereinigung. Dann schließt sich die DKG an, gefolgt von der KZVB - das zeigt doch, dass die Leistungserbringer zumindest „sitzmäßig“ ein monolithischer Block sind. Zur

Rechten sitzen die Patientenvertretung und der GKV-Spitzenverband. Frau Dr. Bert und ich sind die unparteiischen Vorsitzenden dieses Unterausschusses Methodenbewertung.

Wir haben Ihre Stellungnahmen gelesen. Wer von Ihnen möchte als Erster das Wort ergreifen?

Herr Rubow:

Vielen Dank für die Gelegenheit zu dieser Anhörung. Es geht um eine Therapiemethode für eine seltene Erkrankung, die Retinitis Pigmentosa, bei der es für die betroffenen Patienten bisher keine ernst zu nehmende therapeutische Alternative gibt, um den Krankheitsverlauf zu beeinflussen. Die Krankheit führt in aller Regel zur Blindheit.

Wir haben gefunden, dass mit der Anwendung der Elektrostimulation der Krankheitsverlauf insofern beeinflusst werden kann, als das Fortschreiten der Krankheit, die Progredienz, reduziert werden kann. Insofern stellt es für die betroffenen Patienten und auch die Ärzte, die diese Therapie verschreiben, eine sehr interessante therapeutische Möglichkeit dar.

Die Ärzte sind heute oft in der Situation, dass sie, wenn sie die RP diagnostizieren, den Patienten sagen müssen: Sie werden aller Wahrscheinlichkeit nach blind werden. - Dann fragt der Patient „Was kann ich denn dagegen tun?“, und muss hören, dass es da nicht viel oder nichts gibt. Das ist für beide sehr frustrierend. Insofern freuen wir uns, dass wir diese therapeutische Möglichkeit entdeckt haben.

Wir denken - das haben Sie auch geprüft -, dass es ein Nutzenpotenzial gibt. Wir sind im Interesse der Patienten, aber auch als Hersteller sehr interessiert, diese Erprobungsregelung nutzen zu können.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Danke schön. - Weitere Wortmeldungen Ihrerseits? - Herr Winkler.

Herr Winkler:

Herr Deisler, auch für uns ist das eine Premiere hier, aufgrund einer Rechtsnorm, nämlich des § 137e SGB V - der Erprobungsregelung - erstmalig die Gelegenheit zu haben, dass ein Hersteller aktiv das Prozedere durchläuft, bei einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode zu prüfen - aufgrund des Potenzials, das Ihr Haus schon entsprechend der Unterlagen geprüft und auch bestätigt hat -, um jetzt einen wirklich neuen Schritt zu gehen. Das heißt, erstmals stehen wir hier vor der Schwelle, dass eine Überprüfung dieser Methode im Rahmen einer Studie durchgeführt werden wird. Wir schauen mit großem Interesse darauf, wie dieser Prozess abläuft. Ich bin guter Hoffnung und gehe davon aus, dass Sie alle bereit sind, dies aktiv zu unterstützen.

Worauf wir gern noch einmal hinweisen möchten: Hier handelt es sich nicht nur um eine seltene Erkrankung, sondern auch der Hersteller, der diesen Antrag hier stellt, ist kein

multinationales Großunternehmen, sondern das Spiegelbild der Medizintechnik in Deutschland. 94 Prozent der Unternehmen, die hier Innovationen entwickeln und letztendlich für die Patienten anbieten möchten, haben weniger als 50 Beschäftigte. Ich möchte auch zu bedenken geben: Das ist in Ihrer Verfahrensordnung bzw. Kostenbeteiligung auch berücksichtigt.

Ein weiterer Hoffnungsschimmer ist, dass dieses Verfahren, was den zeitlichen Ablauf angeht, im Rahmen des Möglichen zeitlich überschaubar durchgeführt werden wird. Denn es stehen ja auch wirtschaftliche Fakten für die Hersteller dahinter, natürlich auch für den G-BA, wenn er dann kofinanzieren muss, sodass das Verfahren in einem überschaubaren Zeitraum - der Ausgang ist noch offen, das hängt natürlich von den dann zu erwartenden Studienergebnissen ab - dann umgesetzt wird, und es, wenn es entsprechende Entscheidungen gibt, auch zu einer schnellen Entscheidung aus Ihrem Hause kommt, dies der Versorgung zuzuführen - oder eben auch nicht.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Danke schön, Herr Winkler. Ihre Anmerkungen haben wir des Öfteren schon in anderem Zusammenhang gehört.

Ich eröffne die Fragerunde. Gibt es Fragen an die Dame und die drei Herren? - Das ist nicht der Fall. Sie begrüßen es ja auch. Dann darf ich Ihnen herzlich danken, das ist eine relativ kurze Anhörung gewesen. - Doch, Herr Zrenner möchte noch sprechen. Sie haben das Wort.

Herr Zrenner:

Herzlichen Dank, dass Sie sich mit den Angelegenheiten beschäftigt haben. Ich habe zwar auf Fragen gewartet - auf die man natürlich gern antwortet -, möchte aber einige Punkte ansprechen:

Erstens: Den Beschlussentwurf empfinde ich aus der Sicht eines Clinical Scientists, eines Wissenschaftlers, der viele Patienten mit dieser Erkrankung sieht, als gelungen. Mir erscheint aber - deshalb habe ich mich gemeldet - sehr wichtig, dass klar ist, dass die Tests, die hier eingesetzt werden - das Gesichtsfeld beispielsweise betreffend - Zentren von hoher Qualität verlangen.

Ich würde den Aspekt, dass die Qualität der Studie stimmt, insofern betonen, als wirklich Lerneffekte bei diesen psychophysischen Untersuchungen ausgeschlossen werden dadurch, dass der Patient erst einmal übt, wie solche Verfahren, die standardmäßig natürlich in einer Klinik sind, ablaufen, sodass es eine sehr gute Baseline gibt, sprich: dass mindestens zwei Tests gemacht werden, dass die Zentren validiert werden, dass die MTAs, die das durchführen, zertifiziert werden, sonst - kann ich aus Studienerfahrungen in anderen Zentren sagen - geht es unter Umständen schief.

Empfehlenswert ist auch ein Central Leader, der die Qualität regelmäßig überprüft, denn es ist zum Teil schwierig für die Patienten, die ein eingeschränktes Gesichtsfeld haben, und auch für eine MTA, die nicht wirklich gut zertifiziert ist, einen solchen Test durchzuführen.

Ich würde also gern noch ein, zwei an die Institution gerichtete Sätze, die das nachher durchführt, hierin sehen, dass die Qualität so ist, dass man zum Schluss mit einem vernünftigen Ergebnis rechnen kann.

Der zweite Punkt: Wir sind ja eher interessiert, Patienten zu behandeln als elektrophysiologische Parameter beispielsweise zu behandeln. Insofern ist die Frage, ob nicht Patient-reported Outcome - ich sage das an die von mir aus gesehen linke Seite gerichtet - auch ein wesentlicher Punkt ist. Leider gibt es keinen guten patientenorientierten Fragebogen. Aber es gibt eine Expertenrunde in den Vereinigten Staaten, die sich mit Fragen an Patienten zur Befindlichkeit und zur Wirksamkeit beschäftigt hat. Es wäre durchaus denkbar, dass man, auch wenn es noch keinen validierten Fragebögen für diese Erkrankung gibt, zulässt, dass eine von Experten ausgearbeitete Fragengruppe als sekundärer Endpunkt für die Exploration der Wirkung aus Patientensicht eingesetzt werden kann.

Wenn ich mir überlege, wer sich da bewerben könnte, um eine Studie als Institution durchzuführen, dann sehe ich nicht viele Institutionen, die Erfahrungen auf dem Gebiet der erblichen Netzhautdegeneration, überhaupt der Ophthalmologie in diesem speziellen Bereich haben. Deshalb wäre es gut, wenn der Projektträger sich darüber klar wäre, dass für diese seltenen Erkrankungen Experten notwendig sind, beispielsweise die beratenden Wissenschaftler von der Patientenorganisation, die hier in Deutschland seit zwanzig Jahren bei der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft auch Patientenorganisationen als Kliniker und Wissenschaftler beraten.

Das waren noch einige Punkte, wo ich gehofft hatte, dass vielleicht von der Patientenvertreterseite oder denen, die dann die Studien durchführen und die Entscheidung treffen, etwas gefragt würde, worauf ich - ohne mich zu melden - hätte antworten können. Aber ich freue mich, dass ich das noch habe sagen dürfen. - Danke schön.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Vielleicht haben Sie jetzt ja zur Stimulanz beigetragen und es kommen viele Wortmeldungen. - Gibt es Fragen? - Die Patientenvertretung, bitte.

PatV:

Ich möchte Sie, Herr Zrenner, gern fragen, auf welchen Fragebogen Sie abzielen. Die Erfassung der Lebensqualität ist meines Wissens im Schlusstext vorgesehen. Bei ophthalmologischen Fragestellungen wird im Allgemeinen dabei VFQ 25 des NEI, des National Eye Institutes, genommen. Gibt es aus Ihrer Sicht andere Elemente zur Erfassung von Patient-reported Outcome oder Lebensqualität, die spezifisch für den Personenkreis der RP-Patienten valide wären?

Herr Zrenner:

Der VFQ 25 vom NEI ist validiert, ist auch in die deutsche Sprache übersetzt; das ist richtig. Aber die 25 Fragen zielen eher auf ganz allgemeine Sehfähigkeit ab und berücksichtigen eigentlich nicht solche Dinge wie Vergrößerung des Gesichtsfeldes oder besseres Kontrastsehen. Es gibt eine Gruppe vom Wills Eye Hospital - eine der drei herausragenden Kliniken der Vereinigten Staaten -, die seit vielen Jahren Fragebögen entwickelt. Es gibt dort speziell für Patienten mit Retinitis Pigmentosa eine Gruppe von Fragen, die relativ groß, aber sinnhaft für diese Patienten ist. Die würde man auch auf etwa 25 Fragen reduzieren. Die derzeitige Liste, die hätte veröffentlicht werden sollen, aber noch nicht veröffentlicht ist, umfasst 85 Fragen; das ist etwas zu aufwendig. Experten wie Herr Will und Herr Massof könnten die spezifisch für eine solche Studie passenden Fragen auswählen. Die erscheinen mir und anderen für diese Gruppe sinnvoller als der VFQ 25.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Danke schön für die Antwort. - Weitere Fragen? - Das ist nicht der Fall. Dann darf ich mich noch einmal herzlich bedanken, dass Sie hier waren, und Ihnen einen guten Nachhauseweg wünschen. Die Anhörung III ist hiermit geschlossen.

Schluss der Anhörung: 12:19 Uhr