

Abschlussbericht



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Pulsierende elektromagnetische Felder bei Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen

Stand: 6. Dezember 2019

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

Abschlussbericht	1
A Tragende Gründe und Beschluss	1
A-1 Rechtsgrundlage.....	1
A-2 Eckpunkte der Entscheidung	1
A-2.1 Hintergrund.....	1
A-2.2 Zu § 1 Zielsetzung	2
A-2.3 Zu § 2 Fragestellung.....	2
A-2.4 Zu § 3 Population	3
A-2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention	4
A-2.6 Zu § 5 Endpunkte	4
A-2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum.....	5
A-2.8 Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung	6
A-2.9 Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung.....	6
A-3 Stellungnahmeverfahren.....	8
A-4 Bürokratiekostenermittlung	8
A-5 Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 S. 4 VerfO	8
A-6 Verfahrensablauf	9
A-7 Fazit.....	9
A-8 Beschluss	9
A-9 Anhang.....	15
A-9.1 Ankündigung der Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie im Bundesanzeiger.....	15
A-9.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen.....	19
A-9.3 Erste Einschätzungen.....	1
A-9.3.1 Organisationen, die eine erste Einschätzung abgegeben haben.....	1
A-9.3.2 Einschätzungen zum Fragebogen	1
A-9.3.3 Gesamtliste der Literaturangaben aus den Einschätzungen	7
A-9.4 Kostentragung der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung der Erprobungsstudie	8
A-9.5 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	9
B Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA	1

B-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen	1
B-2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens	1
B-3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	1
B-4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen	2
B-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	4
B-5.1	Beschlussentwurf	4
B-5.2	Tragende Gründe	9
B-6	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen	20
B-7	Mündliche Stellungnahmen.....	26
B-8	Würdigung der Stellungnahmen.....	26
B-9	Anhang: Stellungnahmen.....	27
B-9.1	Schriftliche Stellungnahme der Ossatec Benelux BV	27
B-9.2	Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU), der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU)	29
B-9.3	Schriftliche Stellungnahme der Strahlenschutzkommission (SSK)	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CT	Computertomographie
DASH-Score	disabilities of the arm, shoulder and hand – Fragebogen
Erp-RL	Richtlinie zur Erprobung
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
ICH	International Council for Harmonisation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KostO	Kostenordnung des G-BA
MPG	Medizinprodukte-Gesetz
PEMF	Pulsierende elektromagnetische Felder
RCT	Randomized Controlled Trial
SF-12	Ökonomische Kurzform des Short Form Gesundheitsfragebogen (SF-36)
SGB	Sozialgesetzbuch
TSVG	Terminservice- und Versorgungsgesetz
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Rechtsgrundlage

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

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

A-2 Eckpunkte der Entscheidung

A-2.1 Hintergrund

Der G-BA hat am 8. März 2018 den Antrag auf Erprobung der Pulsierenden elektromagnetischen Felder (PEMF) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen positiv beschieden. Danach weist die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf.

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. August 2018 beschlossen, das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der PEMF zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen 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.

Unter einer verzögerten Knochenheilung wird in der einschlägigen Literatur eine Fraktur verstanden, die innerhalb einer als normal anzusehenden Heilungsdauer noch keine Anzeichen einer Heilung aufweist.¹ Bleibt die Fraktur darüber hinaus noch bestehen und ist eine Spontanheilung nicht mehr zu erwarten, wird die Diagnose Pseudarthrose gestellt. Vor dem Hintergrund, dass die Grenzen zwischen einer verzögerten und ausgebliebenen Knochenheilung in der Fachliteratur nicht einheitlich definiert sind, hatte der G-BA bei der Bewertung des Potenzials beide Knochenheilungsstörungen gemeinsam betrachtet.

Der Einsatz von pulsierenden elektromagnetischen Feldern zielt darauf ab, das Knochenwachstum im Bereich einer Fraktur zu stimulieren, sodass die Knochenheilung schneller eintritt und ansonsten erforderliche operative Maßnahmen, wie beispielsweise eine Spongiosaplastik, vermieden werden können.

¹ Biberthaler P, Van Griensven M (Ed). Knochendefekte und Pseudarthrose. Berlin: Springer; 2016.

A-2.2 Zu § 1 Zielsetzung

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

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

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

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

A-2.3 Zu § 2 Fragestellung

Mit der hier definierten Fragestellung adressiert der G-BA die am 8. März 2018 im Rahmen der Potenzialbescheidung festgestellte Erkenntnislücke.

Aus den potenzialbegründenden Studien^{2,3,4} ergab sich, dass bei Personen mit Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen, die zusätzlich zu einer konservativen Standardbehandlung eine Behandlung mit PEMF erhielten, mehr radiologisch festgestellte Knochenheilungen eintraten als bei Personen, die allein die konservative Standardtherapie erhielten. Die Verbesserung radiologischer Parameter geht aber nicht in jedem Fall mit einer deutlichen funktionellen und symptomatischen Verbesserung einher⁵. Aus Patientenperspektive ist entscheidend für eine erfolgreiche Heilung, dass das betroffene Körperteil auch wieder funktionell eingesetzt werden kann und dass dies ohne (relevante) Beschwerden gelingt.

Daher soll die Erprobungsstudie der Beantwortung der Frage dienen, ob die zusätzlich zur konservativen Standardbehandlung eingesetzte Behandlung mit PEMF bei Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen besser geeignet ist, die Funktionalität der

² Sharrard WJ. A double-blind trial of pulsed electromagnetic fields for delayed union of tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br* 1990; 72(3): 347-355.

³ Shi HF, Xiong J, Chen YX, Wang JF, Qiu XS, Wang YH et al. Early application of pulsed electromagnetic field in the treatment of postoperative delayed union of long-bone fractures: a prospective randomized controlled study. *BMC Musculoskelet Disord* 2013; 14: 35.

⁴ Simonis RB, Parnell EJ, Ray PS, Peacock JL. Electrical treatment of tibial non-union: a prospective, randomised, double-blind trial. *Injury* 2003; 34(5): 357-362.

⁵ Cook GE, Bates BD, Tornetta P, McKee MD, Morshed S, Slobogean GP et al. Assessment of fracture repair. *J Orthop Trauma* 2015; 29(Suppl 12): S57-S61.

betroffenen Extremität wiederherzustellen als die alleinige konservative Standardtherapie. Es handelt sich um eine Überlegenheitsfragestellung.

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

A-2.4 Zu § 3 Population

Zu Absatz (1)

Um die unter § 1 genannte Fragestellung zu beantworten, sollen Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden, bei denen es nach einer traumatisch bedingten Fraktur eines langen Röhrenknochens zu Knochenheilungsstörungen gekommen ist. Dabei handelt es sich sowohl um Patientinnen und Patienten, bei denen die Fraktur innerhalb einer als normal anzusehenden Heilungsdauer keine Anzeichen einer Heilung aufweist (Delayed Union), als auch um Patientinnen und Patienten, bei denen sich in Folge der ausgebliebenen Knochenheilung bereits eine Pseudarthrose (Non-Union) ausgebildet hat. Die Definition einer verzögerten oder ausgebliebenen Knochenheilung ist von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution gemäß dem aktuellen Stand der Wissenschaft im Studienprotokoll festzulegen.

Die Vorgabe, dass nur erwachsene Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden dürfen, trägt der Tatsache Rechnung, dass bei dieser Population das entwicklungsbedingte Knochenwachstum weitgehend abgeschlossen ist.

Zu Absatz (2)

In diesem Absatz definiert der G-BA Ausschlusskriterien, die in jedem Fall zu beachten sind, da gemäß den Angaben des antragstellenden Unternehmens (Gebrauchsanweisung und klinische Evaluation) die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von PEMF für diese Personengruppen nicht ermittelt wurde.

Zu Absatz (3)

Dieser Absatz dient der Klarstellung, dass zur primären Versorgung der Fraktur bereits erfolgte Behandlungsmaßnahmen, die auch operativ erfolgt sein können, keine Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie darstellen. Eine Studienteilnahme direkt nach einer chirurgischen Revision ist jedoch nicht vorgesehen. Für diesen Fall wäre das Kriterium der Dauer der ausbleibenden Knochenheilung nicht mehr gewährleistet. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie ist eine ausreichende Ausrichtung der Fraktursenden sowie eine stabile Fixierung der Fraktur, da diese als Voraussetzungen für eine Frakturheilung angesehen werden. Diese Voraussetzungen müssen über den gesamten Zeitraum der Knochenheilungsstörung vorgelegen haben.

Zu Absatz (4)

Bei der Studienplanung können weitere Ein- oder Ausschlusskriterien festgelegt werden. Die eingegangenen Einschätzungen von medizinischen Fachgesellschaften und von Seiten des antragstellenden Unternehmens geben beispielsweise weitere Ausschlusskriterien an, etwa tumorinduzierte Defekte, Infektionen im Bereich der Fraktur, die Einnahme bestimmter Arzneimittel oder bestimmte Komorbiditäten. Zur Sicherung der externen Validität der Studienergebnisse wird in Absatz 4 gefordert, dass die Ein- und Ausschlusskriterien, wie zum Beispiel Alter, Komorbiditäten und Vorerkrankungen so festzulegen sind, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse in der Studienpopulation auf die Zielpopulation möglich wird.

Zu Absatz (5)

Um eine sichere Diagnosestellung einer Knochenheilungsstörung zu gewährleisten, gibt der G-BA vor, dass diese mit geeigneten diagnostischen Maßnahmen festzustellen ist. In der Regel wird diese durch eine konventionelle Röntgenuntersuchung oder eine Computertomographie diagnostiziert.

A-2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

In den Absätzen 1 und 2 wird die Intervention festgelegt. Die Interventionsgruppe erhält zusätzlich zur konservativen Standardbehandlung eine Behandlung mit PEMF. Die Applikation von PEMF in den Bereich einer nicht heilenden Fraktur erfolgt nichtinvasiv mit einem Gerät, das mittels Klettverschluss (oder ähnlichem) auf einem Gipsverband im Bereich über der Fraktur befestigt oder direkt auf der betroffenen Extremität getragen wird.

Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe erhalten zusätzlich zur konservativen Standardbehandlung eine Scheinbehandlung. Dazu kommt ein Therapiegerät zum Einsatz, welches sich äußerlich nicht von einem PEMF-Gerät unterscheidet, das jedoch keine PEMF aussendet. Die Behandlung wird in beiden Gruppen täglich über mindestens 6 Stunden durchgeführt und die Behandlungsdauer soll in beiden Gruppen erfasst werden.

Zur besseren Vergleichbarkeit der Studienergebnisse ist die konservative Standardbehandlung, die beispielsweise die Fortführung von Abwarten, Teilbelastung oder Physiotherapie beinhaltet, in beiden Gruppen vorab im Studienprotokoll einheitlich festzulegen und möglichst standardisiert anzuwenden. Die Behandlungen können dabei auch patientenindividuell, also in Abhängigkeit individueller Faktoren, erfolgen. Diese Faktoren und die davon abhängigen Modifizierungen der Behandlungen sollten ebenfalls im Studienprotokoll definiert werden.

Zu Absatz (3)

In der Gebrauchsanweisung zum Gerät des antragstellenden Unternehmens wird eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 12 Wochen angegeben, deshalb wird dieser Zeitrahmen als Grundlage für die Studienplanung herangezogen. Auf der Homepage des antragstellenden Unternehmens findet sich die Angabe, dass 85% der Knochenheilungsstörungen mit Hilfe des Produktes innerhalb von 13 Wochen heilen. Es wird deshalb davon ausgegangen, dass bei dem größten Anteil der Studienteilnehmenden die Behandlung nach 3 Monaten beendet werden kann. Entsprechend der Gebrauchsanweisung soll die Behandlung nach 12 Wochen nur fortgeführt werden, wenn ein Heilungsfortschritt erkennbar ist.

In den Studien, bei denen die PEMF bisher zum Einsatz kam, reichte die Behandlungsdauer von 12 bis zu 24 Wochen. Dieser Zeitrahmen wurde als Grundlage für eine Begrenzung der Behandlungsdauer auf maximal 24 Wochen herangezogen.

In der Gebrauchsanweisung wird eine Überprüfung des klinischen und radiologischen Heilungsfortschritts in einem Abstand von 6 Wochen empfohlen. Auf der Grundlage dieser Empfehlung sollen Kontrolluntersuchungen in entsprechendem Abstand vorgesehen werden. Eine Verringerung dieses Kontrollabstands ist zu begründen.

A-2.6 Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz (1)

Als Studienziel wird der Nachweis gesehen, dass sich bei Personen mit einer Knochenheilungsstörung ein Vorteil der PEMF im Vergleich zur alleinigen konservativen Standardbehandlung ergibt.

Vor dem Hintergrund, dass radiologische Befunde und die Beschwerdesymptomatik nicht in jedem Fall korrelieren, ist in Satz 1 als primärer Endpunkt die funktionelle Frakturheilung festgelegt, die mit einer klinisch relevanten Reduktion der mit der Knochenheilungsstörung assoziierten funktionellen Beschwerden einhergeht. Mit dem Nachweis der funktionellen Knochenheilung soll die im Potenzialbescheid festgestellte Evidenzlücke geschlossen werden. Unter einer funktionellen Frakturheilung wird die Verminderung von mit der Knochenheilungsstörung assoziierten Beschwerden wie beispielsweise Schmerzen, eingeschränkte Beweglichkeit und/oder verminderte Kraft verstanden, so dass das betroffene Körperteil in der Zeit nach Therapieende funktionell wiedereingesetzt werden kann.

Ein Ziel der PEMF ist es, operative Eingriffe zur Beseitigung der Knochenheilungsstörung, wie z. B. Spongiosaplastiken, zu vermeiden. Deshalb können funktionelle Frakturheilungen, die in Folge eines solchen operativen Eingriffs erreicht werden, nicht als Erfolg der Studienbehandlung (PEMF bzw. Sham zusätzlich zur konservativen Standardbehandlung) angesehen werden. Folglich gilt der Endpunkt der funktionellen Frakturheilung für Patientinnen und Patienten, deren Fraktur im Studienverlauf operativ versorgt werden muss, als nicht erreicht.

Die Operationalisierung des in Satz 1 genannten primären Endpunktes ist durch die unabhängige wissenschaftliche Institution vorzunehmen und entsprechend zu begründen.

Der geeignete Zeitpunkt für die Erhebung des primären Endpunktes nach Behandlungsende ist durch die unabhängige wissenschaftliche Institution zu definieren. Dieser soll so gewählt werden, dass nach ausreichendem radiologischem Heilungsfortschritt klinisch plausibel auch die klinisch relevante Reduktion der mit der Knochenheilungsstörung assoziierten funktionellen Beschwerden zu erwarten ist. Der Zeitraum soll einheitlich definiert werden, sofern hier bei Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen nach radiologischem Heilungsfortschritt vergleichbare Zeiträume bis zur Reduktion der mit der Knochenheilungsstörung assoziierten Beschwerden zu erwarten sind.

Zu Absatz (2) und Absatz (3)

Mit den in Absatz 2 festgelegten sekundären Endpunkten werden weitere zu erhebende Parameter bestimmt, um weitere Effekte der Methode beurteilen zu können. Zur Erhebung von Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sollen krankheitsspezifische Fragebögen eingesetzt werden. Daneben können auch allgemein gesundheitsbezogene Fragebögen zum Einsatz kommen.

Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte obliegt der unabhängigen wissenschaftlichen Institution, die diese jeweils zu begründen hat. Es können weitere sekundäre Endpunkte durch die unabhängige wissenschaftliche Institution im Studienprotokoll festgelegt werden. Auch die Festlegung weiterer Endpunkte ist dann jeweils zu begründen.

Grundsätzlich sind, wo immer möglich, validierte Erhebungsinstrumente zu den Endpunkten einzusetzen. Von besonderer Bedeutung ist dies bei subjektiven Endpunkten, d. h. solchen, die auf Befragung von Studienteilnehmenden, an der Behandlung beteiligten Personen oder Dritten beruhen. Die Erhebungsinstrumente sollen auch so gewählt werden, dass eine Vergleichbarkeit zu bereits vorliegenden Ergebnissen bei der Population nach § 3 gewährleistet ist.

A-2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Zu Absatz (1)

In Satz 1 ist zum einen geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist, da dieser Studientyp ein ausreichend sicheres Erkenntnisniveau für eine spätere Systementscheidung bietet.

Zum anderen regelt Satz 1, dass die Studie mit angemessener Verblindung zu konzipieren und durchzuführen ist. Dies bedeutet, dass die Studienteilnehmenden so weit wie möglich gegen die Anwendung von PEMF verblindet werden sollen. Dazu ist erforderlich, dass sich die in der Vergleichsgruppe eingesetzten PEMF-Geräte äußerlich und in der Bedienung nicht von den Geräten in der Interventionsgruppe unterscheiden.

Bei Personen, die die Endpunkte erheben, ist eine vollständige Verblindung zu gewährleisten, um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit entstehen können, zu vermeiden. Dies gilt auch für behandelnde Personen. Die Verblindung soll bis zum Ende der Studie aufrechterhalten werden.

In Satz 3 wird festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll. Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei monozentrischen

Studien. Das liegt vornehmlich daran, dass der Einfluss lokaler Besonderheiten auf das Ergebnis reduziert wird. Zudem können schneller höhere Patientenzahlen rekrutiert werden.

Es ist vorgesehen, die Randomisierung insbesondere nach dem Frakturort (Arm oder Bein) zu stratifizieren, um eine Ungleichverteilung dieser Größen zu vermeiden. Zudem sind prospektiv geplante Subgruppenanalysen nach dem Frakturort unter Anwendung einer adäquaten statistischen Methodik vorzusehen, um den Therapieeffekt hinsichtlich der funktionellen Frakturheilung in diesen Subgruppen zumindest orientierend einschätzen zu können.

Es ist bekannt, dass Frakturen bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern langsamer heilen und zudem bei Rauchern ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pseudarthrose besteht⁶. Um dieser Besonderheit Rechnung zu tragen, sind prospektiv geplante Subgruppenanalysen unter Anwendung einer adäquaten statistischen Methodik auch nach dem Raucherstatus (Raucher/Nichtraucher) vorzusehen.

Zu Absatz (2)

In Absatz 2 ist festgelegt, dass der Nachbeobachtungszeitraum 3 Monate umfassen soll. Für alle Patientinnen und Patienten ist somit eine Studienteilnahme von insgesamt maximal ca. 9 Monaten vorgesehen.

Zu Absatz (3)

Der G-BA geht davon aus, dass die Studie inklusive Rekrutierung, Nachbeobachtung und Auswertung innerhalb von 3 Jahren abgeschlossen werden kann.

Bezüglich der Grundgesamtheit von Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen, die für eine Rekrutierung in Frage kämen, schätzen Experten eine jährliche Zahl von etwa 6.700 bis zu 50.000 Fällen in Deutschland als realistisch ein. Da die potenzialbegründenden Studien dennoch über Schwierigkeiten bei der Rekrutierung berichten und in keiner dieser Studien die angestrebte Teilnehmerzahl erreicht werden konnte, ist eine unzureichende Rekrutierung von Patientinnen und Patienten für die Erprobungsstudie nicht auszuschließen.

A-2.8 Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung

Alle Patientinnen und Patienten, die das Gerät in einer Heimselbstbehandlung anwenden, müssen eine Schulung zum korrekten Umgang mit dem Gerät vor Beginn der Behandlung erhalten.

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

Zu Absatz (1)

Absatz 1 beschreibt die notwendigen Inhalte des Auftrags an die unabhängige wissenschaftliche Institution. Die in Absatz 1 aufgeführten Auftragsinhalte gelten sowohl für die durch Hersteller oder Unternehmen als auch durch den Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragte wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung. Nur bei Vorliegen eines den Anforderungen dieses Absatzes genügenden Vertrages mit der unabhängigen wissenschaftlichen Institution ist die Erprobung als konform mit der Erprobungs-Richtlinie anzusehen und kann damit als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert werden.

Nach Buchstabe a) soll die Übersendung des Studienprotokolls und der Amendements die rasche Abklärung von Zweifelsfragen ermöglichen; eine Gesamtprüfung auf Konformität des

⁶ Scolaro JA, Schenker ML, Yannascoli S, Baldwin K, Mehta S, Ahn J. Cigarette smoking increases complications following fracture: a systematic review. J Bone Joint Surg Am 2014; 96(8): 674-681.

Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungsrichtlinie wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht vorgenommen.

In Buchstabe b) wird die unabhängige wissenschaftliche Institution verpflichtet, die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungsrichtlinie gegenüber dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur weitergehenden Information mit Übersendung des Studienprotokolls darzulegen. Zeitgleich hat die wissenschaftliche Institution Abweichungen von den Vorgaben zu begründen. Dies eröffnet nicht die Möglichkeit, von den Erprobungsrichtlinien abzuweichen.

Nach Buchstabe c) ist die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization (WHO) akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und der Eintrag regelmäßig zu aktualisieren. Der Gemeinsame Bundesausschuss ist hierüber zu informieren. Zu den akkreditierten Registern zählen derzeit insbesondere das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) und das ClinicalTrials.gov; eine vollständige Übersicht findet sich auf der Homepage der WHO (https://www.who.int/ictrp/search/data_providers/en/.) Durch die Registrierung wird der weltweite Überblick über laufende Studien unterstützt, der für die Transparenz der Studiendurchführung und auch für den Gemeinsamen Bundesausschuss insbesondere bei Methodenbewertungen nach §§ 135 und 137c SGB V wichtig ist.

Nach Buchstabe e) ist vorgesehen, dass Abweichungen von den Vorgaben der Erprobungsrichtlinie im Laufe der Erprobung durch die unabhängige wissenschaftliche Institution dem Gemeinsamen Bundesausschuss mitzuteilen sind.

Nach Buchstabe h) ist nach Abschluss der Studie der Studienbericht zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den Gemeinsamen Bundesausschuss ohne schuldhaftes Zögern zu übermitteln. Es wird zwingend vorgegeben, dass dieser entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist.

Gemäß Buchstabe i) ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Möglichkeit einzuräumen, auf eigene Kosten Datenauswertungen bei der unabhängigen wissenschaftlichen Institution durchführen zu lassen. Die Datenhoheit verbleibt bei den durch Unternehmen und Herstellern durchgeführten Erprobungen grundsätzlich bei diesen Sponsoren. Da jedoch gesichert sein muss, dass die Bewertung der Studie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss dadurch nicht beeinträchtigt wird, muss er die durch den Studienbericht nicht eindeutig beantworteten relevanten Fragen aufklären können.

Synopse im Sinne des Buchstaben j) meint eine der ICH-E3-Leitlinie Annex I entsprechende Übersicht zu den wesentlichen Eckdaten und Ergebnissen der Studie. Durch die in Buchstabe j) vorgesehene Regelung sichert der Gemeinsame Bundesausschuss die Verwertbarkeit der Erprobungsstudie, weil die Qualität der Studie sowie Einzelfragen unter Umständen nur mit den angeforderten Daten oder deren spezifischer Auswertung geprüft werden können. Der Gemeinsame Bundesausschuss geht davon aus, dass die Studienergebnisse zeitnah nach der Übermittlung des Studienberichts an den Gemeinsamen Bundesausschuss zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift eingereicht werden.

Zu Absatz (2)

Absatz 2 legt erweiterte Verpflichtungen für die unabhängige wissenschaftliche Institution fest, die nicht gelten, wenn die Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution durch Medizinproduktehersteller oder Unternehmen erfolgt:

Die unabhängige wissenschaftliche Institution hat über die vereinbarten Meilensteine dem Gemeinsamen Bundesausschuss gegenüber Bericht zu erstatten. Über Absatz 1 Buchstabe j) hinausgehend, hat der Gemeinsame Bundesausschuss im Auftrag mit der unabhängigen wissenschaftlichen Institution festzulegen, dass diese die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht. Sie hat dem Gemeinsamen Bundesausschuss im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse das Recht zur Veröffentlichung des Studienberichts einzuräumen. Satz 3 legt fest, dass die wissenschaftliche Institution vertrauensvoll mit der mit

dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammenarbeiten und dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen hat. Die Verpflichtung ist ebenso im Vertrag mit der unabhängigen wissenschaftlichen Institution zu regeln.

Zu Absatz (3)

Absatz 3 stellt klar, dass die beteiligten Hersteller und Unternehmen sämtliche Anforderungen der Erprobungs-Richtlinie zu beachten haben, damit ihre Studie als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert wird.

Die Regelungen sehen vor, dass Medizinproduktehersteller und Unternehmen gehalten sind, in Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss sicherzustellen, dass die Vorgaben nach § 137e Absatz 2 Satz 2 SGB V beachtet werden. Dem Gemeinsamen Bundesausschuss ist daher nach Absatz 3 Satz 2 das Studienkonzept und eine Erklärung, dass der Vertrag mit der unabhängigen wissenschaftlichen Institution den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist, vor Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution in deutscher Sprache vorzulegen. Damit erfolgt nicht erst nach Studienabschluss eine Prüfung der Konformität von Inhalt der Erprobungs-Richtlinie und Studiendurchführung und die Finanzierung im Leistungsanteil von der GKV wird bestätigt. Der Gemeinsame Bundesausschuss bescheinigt nach positivem Prüfergebnis die Konformität. Weisen die vorgelegten Unterlagen hingegen noch Defizite auf, weil die Studie ausweislich der vorgelegten Unterlagen den Anforderungen der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V nicht entspricht oder nicht geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, wird dies dem vorliegenden Unternehmen oder Hersteller mitgeteilt, das beziehungsweise der daraufhin die verbesserten Unterlagen erneut zur Prüfung einreichen kann.

A-3 Stellungnahmeverfahren

Eine detaillierte Darstellung der Würdigung der Stellungnahmen findet sich in der Zusammenfassenden Dokumentation zum Beschluss.

A-4 Bürokratiekostenermittlung

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

A-5 Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 S. 4 VerfO

Eine Fallzahlplanung muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen. Aufgrund der Angaben aus den potenzialbegründenden Studien und den Rückmeldungen aus den im Rahmen der Bekanntmachung des Beratungsverfahrens eingegangenen Einschätzungen hält der G-BA eine Fallzahl in der Größenordnung von etwa 200 bis 400 Patientinnen und Patienten für realistisch.

Gemäß Informationen der Koordinierungszentren für Klinische Studien, dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen sowie dem DLR-Projektträger (Projektmanagement für Erprobungen des G-BA) schätzt der G-BA die Kosten pro Teilnehmer auf Basis der Studiengröße und des studienbezogenen Mehraufwandes. Für Studien mittlerer Größe (100 bis < 500 Teilnehmer) mit normalem studienbezogenen Mehraufwand sind Kosten von 5.500 € je Teilnehmer einzuplanen. Hierbei sind die direkten Kosten der Studienintervention nicht mit einberechnet. Auf Basis dieser Annahmen lassen sich für eine Studie mit 200 bis 400 Patientinnen und Patienten Studienkosten von etwa 1,1 bis 2,2 Millionen € schätzen.

A-6 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
16.08.2018	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
11.10.2018	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)
15.10.2018		Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
13.12.2018	UA MB	Einleitung des Kostenminderungsverfahrens
25.04.2019	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
22.08.2019	UA MB	Einstellung des Kostenminderungsverfahrens, Würdigung der Stellungnahmen und abschließende Beratung der Beschlussempfehlung
05.09.2019	Plenum	Abschließende Beratung und Beschlussfassung
14.11.2019		Nichtbeanstandung i.R. d. Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V des Bundesministeriums für Gesundheit
06.12.2019		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
07.12.2019		Inkrafttreten

A-7 Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung der Pulsierenden elektromagnetischen Felder zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen.

A-8 Beschluss

Veröffentlicht im BAnz AT 06.12.2019 B1

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Pulsierende elektromagnetische Felder bei Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen

Vom 5. September 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. September 2019 folgende Richtlinie zur Erprobung der Methode „Pulsierende elektromagnetische Felder zur Behandlung

von Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen" beschlossen.

- I. Die Erprobungs-Richtlinie für Pulsierende elektromagnetische Felder zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie

des Gemeinsamen Bundesausschusses

zur Erprobung der Pulsierenden elektromagnetischen Felder zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen

(Erprobungs-Richtlinie PEMF)

§ 1 Zielsetzung

¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der Pulsierenden elektromagnetischen Felder (PEMF) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach § 135 Absatz 1 und § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) 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 Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

§ 2 Fragestellung

¹Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob die zusätzlich zur konservativen Standardbehandlung eingesetzte Behandlung mit PEMF bei Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen besser geeignet ist, die Funktionalität der betroffenen Extremität wieder herzustellen als die alleinige konservative Standardbehandlung (Überlegenheitsfragestellung).

§ 3 Population

(1) In die Erprobungsstudie einzuschließen sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit verzögerter Knochenheilung (Delayed Union) oder ausgebliebener Knochenheilung (Non-Union, Pseudarthrose) von langen Röhrenknochen nach einer traumatisch bedingten Fraktur.

(2) Als Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie sind insbesondere folgende Kriterien heranzuziehen: Synoviale Pseudarthrose, Frakturspalt größer als 10 mm oder mehr als die Hälfte des Durchmessers im Bereich der Fraktur, Tragen eines lebensnotwendigen aktiven Implantats sowie Schwangerschaft.

(3) ¹Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie ist eine ausreichende Ausrichtung der Frakturrenden sowie eine stabile Fixierung der Fraktur. ²Hinsichtlich bereits erfolgter Behandlungen, beispielweise einer operativen Vorbehandlung oder des Tragens eines Fixateurs externe, sollen keine Einschränkungen vorgenommen werden, sofern durch die Behandlung der Zeitraum, der das Vorliegen einer Knochenheilungsstörung begründet, erhalten bleibt.

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

(5) ¹Die Diagnosestellung für den Studieneinschluss muss mit geeigneten diagnostischen Maßnahmen erfolgen. ²Diese sind im Studienprotokoll festzulegen.

§ 4 Intervention und Vergleichsintervention

(1) Die Prüfintervention ist eine für mindestens 6 Stunden täglich angewandte nicht invasive Applikation von PEMF in den Bereich einer nicht heilenden Fraktur, die zusätzlich zur konservativen Standardbehandlung (beispielsweise Abwarten, Teilbelastung, Physiotherapie) eingesetzt wird.

(2) Die Vergleichsintervention ist eine Scheinbehandlung (ein äußerlich identisches Gerät ohne Abgabe pulsierender elektromagnetischer Felder), die zusätzlich zur konservativen Standardbehandlung (beispielsweise Abwarten, Teilbelastung, Physiotherapie) eingesetzt wird.

(3) ¹Die Behandlungsdauer soll zunächst 12 Wochen betragen. ²Bei Patientinnen und Patienten, bei denen nach 12-wöchiger Behandlung radiologisch ein Heilungserfolg zu erkennen ist, wird die Behandlung beendet. ³Bei Patientinnen und Patienten, bei denen nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen ein radiologischer Heilungsfortschritt, jedoch noch kein ausreichender Knochenheilungserfolg erkennbar ist, kann die Behandlung über maximal 12 Wochen fortgeführt werden. ⁴Bei Patientinnen und Patienten, bei denen nach 12-wöchiger Behandlung noch keine Kallusbildung erkennbar ist, wird die Behandlung nicht fortgeführt. ⁵Zur Ermittlung des Heilungsfortschrittes sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen im Abstand von maximal 6 Wochen vorzusehen. ⁶Eine Behandlungsdauer von insgesamt 24 Wochen ist nicht zu überschreiten.

§ 5 Endpunkte

(1) ¹Der primäre Endpunkt ist die funktionelle Frakturheilung, die mit einer klinisch relevanten Reduktion der mit der Knochenheilungsstörung assoziierten funktionellen Beschwerden einhergeht. ²Die funktionelle Frakturheilung ist so definiert, dass das betroffene Körperteil funktionell wiedereingesetzt werden kann. ³Für Patientinnen und Patienten, deren Fraktur im Studienverlauf operativ versorgt werden muss (z. B. mittels Spongiosaplastik), gilt die funktionelle Frakturheilung als nicht erreicht. ⁴Die Operationalisierung des primären Endpunktes ist zu begründen. ⁵Der Zeitpunkt der Erfassung des primären Endpunkts nach Behandlungsende soll so gewählt werden, dass eine sichere Beurteilung des Therapieeffektes gewährleistet ist. ⁶Dabei soll der Zeitraum zwischen Ende der Behandlung mit dem Therapiegerät und Erhebung des Endpunktes für alle Patientinnen und Patienten einheitlich definiert werden.

(2) ¹Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer radiologisch festgestellten Frakturheilung nach 12-wöchiger Behandlung und der Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen erst nach einer 24-wöchigen Behandlung radiologisch eine Frakturheilung nachweisbar war, zu erfassen. ²Zusätzlich sind die funktionelle Frakturheilung und die mit der Knochenheilungsstörung assoziierten funktionellen Beschwerden, Refrakturen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Rückkehr zu Aktivitäten des täglichen Lebens sowie unerwünschte Ereignisse zu erfassen. ³Die Operationalisierung der

sekundären Endpunkte sowie die Erhebung und die Operationalisierung weiterer sekundärer Endpunkte sind jeweils zu begründen.

(3) Sofern vorhanden, sind für alle Endpunkte validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

(1) ²Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) mit angemessener Verblindung zu konzipieren und durchzuführen. ³Dies beinhaltet die Verblindung der Studienteilnehmenden, der behandelnden sowie die Endpunkte erhebenden Personen.⁴Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden. ⁴Die Randomisierung ist nach Frakturort (Arm/Bein) zu stratifizieren. ⁵Subgruppenanalysen nach Raucherstatus (Raucher/Nichtraucher) und Frakturort (Arm/Bein) sind vorzusehen. ⁶Eine objektive und einheitliche Beurteilung der Frakturheilung ist zu gewährleisten.

(2) Nach Erhebung des primären Endpunkts ist ein Nachbeobachtungszeitraum von drei Monaten vorgesehen.

(3) Es ist anzustreben, dass die Auswertung der Studie vor Ablauf von 3 Jahren nach Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution an den G-BA übermittelt wird.

§ 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung

Alle Patientinnen und Patienten, die das Gerät in einer Heimselbstbehandlung anwenden, müssen eine Schulung zum korrekten Umgang mit dem Gerät vor Beginn der Behandlung erhalten.

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

(1) Im Auftrag an die unabhängige wissenschaftliche Institution ist diese – unabhängig davon, ob die Erprobung durch den G-BA oder Hersteller oder Unternehmen durchgeführt wird – insbesondere zu verpflichten,

- a) ein Studienprotokoll zu erstellen und dieses sowie gegebenenfalls die Amendments unverzüglich nach Fertigstellung an den G-BA zur weitergehenden Information zu übersenden,
- b) die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungsrichtlinie und bei Abweichungen gegenüber diesen Vorgaben eine Begründung bei Übersendung des Studienprotokolls darzulegen,
- c) die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und den Eintrag regelmäßig zu aktualisieren und den G-BA hierüber zu informieren,
- d) zur Durchführung der Erprobung nach den Anforderungen der Richtlinie und nach Maßgabe des Auftrags, einschließlich der datenschutzkonformen Erhebung, Speicherung und Nutzung der Daten und der Einholung von erforderlichen Genehmigungen,
- e) Bericht zu erstatten an den G-BA bei Abweichungen von den Vorgaben in der Erprobungsrichtlinie,

- f) zur Auswahl der Leistungserbringer, Festsetzung und Auszahlung der angemessenen Aufwandsentschädigung an diese,
- g) zur Auswertung der Studie,
- h) unverzüglich nach Abschluss der Studie den Studienbericht, der entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist, zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den G-BA zu übermitteln,
- i) dem G-BA das Recht einzuräumen, ihm auf seine Kosten eine nachträgliche Datenauswertung zur Verfügung zu stellen und
- j) dem G-BA das Recht zur Veröffentlichung zumindest der Synopse des Studienberichts sowie weitergehender für seine Entscheidung relevanter Informationen aus dem Studienbericht und aus den nachträglichen Datenauswertungen einzuräumen.

(2) ¹Wird die Studie vom G-BA durchgeführt, ist die unabhängige wissenschaftliche Institution in diesem Fall zu verpflichten, an den G-BA zu festgelegten Meilensteinen Bericht zu erstatten. ²Außerdem ist die unabhängige wissenschaftliche Institution in Ergänzung der Verpflichtung nach Absatz 1 Buchstabe j zu beauftragen, dass sie die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts durch den G-BA zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht und dem G-BA das Recht einräumt, im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse den Studienbericht zu veröffentlichen. ³Die wissenschaftliche Institution arbeitet vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammen und hat dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen.

(3) ¹Wird die Studie durch Medizinproduktehersteller oder Unternehmen durchgeführt, sind diese verpflichtet, die Anforderungen dieser Richtlinie an die Durchführung und Auswertung der Erprobung zu beachten. ²Um sicherzustellen, dass eine durchgeführte Studie den Anforderungen dieser Richtlinie entspricht und geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, haben die durchführenden Medizinproduktehersteller und Unternehmen dem G-BA das Studienkonzept zur Prüfung vorzulegen und zu erklären, dass der Vertrag mit der unabhängigen wissenschaftlichen Institution den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist. ³Bei positivem Ergebnis der Überprüfung bescheinigt der G-BA, die Konformität des vorgelegten Studienkonzepts mit den Anforderungen dieser Richtlinie und dass damit die im Rahmen der Erprobung erbrachten Leistungen von der GKV übernommen werden; andernfalls teilt er die bestehenden Defizite mit.“

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

Berlin, den 5. September 2019

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 Montag, 15. Oktober 2018
BAnz AT 15.10.2018 B1
Seite 1 von 4

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)

1. über die Aufnahme von Beratungen über Richtlinien zur Erprobung
sowie
2. zur Ermittlung
 - a) der an der Beteiligung an einer Erprobung
interessierten Medizinproduktehersteller und solcher Unternehmen,
die in sonstiger Weise als Anbieter der in Nummer 1 genannten Methoden
ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zu Lasten der Krankenkassen haben
und
 - b) der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller
zu Beratungen des G-BA über Richtlinien
zur Erprobung der in Nummer 1 genannten Methoden
– Aufforderung zur Meldung –

Vom 11. Oktober 2018

1. Aufnahme von Beratungen zu Erprobungs-Richtlinien

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

- Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz unklarer Ätiologie (Kurzbezeichnung: Amyloid-PET bei Demenz),
- Pulsierende elektromagnetische Felder bei Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen (Kurzbezeichnung: PEMF bei Knochenheilungsstörungen),
- Stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von interventionsbedürftigen Akustikusneurinomen in der Primärbehandlung, die den Hirnstamm nicht erreicht haben (Stadium maximal T3a gemäß Hannover-Klassifikation) (Kurzbezeichnung: Gamma-Knife bei Akustikusneurinomen),
- Stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von operablen Hirnmetastasen (Kurzbezeichnung: Gamma-Knife bei Hirnmetastasen),
- Stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von interventionsbedürftigen Rezidiven eines Hypophysenadenoms nach erfolgter Resektion (Kurzbezeichnung: Gamma-Knife bei Hypophysenadenom),
- Stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von unvorbehandelten zerebralen arteriovenösen Malformationen mit einem Nidus-Durchmesser bis 30 mm, für die eine Behandlung mittels Embolisation beziehungsweise Mikrochirurgie nicht infrage kommt (Kurzbezeichnung: Gamma-Knife bei arteriovenösen Malformationen)

zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bieten. In seiner Sitzung am 16. August 2018 hat der G-BA beschlossen, die Beratungen über Richtlinien zur Erprobung dieser Methoden gemäß § 137e SGB V aufzunehmen. In diesen Richtlinien werden Studien konkretisiert, die die Bewertung des Nutzens dieser Methoden auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben sollen.

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infotseite.



Bundesanzeiger

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

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 15. Oktober 2018
BAnz AT 15.10.2018 B1
Seite 2 von 4

Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens erste Einschätzungen zu den angekündigten Beratungsgegenständen abzugeben.

Die Einschätzungen zu den oben genannten Beratungsthemen sind anhand des jeweiligen Fragebogens innerhalb einer Frist von sechs Wochen nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger (bis zum **26. November 2018**) 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/3463/> (Amyloid-PET bei Demenz)
- <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3463/> (PEMF bei Knochenheilungsstörungen)
- <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3464/> (Gamma-Knife bei Akustikusneurinomen)
- <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3465/> (Gamma-Knife bei Hirnmetastasen)
- <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3466/> (Gamma-Knife bei Hypophysenadenom)
- <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3467/> (Gamma-Knife bei arteriovenösen Malformationen)

2. Ermittlung weiterer an der Beteiligung an einer Erprobung Interessierter sowie stellungnahmeberechtigter Medizinproduktehersteller

– Aufforderung zur Meldung –

a) 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 zu Lasten der Krankenkassen haben

Beruhet die technische Anwendung der Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, darf der G-BA einen Beschluss über eine Richtlinie zur Erprobung nur dann fassen, wenn sich die Hersteller dieses 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 zu Lasten der Krankenkassen haben, zuvor gegenüber dem G-BA bereit erklären, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung einschließlich derjenigen zur Erstellung des Studienprotokolls (sogenannter 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 der Erprobung 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 VerfO verwiesen (abrufbar unter www.g-ba.de).

Nachdem der G-BA die Beratungen über die Richtlinien zur Erprobung der in Nummer 1 genannten Methoden aufgenommen hat, fordert er nun die betroffenen 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 (KostO).

Bitte übermitteln Sie zugleich Ausführungen oder aussagekräftige Unterlagen zur Bezeichnung und Beschreibung des Produkts, zur Einbindung des Produkts in die 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 medizinprodukterechtliche 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 Erprobungs-Richtlinien abgeben können, haben Sie auch die Möglichkeit, sich zu den zu erwartenden Overheadkosten zu äußern.

Mit der Bereitschaftserklärung nach § 4 KostO bekundet das Unternehmen zunächst, über die Obligation einer Kostenübernahme und deren Festlegungsverfahren informiert zu sein sowie seine grundsätzliche Bereitschaft,



Bundesanzeiger

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

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 15. Oktober 2018
BAnz AT 15.10.2018 B1
Seite 3 von 4

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.

Die verbindliche Kostenübernahmeerklärung nach § 6 KostO 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“ bis zum **26. November 2018** an folgende Adresse:

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

b) 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 beruht, unter anderem den jeweils betroffenen Medizinprodukteherstellern (im Folgenden: Hersteller) Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die technische Anwendung einer Methode beruht maßgeblich auf einem Medizinprodukt, wenn ohne dessen Einbeziehung (technische Anwendung) die Methode bei der jeweiligen Indikation ihr, sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes, theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren würde.

Hiermit sind solche Hersteller aufgefordert sich beim G-BA zu melden, die der Auffassung sind, dass Sie von Entscheidungen des G-BA zu einer oder mehrerer der in Nummer 1 genannten Methoden im oben genannten Sinne betroffen sind. Der G-BA prüft dann auf der Grundlage der von Ihnen eingereichten Unterlagen, ob die gesetzlichen Voraussetzungen der Stellungnahmeberechtigung vorliegen.

Hierzu sind aussagekräftige Unterlagen einzureichen. Diese umfassen Ausführungen in deutscher Sprache zur

- Bezeichnung und Beschreibung des Medizinprodukts,
- Beschreibung der Einbindung des Medizinprodukts in die Methode und
- Zweckbestimmung, für die das Medizinprodukt in Verkehr gebracht wurde.

Es sind außerdem

- die medienproduktrechtliche Konformitätserklärung bzw. das Konformitätszertifikat des Medizinprodukts für das Inverkehrbringen in der Bundesrepublik Deutschland sowie
- die technische Gebrauchsanweisung

beizufügen.

Die Unterlagen sind bis zum **26. November 2018** der Geschäftsstelle des G-BA – nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. als Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail – zu übermitteln. Bitte teilen Sie uns Ihre Korrespondenz-Post- und E-Mail-Adresse unter Angabe einer Kontaktperson mit.

Sofern der G-BA in der Folge feststellen wird, dass Sie von geplanten Entscheidungen des G-BA zur obengenannten Methode betroffen sind, wird Ihnen zu gegebenem Zeitpunkt Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben.

Korrespondenzadresse:

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

Nachmeldungen zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller sind zulässig. Insoweit ist zu beachten, dass bis zu der Entscheidung über die Nachmeldung die Wahrnehmung des Stellungnahme-rechts nicht möglich ist.

Berlin, den 11. Oktober 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Die Vorsitzende
Lelgemann



Bundesanzeiger

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

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 15. Oktober 2018
BAnz AT 15.10.2018 B1
Seite 4 von 4

Anlage

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 über eine Richtlinie zur Erprobung: Pulsierende elektromagnetische Felder bei Knochenhei- lungsstörungen der langen Röhrenknochen

Am 16. August 2018 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der Methode "Pulsierende elektromagnetische Felder bei Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen" aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die hierfür notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. Bei der Erstellung des Studienprotokolls sind die Vorschläge der an den Kosten beteiligten Unternehmen zu berücksichtigen und das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

Hiermit erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zu den Eckpunkten der Richtlinie zur Erprobung der oben genannten 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, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 26. November 2018.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugswise, in einem Bericht des G-BA 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



Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob die zusätzlich zur Standardbehandlung eingesetzte Behandlung mit PEMF bei Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen besser geeignet ist, die Funktionalität der betroffenen Extremität wieder herzustellen als die alleinige Standardtherapie.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit verzögerter Knochenheilung (Delayed Union) und ausgebliebener Knochenheilung (Non-Union, Pseudarthrose) von langen Röhrenknochen.	Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation? Wenn nicht, wie sollte die Studienpopulation definiert werden?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben
Als Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme sind derzeit definiert: <ul style="list-style-type: none"> • Synoviale Pseudarthrose • Frakturspalt größer als 10 mm oder mehr als die Hälfte des Knochen durchmessers im Bereich der Fraktur • Tragen eines lebensnotwendigen aktiven Implantats • Schwangerschaft 	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den Ausschlusskriterien überein? Wenn nein, welche anderen oder weiteren Ausschlusskriterien würden Sie definieren?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben
Die Diagnosestellung kann über eine Röntgenuntersuchung oder alternative Verfahren wie beispielsweise eine Computertomographie erfolgen.	Welche Diagnoseverfahren zum Feststellen einer verzögerten oder ausgebliebenen Knochenheilung halten Sie für sinnvoll?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben
Hinsichtlich der Notwendigkeit einer operativen Vorbehandlung oder des Tragens eines Fixateurs externe sollen keine Einschränkungen vorgenommen werden. Relevant scheint vielmehr eine ausreichende Ausrichtung der Frakturrenden.	Welche Aspekte erscheinen Ihnen bei der Definition der verzögerten oder ausgebliebenen Knochenheilung relevant?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Intervention und Vergleichsintervention		
Die Studienbehandlung (Intervention) ist eine mehrstündige (4-8 h) tägliche, über 12 Wochen fortgeführte nicht invasive Applikation von pulsierenden elektromagnetischen Feldern (PEMF) in den Bereich einer nicht heilenden Fraktur, die zusätzlich zur Standardbehandlung (Abwarten, Teilbelastung, Physiotherapie) eingesetzt wird.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Wenn nein, wie würden Sie die Intervention definieren?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben
Die Vergleichsintervention ist eine Scheinbehandlung (Therapiegerät ohne Abgabe pulsierender elektromagnetischer Felder), die zusätzlich zur Standardbehandlung (Abwarten, Teilbelastung, Physiotherapie) eingesetzt wird.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Wenn nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben
Primärer Endpunkt		
Der primäre Endpunkt ist die mit der Frakturheilung einhergehende Reduktion der funktionsassoziierten Beschwerden (Schmerzreduktion und/oder verbesserte Beweglichkeit und/oder erhöhte Kraft) innerhalb von 3 Monaten nach Therapieende. Die Frakturheilung soll so definiert sein, dass das betroffene Körperteil nach Therapieende funktionell wieder eingesetzt werden kann.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben
Dazu soll das Funktionsniveau des Körperteils mittels eines validen Instruments zu einem festen Zeitpunkt nach Randomisierung erfasst	Gibt es nach Ihrer Kenntnis validierte Erhebungsinstrumente für diesen Endpunkt?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
werden, der eine ausreichend lange Nachbeobachtung erlaubt.		
Sekundäre Endpunkte		
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausmaß der knöchernen Konsolidierung • Funktionelle Beschwerden • Refrakturen • gesundheitsbezogene Lebensqualität (DASH-Score) • Rückkehr zu Aktivitäten des täglichen Lebens • unerwünschte Ereignisse 	Sind die Überlegungen des G-BA zu den sekundären Endpunkten angemessen? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben
Studientyp und Beobachtungszeitraum		
Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) mit angemessener Verblindung zu konzipieren und durchzuführen.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.	Stimmen Sie mit dieser Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände haben sie gegen diese Vorgabe?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Der Beobachtungszeitraum soll 3 Monate nach Therapieende umfassen.	Stimmen Sie mit dieser Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände haben sie gegen diese Vorgabe?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Inklusive Studienvorbereitung, Rekrutierung, Nachbeobachtung und Auswertung ist eine Studiendauer von 3 Jahren anzustreben.	Stimmen Sie mit dieser Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände haben sie gegen diese Vorgabe?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben
	<i>Ergänzende Fragen:</i>	
	Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben
	Wie viele Patientinnen und Patienten in Deutschland sind zu erwarten?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben
	Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben
	Wie hoch schätzen Sie den möglichen Drop-out von Patientinnen und Patienten aus der Studie ein?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben

Fragebogen



Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

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.

Das Studienprotokoll ist zu veröffentlichen. Die Registrierung der Studie muss in einem einschlägigen Register klinischer Studien erfolgen. Die Ergebnisse der Erprobungsstudie sind nach Abschluss der Studie umfassend öffentlich zugänglich zu machen. Hierzu sind die Ergebnisse der Erprobungsstudie spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichtes durch den G-BA von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sog. Peer-Review) unterzogen werden, einzureichen.

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.

Aufgrund der Möglichkeit für Patientinnen und Patienten die Behandlung mit pulsierenden elektromagnetischen Feldern in einer Heimselbstbehandlung durchzuführen, sollen Schulungen zum korrekten Umgang mit den Geräten vor Beginn der Behandlung erfolgen.

Stimmen Sie mit dieser Überlegung des G-BA überein?
Welche weiteren Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen?

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben

Versorgungsrealität / Ergänzende Aspekte

Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben

Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben

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?
Eine Fallzahlplanung muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen. Der G-BA sieht eine Fallzahl in der Größenordnung von etwa 200 Patientinnen und Patienten als realistisch an.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben
Im Ergebnis von Informationen der Koordinierungszentren für Klinische Studien, dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen sowie dem DLR Projektträger (Projektmanagement für Erprobungen des G-BA) schätzt der G-BA die Kosten pro Teilnehmer auf Basis der Studiengröße und des studienbezogenen Mehraufwands (s. nachstehende Tabelle).	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben

Fragebogen



Erste Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie				Wie lautet Ihre Einschätzung?
Studiengröße (n)	studienbezogener Mehraufwand			
	gering	normal	hoch	
klein (< 100)	8.000 €	10.000 €	12.000 €	
mittel (100 bis < 500)	4.000 €	5.500 €	7.000 €	
groß (≥ 500)	2.000 €	3.000 €	4.000 €	

Entsprechend der o. g. Fallzahleinschätzung handelt es sich um eine mittlere Studiengröße. Der studienbezogene Mehraufwand wird als normal eingeschätzt. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,1 Millionen € berechnen.

A-9.3 Erste Einschätzungen

A-9.3.1 Organisationen, die eine erste Einschätzung abgegeben haben

Im Rahmen der Aufforderung zur Abgabe einer ersten Einschätzung sind von den nachfolgend aufgeführten Organisationen erste Einschätzungen eingegangen:

- Ossatec Benelux BV
- Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU), Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU) (Gemeinsame Einschätzung)
- Universitätsklinikum Münster

A-9.3.2 Einschätzungen zum Fragebogen

Zum Fragebogen äußerten sich die Ossatec Benelux BV sowie die Fachgesellschaften. Die Antworten auf die Fragen des G-BA sind nachfolgend dargestellt. Die Universitätsklinik Münster übermittelte dem G BA Volltexte zu weiteren Publikationen (siehe A-7.3.3).

Population	
<p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit verzögerter Knochenheilung (Delayed Union) und ausgebliebener Knochenheilung (Non-Union, Pseudarthrose) von langen Röhrenknochen.</p> <p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation? Wenn nicht, wie sollte die Studienpopulation definiert werden?</p>	
Ossatec	<p>In die Studienpopulation sollte Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren eingeschlossen werden, da dann das Knochenwachstum zum Abschluss gekommen ist.</p> <p>Ein weitere Herausforderung sind Ko-Morbiditäten und Arzneimittel, z.B. Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Knochenwachstum beeinflussende Arzneimittel wie Zytostatika (siehe unten).</p>
DGOU / DGOOC / DGU	Richtige Studienpopulation für diese Fragestellung.
<p>Als Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme sind derzeit definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Synoviale Pseudarthrose - Frakturspalt größer als 10 mm oder mehr als die Hälfte des Knochendurchmessers im Bereich der Fraktur - Tragen eines lebensnotwendigen aktiven Implantats - Schwangerschaft <p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den Ausschlusskriterien überein? Wenn nein, welche anderen oder weiteren Ausschlusskriterien würden Sie definieren?</p>	
Ossatec	<p>Nein, weitere Ausschlusskriterien für die Studie sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erkrankungen mit Einfluss auf das Knochenwachstum: z.B. Diabetes mellitus, Krebs, Angiopathien, Morbus Paget - Einnahme von Arzneimitteln mit Einfluss auf das Knochenwachstum: z.B. Kortison, Zytostatika - Infektion des Frakturbereiches, bzw. des betroffenen Knochens (Osteomyelitis) - Nikotinabusus: Hier muss abgewogen werden, ob ein Ausschluss von Rauchern die Rekrutierung gefährdet. Falls ja,

	sollte eine eigene Untergruppe bei der Studie gebildet werden (siehe auch unten).
DGOU / DGOOC / DGU	Zusätzlich: <ul style="list-style-type: none"> - Angeborene Pseudarthrosen der Tibia sollen auch ausgeschlossen werden, da die eine andere Ätiologie haben. - Tumorinduzierte Defekte - Tumoren in der gleichen Gliedmaße
<p>Die Diagnosestellung kann über eine Röntgenuntersuchung oder alternative Verfahren wie beispielsweise eine Computertomographie erfolgen.</p> <p>Welche Diagnoseverfahren zum Feststellen einer verzögerten oder ausgebliebenen Knochenheilung halten Sie für sinnvoll?</p>	
Ossatec	Röntgenuntersuchung in zwei Ebenen der Fraktur sollten ausreichen. Bei unklaren Befunden sollte eine Schichtaufnahme (Computertomographie, CT) erfolgen, um den Stand der Knochenheilung zu dokumentieren.
DGOU / DGOOC / DGU	Richtige Diagnoseverfahren
<p>Hinsichtlich der Notwendigkeit einer operativen Vorbehandlung oder des Tragens eines Fixateurs externe sollen keine Einschränkungen vorgenommen werden. Relevant scheint vielmehr eine ausreichende Ausrichtung der Frakturende.</p> <p>Welche Aspekte erscheinen Ihnen bei der Definition der verzögerten oder ausgebliebenen Knochenheilung relevant?</p>	
Ossatec	„Keine Einschränkungen“ ist korrekt. Außer der Definition der verzögerten oder ausgebliebenen Knochenheilung (Knochenbruch nach 20 Wochen noch nicht knöchern verheilt ist) erscheinen uns keine weiteren Aspekte relevant.
DGOU / DGOOC / DGU	Es soll schon eine ausreichende Stabilisierung vorliegen, was mit einer Fixateur externe nicht gegeben ist. Daher sollte gewährleistet sein, dass die Fraktur lege artis ausreichend stabilisiert worden ist.
Intervention und Vergleichsintervention	
<p>Die Studienbehandlung (Intervention) ist eine mehrstündige (4-8 h) tägliche, über 12 Wochen fortgeführte nicht invasive Applikation von pulsierenden elektromagnetischen Feldern (PEMF) in den Bereich einer nicht heilenden Fraktur, die zusätzlich zur Standardbehandlung (Abwarten, Teilbelastung, Physiotherapie) eingesetzt wird.</p> <p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Wenn nein, wie würden Sie die Intervention definieren?</p>	
Ossatec	<p>Das Gerät sollte mindestens 6 Stunden bis 8 Stunden täglich getragen werden. Das Gerät kann bis zu 24h am Tag getragen.</p> <p>Die Therapie sollte mindestens 12 Wochen und bis zu 6 Monate erfolgen, je nachdem ob inzwischen eine Konsolidierung des Knochens eingetreten ist.</p>

DGOU / DGOOC / DGU	Die Intervention ist richtig. Es soll nur logistisch geklärt werden, wie man diese mehrstündige Behandlung täglich über 12 Wochen durchführt ohne den Patienten komplett aus dem täglichen Leben rauszunehmen.
Die Vergleichsintervention ist eine Scheinbehandlung (Therapiegerät ohne Abgabe pulsierender elektromagnetischer Felder), die zusätzlich zur Standardbehandlung (Abwarten, Teilbelastung, Physiotherapie) eingesetzt wird. Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Wenn nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren?	
Ossatec	Der Überlegung stimmen wir zu.
DGOU / DGOOC / DGU	Wissenschaftlich gesehen, ist dies die korrekte Vergleichsintervention, da der Patient so nicht wissen kann in welcher Gruppe sie/er ist.
Primärer Endpunkt	
Der primäre Endpunkt ist die mit der Frakturheilung einhergehende Reduktion der funktionsassoziierten Beschwerden (Schmerzreduktion und/oder verbesserte Beweglichkeit und/oder erhöhte Kraft) innerhalb von 3 Monaten nach Therapieende. Die Frakturheilung soll so definiert sein, dass das betroffene Körperteil nach Therapieende funktionell wieder eingesetzt werden kann. Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie?	
Ossatec	Der primäre Endpunkt ist das Ausmaß der knöchernen Konsolidierung. Ein Therapieerfolg sollte durch das Eintreten der Phasen 3 bis 5 der sekundären Knochenbildung (Phase der Kallusbildung =Granulationsphase, Phase der Kallushärtung und Phase des Umbaus) definiert werden. Der Therapieerfolg sollte durch Röntgenuntersuchungen (2 Ebenen) nach 0 (=Ausgangsbefund) Monaten, sowie 3 und 6 Monaten unter Therapie und 3 Monate nach Therapieende (zur Nachkontrolle) erfolgen. Bei unklaren Befunden sollte eine Schichtaufnahme (Computertomographie, CT) erfolgen, um den Stand der Knochenheilung zu dokumentieren.
DGOU / DGOOC / DGU	Eine radiologische Frakturheilung ist unseres Erachtens besser quantifizierbar als „funktionell wieder eingesetzt werden“.
Dazu soll das Funktionsniveau des Köperteils mittels eines validen Instruments zu einem festen Zeitpunkt nach Randomisierung erfasst werden, der eine ausreichend lange Nachbeobachtung erlaubt. Gibt es nach Ihrer Kenntnis validierte Erhebungsinstrumente für diesen Endpunkt?	
Ossatec	Z. B. klassische Beweglichkeitsprüfung der beiden - dem Röhrenknochen benachbarten - Gelenke, Kraftmessungen, Schmerzfreiheit, etc. Aber diese Funktionen sind unserer Meinung nach ein sekundärer Endpunkt.
DGOU / DGOOC / DGU	Eher nicht. Es gibt Erhebungsinstrumente für die Gelenke, die sind jedoch häufig nicht betroffen von einer delayed- oder non-union.

Sekundäre Endpunkte	
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausmaß der knöchernen Konsolidierung - Funktionelle Beschwerden - Refrakturen - gesundheitsbezogene Lebensqualität (DASH-Score) - Rückkehr zu Aktivitäten des täglichen Lebens - unerwünschte Ereignisse <p>Sind die Überlegungen des G-BA zu den sekundären Endpunkten angemessen? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p>	
Ossatec	<p>Ausmaß der knöchernen Konsolidierung ist primärer Endpunkt. Die sekundären Endpunkte sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - die mit der Frakturheilung einhergehende Reduktion der funktionsassoziierten Beschwerden (Schmerzreduktion und/oder verbesserte Beweglichkeit und/oder erhöhte Kraft) innerhalb von 3 Monaten nach Therapieende. Die Frakturheilung soll so definiert sein, dass das betroffene Körperteil nach Therapieende funktionell wieder eingesetzt werden kann. - gesundheitsbezogene Lebensqualität (DASH-Score) - Rückkehr zu Aktivitäten des täglichen Lebens - Unerwünschte Ereignisse, wie Refrakturen sind keine Endpunkte, sondern sollten als unerwünschte Ereignisse erfasst werden.
DGOU / DGOOC / DGU	<p>Ausmaß knöcherner Konsolidierung sollte primärer Endpunkt sein. Alle andere sind tatsächlich gute sekundäre Endpunkte. Zusätzlich ist erfahrungsgemäß die Erhebung des validierten SF-12 hilfreich.</p>
Studientyp und Beobachtungszeitraum	
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) mit angemessener Verblindung zu konzipieren und durchzuführen.</p> <p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	
Ossatec	Der Überlegung stimmen wir zu.
DGOU / DGOOC / DGU	Wir stimmen überein.
<p>Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.</p> <p>Stimmen Sie mit dieser Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände haben sie gegen diese Vorgabe?</p>	
Ossatec	Der Überlegung stimmen wir zu.
DGOU / DGOOC / DGU	Absolut notwendig es multizentrisch durchzuführen.

<p>Der Beobachtungszeitraum soll 3 Monate nach Therapieende umfassen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände haben sie gegen diese Vorgabe?</p>	
Ossatec	Das ist sinnvoll zur Nachkontrolle des Befundes.
DGOU / DGOOC / DGU	Der Zeitraum soll bis 6 Monate ausgedehnt werden, da dies in Europa als Zeitraum für die Definition des non-unions gilt. Für die FDA sind es 9 Monate.
<p>Inklusive Studienvorbereitung, Rekrutierung, Nachbeobachtung und Auswertung ist eine Studiendauer von 3 Jahren anzustreben. Stimmen Sie mit dieser Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände haben sie gegen diese Vorgabe?</p>	
Ossatec	Ja, richtig, das schätzen wir auch.
DGOU / DGOOC / DGU	Wir stimmen zu.
<p>Ergänzende Fragen</p>	
<p>Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?</p>	
Ossatec	<p>Je härter die Ein- und Ausschlusskriterien sind, desto schwieriger ist die Rekrutierung. Die oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien müssten aber eingehalten werden, nur Raucher (Nikotinabusus) könnte man als Untergruppe mit rekrutieren und ein Studiendesign von 150 Rauchern und 150 Nichtrauchern erstellen, da wir den Anteil der Raucher auf ca. 50% der Patienten schätzen. (Die Zahl von 150 wurde von uns geschätzt und müsste von Statistikern überprüft werden). Ansonsten müssen zur Rekrutierung viele Zentren angesprochen werden, da sich die Zahl der Patienten auf viele Krankenhäuser verteilt.</p>
DGOU / DGOOC / DGU	Auswahl geeignete Zentren mit ein hohes Aufkommen an delayed- und non-unions. Die Zentren sollen auch Studienerfahrung haben und einige „Investigators“ mit GCP und MPG Zertifikate stellen können.
<p>Wie viele Patientinnen und Patienten in Deutschland sind zu erwarten?</p>	
Ossatec	Im Jahr 2013 wurden in deutschen Krankenhäusern 67.127 Spongiosaplastiken durchgeführt, wir schätzen konservativ den Anteil der langen Röhrenknochen auf 10%, d.h. ca. 6.700 Patienten .
DGOU / DGOOC / DGU	30.000 – 50.000/Jahr
<p>Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?</p>	
Ossatec	Mindestens alle Universitätskliniken und größere, orthopädisch-chirurgisch tätige Krankenhäuser, die Spongiosaplastiken durchführen, also schätzungsweise ca. 200 Krankenhäuser .

DGOU / DGOOC / DGU	10-15
Wie hoch schätzen Sie den möglichen Drop-out von Patientinnen und Patienten aus der Studie ein?	
Ossatec	Die Drop-out Rate bei Ossatec beträgt 10% , diese würden wir auch bei der Studie annehmen.
DGOU / DGOOC / DGU	Je nachdem ob die Therapie vom Patienten selbst durchgeführt werden kann oder ob sie bis zu 8 Stunden im Krankenhaus sein müssen. Wenn selbst durchgeführt, ist der Drop-out etwa 5%. Im zweiten Fall kann es viel höher liegen, da die Patienten dann 12 Wochen aus deren täglichen Leben ausgenommen sind.
Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität	
<p>Aufgrund der Möglichkeit für Patientinnen und Patienten die Behandlung mit pulsierenden elektromagnetischen Feldern in einer Heimselbstbehandlung durchzuführen, sollen Schulungen zum korrekten Umgang mit den Geräten vor Beginn der Behandlung erfolgen.</p> <p>Stimmen Sie mit dieser Überlegung des G-BA überein?</p> <p>Welche weiteren Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen?</p>	
Ossatec	<p>Der Überlegung stimmen wir zu.</p> <p>Besondere Anforderungen, die über den Standard der entsprechenden Krankenhäuser an personellen, technischen und räumlichen Ausstattung sehen wir nicht.</p>
DGOU / DGOOC / DGU	Absolut notwendig.
Versorgungsrealität / Ergänzende Aspekte	
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	
Ossatec	Ja, wird denken schon.
DGOU / DGOOC / DGU	Die Patienten sollen regelmäßig zur Kontrolle kommen. Was in der Regel bei delayed- und non-union auch der Fall ist.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	
Ossatec	Keine.
DGOU / DGOOC / DGU	Anwenderfreundlichkeit des Gerätes bei den Patienten erfragen. Auch „device AEs“ erfassen.
Studienkosten und Kostenbeteiligung: Erste Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie	

Eine Fallzahlplanung muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen. Der G-BA sieht eine Fallzahl in der Größenordnung von etwa 200 Patientinnen und Patienten als realistisch an.	
Ossatec	Ja, außer es wird eine Untergruppe von Rauchern gebildet, dann könnte sich die Zahl erhöhen, z.B. auf 300 (abhängig davon was der Statistiker sagt).
DGOU / DGOOC / DGU	Wenn dies pro Gruppe (Intervention und Scheinintervention) ist, stimmen wir zu.
Im Ergebnis von Informationen der Koordinierungszentren für Klinische Studien, dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen sowie dem DLR Projektträger (Projektmanagement für Erprobungen des G-BA) schätzt der G-BA die Kosten pro Teilnehmer auf Basis der Studiengröße und des studienbezogenen Mehraufwands (s. nachstehende Tabelle).	
Studiengröße (n)	studienbezogener Mehraufwand
	gering normal hoch
klein (< 100)	8.000 € 10.000 € 12.000 €
mittel (100 bis < 500)	4.000 € 5.500 € 7.000 €
groß (≥ 500)	2.000 € 3.000 € 4.000 €
Entsprechend der o. g. Fallzahleinschätzung handelt es sich um eine mittlere Studiengröße. Der studienbezogene Mehraufwand wird als normal eingeschätzt. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,1 Millionen € berechnen.	
Ossatec	Dem stimmen wir zu. Wir stimmen dem studienbezogenen Mehraufwand als normal zu und sehen auch die Kosten je Teilnehmer bei 5.500 €.
DGOU / DGOOC / DGU	Aus Erfahrung sind solche Studien in der Studienkosten zwischen 1 und 2 Mio €

A-9.3.3 Gesamtliste der Literaturangaben aus den Einschätzungen

Aaron, R.K., Ciombor, D.M., and Simon, B.J.: Treatment of nonunions with electric and electromagnetic fields. Clin Orthop Relat Res, 21, 2004.

Ashman, O., and Phillips, A.M.: Treatment of non-unions with bone defects: which option and why? Injury 44 Suppl 1, S43, 2013.

Assiotis, A., Sachinis, N.P., and Chalidis, B.E.: Pulsed electromagnetic fields for the treatment of tibial delayed unions and nonunions. A prospective clinical study and review of the literature. J Orthop Surg Res 7, 24, 2012.

Biberthaler, P and van Griensven, M: Knochendefekte und Pseudarthrosen. ISBN 978-3-642-44990-1, ISBN 978-3-642-44991-8 (eBook), DOI 10.1007/978-3-642-44991-8.

Ceccarelli, G., Bloise, N., Mantelli, M., Gastaldi, G., Fassina, L., De Angelis, M.G., Ferrari, D., Imbriani, M., and Visai, L. A: A comparative analysis of the in vitro effects of pulsed electromagnetic field treatment on osteogenic differentiation of two different mesenchymal cell lineages. BioResearch open access 2, 283-294, 2013.

Ehnert, S., van Griensven, M., Unger, M., Scheffler, H., Falldorf, K., Fentz, A.K., Seeliger, C., Schroter, S., Nussler, A.K., and Balmayor, E.R.: Co-Culture with Human Osteoblasts and Exposure to Extremely Low Frequency Pulsed Electromagnetic Fields Improve Osteogenic Differentiation of Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Int J Mol Sci* 19, 2018.

Einhorn, T.A.: Enhancement of fracture-healing. *J Bone Joint Surg Am* 77, 940, 1995.

Everding J., Roßlenbroich S, Raschke M,J.: Ultraschall und Stoßwelle in der Pseudarthrosentherapie. *Trauma Berufskrankh* 2017; 19 (Suppl 3) :260-266.

Everding J, Freistuhler M, Stolberg-Stolberg J, Raschke MJ, Garcia P. Extracorporal shock wave therapy for the treatment of pseudarthrosis : New experiences with an old technology. *Unfallchirurg* 2017 Nov; 120(11):969-978.

Everding J, Roßlenbroich S, Raschke MJ. Pseudarthroses of the long bones. *Chirurg* 2018 Jan;89(1) :73-88 .

Garcia P, Everding J, Horn D, Holstein JH, Raschke M.: The Biological Knife II - Fracture Healing and Pharmacological Interactions. *Z Orthop Unfall* 2015 Oct; 153(5):479 -487.

Giannoudis, P.V., Einhorn, T.A., and Marsh, D: Fracture healing: the diamond concept. *Injury* 38 Suppl 4, S3, 2007.

Giannoudis, P.V., Einhorn, T.A., Schmidmaier, G., and Marsh, D.: The diamond concept-open questions. *Injury* 39 Suppl 2, S5, 2008.

Griffin, X.L., Costa, M.L., Parsons, N., and Smith, N.: Electromagnetic field stimulation for treating delayed union or non-union of long bone fractures in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD008471, 2011.

Miao, X., Yin, S., Shao, Z., Zhang, Y., and Chen, X.: Nanosecond pulsed electric field inhibits proliferation and induces apoptosis in human osteosarcoma. *J Orthop Surg Res* 10, 104, 2015.

Ongaro, A., Pellati, A., Bagheri, L., Fortini, C., Setti, S., and De Mattei, M: Pulsed electromagnetic fields stimulate osteogenic differentiation in human bone marrow and adipose tissue derived mesenchymal stem cells. *Bioelectromagnetics* 35, 426-436, 2014.

Poh, P.S.P., Seeliger, C., Unger, M., Falldorf, K., Balmayor, E.R., and van Griensven, M.: Osteogenic Effect and Cell Signaling Activation of Extremely Low-Frequency Pulsed Electromagnetic Fields in Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells. *Stem cells international* 2018, 5402853, 2018.

Seeliger, C., Falldorf, K., Sachtleben, J., and van Griensven, M: Low-frequency pulsed electromagnetic fields significantly improve time of closure and proliferation of human tendon fibroblasts. *European journal of medical research* 19, 37, 2014.

Sundelacruz, S., Li, C., Choi, Y.J., Levin, M., and Kaplan, D.L.: Bioelectric modulation of wound healing in a 3D in vitro model of tissue-engineered bone. *Biomaterials* 34, 6695-6705, 2013

A-9.4 Kostentragung der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung der Erprobungsstudie

Das antragstellende Unternehmen hat im Rahmen seines Antrags auf Erprobung gemäß der zu diesem Zeitpunkt gültigen Regelungen des § 137e Abs. 7 SGB V die Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach für die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung in angemessenem Umfang (Overheadkosten) erklärt.

Mit der im Kapitel A-7.1 aufgeführten Bekanntmachung vom 11. Oktober 2018 (veröffentlicht am 15. Oktober 2018) hat der G-BA auf der Grundlage der zu diesem Zeitpunkt gültigen Regelungen seiner VerFO 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 abzugeben.

Da keine entsprechenden Meldungen beim G-BA eingegangen sind, hat der UA MB in seiner Sitzung am 13. Dezember 2018 für das antragstellende Unternehmen einen Kostenteil von 100 Prozent der Overheadkosten der geplanten Erprobungsstudie bestimmt. Dem antragstellenden Unternehmen wurde mit Schreiben vom 3. Januar 2019 Gelegenheit gegeben, einen Antrag auf Ermäßigung des Kostenanteils nach Abschnitt III der zu diesem Zeitpunkt gültigen KostO des G-BA zu stellen.

Mit Schreiben vom 31. Januar 2019 reichte das antragsstellende Unternehmen einen Antrag auf Minderung des Kostenanteils für die Overheadkosten der Erprobungsstudie ein.

Am 24. Juni 2019 teilte das antragsstellende Unternehmen mit, schon jetzt auf das Recht zu verzichten, eine unabhängige wissenschaftliche Institution auf eigene Kosten zu beauftragen und die Finanzierung der Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung durch den G-BA zu wählen. Angesicht des Inkrafttretens des Terminservice- und Versorgungsgesetzes (TSVG) am 11. Mai 2019 und der damit verbundenen Neuregelungen des § 137e Abs. 7 SGB V zur Kostentragung für die wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Studie hat der UA MB in seiner Sitzung am 22. August 2019 entschieden, das Kostenminderungsverfahren nicht weiter zu verfolgen.

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

Hier Schreiben des BMG einstellen.

B Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA

B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 25. April 2019 folgende Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 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,
- dem betroffenen Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 HS 2 SGB V,
- der Strahlenschutzkommission gemäß § 92 Abs. 7d S. 2.

B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 25. April 2019 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 26. April 2019 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von 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 Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist und

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		Verzicht auf Abgabe einer Stellungnahme.
Strahlenschutzkommission (SSK)	23.05.2019	Verzicht auf die Teilnahme an der Anhörung.
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften		
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU)	22.05.2019	Abgabe einer gemeinsamen Stellungnahme und Verzicht auf die Teilnahme an der Anhörung am 24.05.2019.
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DOOC)		
Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU)		
Dachverband Osteologie (DVO assoziiert)		Keine Stellungnahmen eingegangen.
Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.		
Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)		
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)		
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)		
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)		
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP)		
Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. (DGO)		
Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMR)		
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM)		
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)		
Einschlägige, nicht in der AWMF organisierte Fachgesellschaften		

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Dachverband Osteologie e.V. (DVO)		Keine Stellungnahme eingegangen.
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller		
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland)		Keine Stellungnahmen eingegangen.
Bundesverband der Hörgeräte-Industrie e.V. (BVHI)		
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)		
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)		
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)		
Verband CPM Therapie e.V.		
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)		
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)		
Verband Deutscher Zahn techniker-Innungen (VDZI)		
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)		
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)		
Betroffene Medizinproduktehersteller		
Ossatec Benelux BV	24.05.2019	Verzicht auf die Teilnahme an der Anhörung.

B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

B-5.1 Beschlusssentwurf

Stand 25.04.2019

Beschlusssentwurf



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Pulsierende elektromagnetische Felder bei Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen

Vom Beschlussdatum

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am [Veröffentlichungsdatum] folgende Richtlinie zur Erprobung der Methode "Pulsierende elektromagnetische Felder zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen" beschlossen.

- I. Die Erprobungs-Richtlinie für Pulsierende elektromagnetische Felder zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen wird wie folgt gefasst:

"Richtlinie

des Gemeinsamen Bundesausschusses

zur Erprobung der Pulsierenden elektromagnetischen Felder zur Behandlung von
Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen

(Erprobungs-Richtlinie PEMF)

§ 1 Zielsetzung

¹Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der Pulsierenden elektromagnetischen Felder (PEMF) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach § 135 Absatz 1 und § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) 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 Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls sind die Vorschläge der beteiligten Unternehmer zu berücksichtigen; das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist zu beachten.

§ 2 Fragestellung

¹Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob die zusätzlich zur konservativen Standardbehandlung eingesetzte Behandlung mit PEMF bei Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen besser geeignet ist, die Funktionalität der betroffenen Extremität wieder herzustellen als die alleinige konservative Standardbehandlung (Überlegenheitsfragestellung).

§ 3 Population

- (1) In die Erprobungsstudie einzuschließen sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit verzögerter Knochenheilung (Delayed Union) oder ausgebliebener Knochenheilung (Non-Union, Pseudarthrose) von langen Röhrenknochen nach einer traumatisch bedingten Fraktur.
- (2) Als Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie sind insbesondere folgende Kriterien heranzuziehen: Synoviale Pseudarthrose, Frakturspalt größer als 10 mm oder mehr als die Hälfte des Durchmessers im Bereich der Fraktur, Tragen eines lebensnotwendigen aktiven Implantats sowie Schwangerschaft.
- (3) Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie ist eine ausreichende Ausrichtung der Frakturrenden sowie eine stabile Fixierung der Fraktur. Hinsichtlich bereits erfolgter Behandlungen, beispielweise einer operativen Vorbehandlung oder des Tragens eines Fixateurs externe, sollen keine Einschränkungen vorgenommen werden.
- (4) Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien (z.B. Alter, Komorbiditäten und Vorerkrankungen) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Absatz 1 ermöglicht wird.
- (5) Die Diagnosestellung für den Studieneinschluss muss mit geeigneten diagnostischen Maßnahmen erfolgen. Diese sind im Studienprotokoll festzulegen.

§ 4 Intervention und Vergleichsintervention

- (1) Die Prüfintervention ist eine für mindestens 6 Stunden täglich angewandte nicht invasive Applikation von PEMF in den Bereich einer nicht heilenden Fraktur, die zusätzlich zur konservativen Standardbehandlung (bspw. Abwarten, Teilbelastung, Physiotherapie) eingesetzt wird.
- (2) Die Vergleichsintervention ist eine Scheinbehandlung (ein äußerlich identisches Gerät ohne Abgabe pulsierender elektromagnetischer Felder), die zusätzlich zur konservativen Standardbehandlung (bspw. Abwarten, Teilbelastung, Physiotherapie) eingesetzt wird.

(3)

Variante A	Variante B
<p>¹Die Behandlungsdauer soll zunächst 12 Wochen betragen. ²Bei Patientinnen und Patienten, bei denen nach 12-wöchiger Behandlung radiologisch ein Heilungserfolg zu erkennen ist, wird die Behandlung beendet. ³Bei Patientinnen und Patienten, bei denen nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen ein radiologischer Heilungsfortschritt, jedoch noch kein ausreichender Knochenheilungserfolg erkennbar ist, kann die Behandlung über maximal 12 Wochen fortgeführt werden. ⁴Bei Patientinnen und Patienten, bei denen nach 12-wöchiger Behandlung noch keine Kallusbildung erkennbar ist, wird die Behandlung nicht fortgeführt.</p> <p>⁵Zur Ermittlung des Heilungsfortschrittes sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen im Abstand von 6 Wochen vorzusehen. ⁶Eine Behandlungsdauer von insgesamt 24 Wochen ist nicht zu überschreiten.</p>	<p>¹Die Behandlungsdauer ist im Studienprotokoll unter Berücksichtigung der bisher mit der Methode gewonnenen Erkenntnisse und den Gebrauchsinformationen des Medizinprodukts festzulegen und zu begründen.</p>

§ 5 Endpunkte

(1)

Variante A	Variante B
<p>¹Der primäre Endpunkt ist die funktionelle Frakturheilung.</p>	<p>¹Der primäre Endpunkt ist die klinisch relevante Reduktion der mit der Knochenheilungsstörung assoziierten funktionellen Beschwerden.</p>
<p>²Die funktionelle Frakturheilung ist so definiert, dass das betroffene Körperteil funktionell wieder eingesetzt werden kann.</p>	<p>²Diese soll so definiert werden, dass das betroffene Körperteil nach Abschluss der Behandlung funktionell wiedereingesetzt werden kann.</p>
<p>³Für Patientinnen und Patienten, deren Fraktur im Studienverlauf operativ versorgt werden muss (z. B. mittels Spongiosaplastik), gilt die funktionelle Frakturheilung als nicht erreicht.</p>	<p>entfällt</p>
<p>⁴Die Operationalisierung des primären Endpunktes ist zu begründen.</p>	<p>⁴Die Operationalisierung des primären Endpunktes ist zu begründen.</p>
<p>⁵Der primäre Endpunkt soll 24 Wochen nach Randomisierung erhoben werden.</p>	<p>⁵Der Zeitpunkt der Erfassung des primären Endpunktes nach Behandlungsende soll so gewählt werden, dass eine sichere Beurteilung des Therapieeffektes gewährleistet ist.</p> <p>⁶Dabei soll der Zeitraum zwischen Ende der Behandlung mit dem Therapiegerät</p>

	und Erhebung des Endpunktes für alle Patientinnen und Patienten einheitlich definiert werden.
--	---

- (2) ¹Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer radiologisch festgestellten Frakturheilung nach 12-wöchiger Behandlung und der Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen erst nach einer 24-wöchigen Behandlung radiologisch eine Frakturheilung nachweisbar war, zu erfassen. ²Zusätzlich sind die funktionelle Frakturheilung und die mit der Knochenheilungsstörung assoziierten funktionellen Beschwerden, Refrakturen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Rückkehr zu Aktivitäten des täglichen Lebens sowie unerwünschte Ereignisse zu erfassen. ³Die Operationalisierung der sekundären Endpunkte sowie die Erhebung und die Operationalisierung weiterer sekundärer Endpunkte sind jeweils zu begründen.
- (3) Sofern vorhanden, sind für alle Endpunkte validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

- (1) ¹Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) mit angemessener Verblindung zu konzipieren und durchzuführen. ²Dies beinhaltet die Verblindung der Studienteilnehmenden, der behandelnden sowie die Endpunkte erhebenden Personen. ³Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.

Variante A	Variante B
⁴ Die Randomisierung ist sowohl nach Raucherstatus als auch nach Frakturort (Arm/Bein) zu stratifizieren. ⁵ Subgruppenanalysen nach Raucherstatus und Frakturort (Arm/Bein) sind vorzusehen.	⁴ Es sollen bei der Studienplanung geeignete Maßnahmen ergriffen werden, um Erkenntnisse zum Einfluss des Rauchens auf den zu ermittelnden Therapieeffekt zu erhalten.
⁶ Ein unabhängiges verblindetes Komitee zur Beurteilung der Röntgenbilder ist einzurichten.	entfällt

(2)

Variante A	Variante B
Nach Erhebung des primären Endpunkts ist ein Nachbeobachtungszeitraum von drei Monaten vorgesehen.	Es soll ein geeigneter Zeitraum für eine Nachbeobachtung festgelegt werden.

- (3) Es ist anzustreben, dass die Auswertung der Studie vor Ablauf von 3 Jahren nach Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution an den G-BA übermittelt wird.

§ 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

- (1) 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.

- (2) Alle Patientinnen und Patienten, die das Gerät in einer Heimselbstbehandlung anwenden, sollen eine Schulung zum korrekten Umgang mit dem Gerät vor Beginn der Behandlung erhalten.
- (3) ¹Das Studienprotokoll ist zu veröffentlichen. ²Die prospektive Registrierung der Studie muss in einschlägigen Registern klinischer Studien erfolgen. ³Die Ergebnisse der Erprobungsstudie sind nach Abschluss der Studie umfassend öffentlich zugänglich zu machen. ⁴Hierzu sind die Ergebnisse der Erprobung spätestens drei Monate nach Abnahme des Studienberichts durch den G-BA von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sogenannte Peer-Review) unterzogen werden, einzureichen.
- (4) Nähere Bestimmungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution entsprechend dem 2. Kapitel § 25 VerfO vertraglich festgelegt werden."

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

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B-5.2 Tragende Gründe

Stand 25.04.2019

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Pulsierende elektromagnetische Felder bei Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen

Vom Beschlussdatum

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Hintergrund	2
2.2	Zu § 1 Zielsetzung	3
2.3	Zu § 2 Fragestellung	3
2.4	Zu § 3 Population.....	4
2.5	Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention	4
2.6	Zu § 5 Endpunkte.....	6
2.7	Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum.....	8
2.8	Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität.....	9
2.9	Verhältnis zwischen G-BA und wissenschaftlicher Institution	10
3.	Stellungnahmeverfahren.....	10
4.	Bürokratiekostenermittlung	10
5.	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 S. 4 VerfO.....	10
6.	Verfahrensablauf	11
7.	Fazit	11

1. Rechtsgrundlage

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Der G-BA hat am 8. März 2018 den Antrag auf Erprobung der Pulsierenden elektromagnetischen Felder (PEMF) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen positiv beschieden. Danach weist die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf.

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. August 2018 beschlossen, das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der PEMF zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen 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.

Unter einer verzögerten Knochenheilung wird in der einschlägigen Literatur eine Fraktur verstanden, die innerhalb einer als normal anzusehenden Heilungsdauer noch keine Anzeichen einer Heilung aufweist.¹ Bleibt die Fraktur darüber hinaus noch bestehen und ist eine Spontanheilung nicht mehr zu erwarten, wird die Diagnose Pseudarthrose gestellt. Vor dem Hintergrund, dass die Grenzen zwischen einer verzögerten und ausgebliebenen Knochenheilung in der Fachliteratur nicht einheitlich definiert sind, hatte der G-BA bei der Bewertung des Potenzials beide Knochenheilungsstörungen gemeinsam betrachtet.

Der Einsatz von pulsierenden elektromagnetischen Feldern zielt darauf ab, das Knochenwachstum im Bereich einer Fraktur zu stimulieren, sodass die Knochenheilung schneller eintritt und ansonsten erforderliche operative Maßnahmen, wie beispielsweise eine Spongiosaplastik, vermieden werden können.

¹ Biberthaler P, Van Griensven M (Ed). Knochendefekte und Pseudarthrose. Berlin: Springer; 2016.

2.2 Zu § 1 Zielsetzung

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

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

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

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

2.3 Zu § 2 Fragestellung

Mit der hier definierten Fragestellung adressiert der G-BA die am 8. März 2018 im Rahmen der Potenzialbescheidung festgestellte Erkenntnislücke.

Aus den potenzialbegründenden Studien^{2,3,4} ergab sich, dass bei Personen mit Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen, die zusätzlich zu einer konservativen Standardbehandlung eine Behandlung mit PEMF erhielten, mehr radiologisch festgestellte Knochenheilungen eintraten als bei Personen, die allein die konservative Standardtherapie erhielten. Die Verbesserung radiologischer Parameter geht aber nicht in jedem Fall mit einer deutlichen funktionellen und symptomatischen Verbesserung einher⁵. Aus Patientenperspektive ist entscheidend für eine erfolgreiche Heilung, dass das betroffene Körperteil auch wieder funktionell eingesetzt werden kann und dass dies ohne (relevante) Beschwerden gelingt.

Daher soll die Erprobungsstudie der Beantwortung der Frage dienen, ob die zusätzlich zur konservativen Standardbehandlung eingesetzte Behandlung mit PEMF bei Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen besser geeignet ist, die Funktionalität der

² Sharrard WJ. A double-blind trial of pulsed electromagnetic fields for delayed union of tibial fractures. J Bone Joint Surg Br 1990; 72(3): 347-355.

³ Shi HF, Xiong J, Chen YX, Wang JF, Qiu XS, Wang YH et al. Early application of pulsed electromagnetic field in the treatment of postoperative delayed union of long-bone fractures: a prospective randomized controlled study. BMC Musculoskelet Disord 2013; 14: 35.

⁴ Simonis RB, Parnell EJ, Ray PS, Peacock JL. Electrical treatment of tibial non-union: a prospective, randomised, double-blind trial. Injury 2003; 34(5): 357-362.

⁵ Cook GE, Bates BD, Tornetta P, McKee MD, Morshed S, Slobogean GP et al. Assessment of fracture repair. J Orthop Trauma 2015; 29(Suppl 12): S57-S61.

betroffenen Extremität wiederherzustellen als die alleinige konservative Standardtherapie. Es handelt sich um eine Überlegenheitsfragestellung.

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

2.4 Zu § 3 Population

Zu Absatz (1)

Um die unter § 1 genannte Fragestellung zu beantworten, sollen Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden, bei denen es nach einer traumatisch bedingten Fraktur eines langen Röhrenknochens zu Knochenheilungsstörungen gekommen ist. Dabei handelt es sich sowohl um Patientinnen und Patienten, bei denen die Fraktur innerhalb einer als normal anzusehenden Heilungsdauer keine Anzeichen einer Heilung aufweist (Delayed Union), als auch um Patientinnen und Patienten, bei denen sich in Folge der ausgebliebenen Knochenheilung bereits eine Pseudarthrose (Non-Union) ausgebildet hat.

Die Vorgabe, dass nur erwachsene Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden dürfen, trägt der Tatsache Rechnung, dass bei dieser Population das entwicklungsbedingte Knochenwachstum weitgehend abgeschlossen ist.

Zu Absatz (2)

In diesem Absatz definiert der G-BA Ausschlusskriterien, die in jedem Fall zu beachten sind, da gemäß den Angaben des antragstellenden Unternehmens (Gebrauchsanweisung und klinische Evaluation) die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von PEMF für diese Personengruppen nicht ermittelt wurde.

Zu Absatz (3)

Dieser Absatz dient der Klarstellung, dass zur primären Versorgung der Fraktur bereits erfolgte Behandlungsmaßnahmen, die auch operativ erfolgt sein können, keine Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie darstellen. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie ist vielmehr eine ausreichende Ausrichtung der Frakturrenden sowie eine stabile Fixierung der Fraktur, da diese als Voraussetzungen für eine Frakturheilung angesehen werden.

Zu Absatz (4)

Bei der Studienplanung können weitere Ein- oder Ausschlusskriterien festgelegt werden. Die eingegangenen Einschätzungen von medizinischen Fachgesellschaften und von Seiten des antragstellenden Unternehmens geben beispielsweise weitere Ausschlusskriterien an, etwa tumorinduzierte Defekte, Infektionen im Bereich der Fraktur, die Einnahme bestimmter Arzneimittel oder bestimmte Komorbiditäten. Zur Sicherung der externen Validität der Studienergebnisse wird in Absatz 4 gefordert, dass die Ein- und Ausschlusskriterien, wie zum Beispiel Alter, Komorbiditäten und Vorerkrankungen so festzulegen sind, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse in der Studienpopulation auf die Zielpopulation möglich wird.

Zu Absatz (5)

Um eine sichere Diagnosestellung einer Knochenheilungsstörung zu gewährleisten, gibt der G-BA vor, dass diese mit geeigneten diagnostischen Maßnahmen festzustellen ist. In der Regel wird diese durch eine konventionelle Röntgenuntersuchung oder eine Computertomographie diagnostiziert.

2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

In den Absätzen 1 und 2 wird die Intervention festgelegt. Die Interventionsgruppe soll zusätzlich zur konservativen Standardbehandlung, die in der Regel aus Fortführung von Abwarten, Teilbelastung und Physiotherapie besteht, eine Behandlung mit PEMF erhalten. Die Applikation von PEMF in den Bereich einer nicht heilenden Fraktur erfolgt nichtinvasiv mit

einem Gerät, das mittels Klettverschluss (oder ähnlichem) auf einem Gipsverband im Bereich über der Fraktur befestigt oder direkt auf der betroffenen Extremität getragen wird.

Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe sollen zusätzlich zur konservativen Standardbehandlung eine Scheinbehandlung erhalten. Dazu soll ein Therapiegerät zum Einsatz kommen, welches sich äußerlich nicht von einem PEMF-Gerät unterscheidet, das jedoch keine PEMF aussendet. Die Behandlung soll in beiden Gruppen täglich über mindestens 6 Stunden durchgeführt werden.

Zu Absatz (3)

Variante A	Variante B
<p>In der Gebrauchsanweisung zum Gerät des antragstellenden Unternehmens wird eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 12 Wochen angegeben, deshalb wird dieser Zeitrahmen als Grundlage für die Studienplanung herangezogen. Auf der Homepage des antragstellenden Unternehmens findet sich die Angabe, dass 85% der Knochenheilungsstörungen mit Hilfe des Produktes innerhalb von 13 Wochen heilen. Es wird deshalb davon ausgegangen, dass bei dem größten Anteil der Studienteilnehmenden die Behandlung nach 3 Monaten beendet werden kann. Entsprechend der Gebrauchsanweisung soll die Behandlung nach 12 Wochen nur fortgeführt werden, wenn ein Heilungsfortschritt erkennbar ist.</p> <p>In den Studien, bei denen die PEMF bisher zum Einsatz kam, reichte die Behandlungsdauer von 12 bis zu 24 Wochen. Dieser Zeitrahmen wurde als Grundlage für eine Begrenzung der Behandlungsdauer auf maximal 24 Wochen herangezogen.</p> <p>In der Gebrauchsanweisung wird eine Überprüfung des klinischen und radiologischen Heilungsfortschritts in einem Abstand von 6 Wochen empfohlen. Auf der Grundlage dieser Empfehlung sollen Kontrolluntersuchungen in entsprechendem Abstand vorgesehen werden.</p>	<p>Bei Patientinnen und Patienten der unter § 3 genannten Patientenpopulation ist zu erwarten, dass die Dauer der Knochenheilung deutlichen interindividuellen Unterschieden unterliegt. Für die geplante Erprobungsstudie ist entscheidend, dass Patientinnen und Patienten, die im Rahmen der Studienbehandlung eine vergleichsweise rasche Heilung zeigen, nicht übermäßig lange therapiert werden, während bei Patientinnen und Patienten, die ein langsames Ansprechen zeigen, die Chance auf eine Heilung nicht durch eine zu kurz gewählte Behandlungsdauer gefährdet werden soll. Bei der Festlegung der Behandlungsdauer soll der Grundsatz „so lange wie nötig und so kurz wie möglich“ berücksichtigt werden. Dies würde auch die Adhärenz der Studienbehandlung erhöhen.</p> <p>Durch die unabhängige wissenschaftliche Institution sind Festlegungen für eine Mindestbehandlungsdauer, ggf. zu Kriterien und zur Dauer einer fortgesetzten Studienbehandlung sowie für eine maximale Behandlungsdauer zu treffen.</p> <p>In den Studien, bei denen die PEMF bisher zum Einsatz kam, reichte die Behandlungsdauer von 12 bis zu 24 Wochen.</p>

2.6 Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz (1)

Als Studienziel wird der Nachweis gesehen, dass sich bei Personen mit einer Knochenheilungsstörung ein Vorteil der PEMF im Vergleich zur alleinigen konservativen Standardbehandlung ergibt.

Vor dem Hintergrund, dass radiologische Befunde und die Beschwerdesymptomatik nicht in jedem Fall korrelieren, ist in Satz 1 als primärer Endpunkt

Variante A	Variante B
die funktionelle Frakturheilung festgelegt. Mit dem Nachweis der funktionellen Knochenheilung soll die im Potenzialbescheid festgestellte Evidenzlücke geschlossen werden.	die klinisch relevante Reduktion der mit der Knochenheilungsstörung assoziierten funktionellen Beschwerden festgelegt. Mit dem Nachweis derselben soll die im Potenzialbescheid festgestellte Evidenzlücke geschlossen werden.
Unter einer funktionellen Frakturheilung wird die Verminderung von mit der Knochenheilungsstörung assoziierten Beschwerden wie beispielsweise Schmerzen, eingeschränkte Beweglichkeit und/oder verminderte Kraft verstanden, so dass das betroffene Körperteil in der Zeit nach Therapieende funktionell wiedereingesetzt werden kann.	Die Vorgabe in Satz 2 gibt die Überlegungen des G-BA zur Definition der Begrifflichkeit „mit der Knochenheilungsstörung assoziierten funktionellen Beschwerden“ wieder. Unter einer klinisch relevanten Beschwerdereduktion wird die Verminderung von mit der Knochenheilungsstörung assoziierten Beschwerden (wie beispielsweise Schmerzen, eingeschränkte Beweglichkeit und/oder verminderte Kraft) verstanden. Das betroffene Körperteil sollte nach Behandlungsende funktionell wiedereingesetzt werden können, auch ohne dass bereits eine Vollbelastbarkeit der betroffenen Extremität erreicht sein muss.
Ein Ziel der PEMF ist es, operative Eingriffe zur Beseitigung der Knochenheilungsstörung, wie z. B. Spongiosaplastiken, zu vermeiden. Deshalb können funktionelle Frakturheilungen, die in Folge eines solchen operativen Eingriffs erreicht werden, nicht als Erfolg der Studienbehandlung (PEMF bzw. Sham zusätzlich zur konservativen Standardbehandlung) angesehen werden. Folglich gilt der Endpunkt der funktionellen Frakturheilung für Patientinnen und Patienten, deren Fraktur im Studienverlauf operativ versorgt werden muss, als nicht erreicht.	entfällt

<p>Die Erhebung des primären Endpunktes erfolgt anhand eines oder mehrerer validierter Instrumente zur Erhebung der Funktionalität der Extremitäten nach Verletzungen.</p>	<p>Es soll eine Operationalisierung des unter Satz 1 genannten primären Endpunktes vorgenommen und entsprechend begründet werden.</p>
<p>Die Erhebung des primären Endpunkts soll 24 Wochen nach Randomisierung erfolgen, da zu diesem Zeitpunkt die PEMF- bzw. Sham-Behandlung aller Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.</p>	<p>Um der in § 4 Absatz 3 angelegten individuellen Entscheidung über eine Dauer der Studienbehandlung Rechnung zu tragen, gibt der G-BA auch an dieser Stelle keinen festen Zeitpunkt zu Erhebung des Endpunkts vor. Der geeignete Zeitpunkt für die Erhebung des primären Endpunktes nach Behandlungsende ist durch die unabhängige wissenschaftliche Institution zu definieren.</p> <p>Dieser soll so gewählt werden, dass nach ausreichendem radiologischem Heilungsfortschritt klinisch plausibel auch die klinisch relevante Reduktion der mit der Knochenheilungsstörung assoziierten funktionellen Beschwerden zu erwarten ist.</p> <p>Der Zeitraum soll einheitlich definiert werden, sofern hier bei Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen nach radiologischem Heilungsfortschritt vergleichbare Zeiträume bis zur Reduktion der mit der Knochenheilungsstörung assoziierten Beschwerden zu erwarten sind.</p>

Zu Absatz (2) und Absatz (3)

Mit den in Absatz 2 festgelegten sekundären Endpunkten werden weitere zu erhebende Parameter bestimmt, um weitere Effekte der Methode beurteilen zu können. Zur Erhebung von Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sollen krankheitsspezifische Fragebögen eingesetzt werden. Daneben können auch allgemein gesundheitsbezogene Fragebögen zum Einsatz kommen.

Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte obliegt der unabhängigen wissenschaftlichen Institution, die diese jeweils zu begründen hat. Es können weitere sekundäre Endpunkte durch die unabhängige wissenschaftliche Institution im Studienprotokoll festgelegt werden. Auch die Festlegung weiterer Endpunkte ist dann jeweils zu begründen.

Grundsätzlich sind, wo immer möglich, validierte Erhebungsinstrumente zu den Endpunkten einzusetzen. Von besonderer Bedeutung ist dies bei subjektiven Endpunkten, d. h. solchen, die auf Befragung von Studienteilnehmenden, an der Behandlung beteiligten Personen oder Dritten beruhen. Die Erhebungsinstrumente sollen auch so gewählt werden, dass eine Vergleichbarkeit zu bereits vorliegenden Ergebnissen bei der Population nach § 3 gewährleistet ist.

2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Zu Absatz (1)

In Satz 1 ist zum einen geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist, da dieser Studientyp ein ausreichend sicheres Erkenntnisniveau für eine spätere Systementscheidung bietet.

Zum anderen regelt Satz 1, dass die Studie mit angemessener Verblindung zu konzipieren und durchzuführen ist. Dies bedeutet, dass die Studienteilnehmenden so weit wie möglich gegen die Anwendung von PEMF verblindet werden sollen. Dazu ist erforderlich, dass sich die in der Vergleichsgruppe eingesetzten PEMF-Geräte äußerlich und in der Bedienung nicht von den Geräten in der Interventionsgruppe unterscheiden.

Bei Personen, die die Endpunkte erheben, ist eine vollständige Verblindung zu gewährleisten, um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit entstehen können, zu vermeiden. Dies gilt auch für behandelnde Personen. Die Verblindung soll bis zum Ende der Studie aufrechterhalten werden.

In Satz 3 wird festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll. Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei monozentrischen Studien. Das liegt vornehmlich daran, dass der Einfluss lokaler Besonderheiten auf das Ergebnis reduziert wird. Zudem können schneller höhere Patientenzahlen rekrutiert werden.

Variante A	Variante B
<p>Es ist vorgesehen, die Randomisierung insbesondere nach Raucherstatus als auch nach Frakturort (Arm/Bein) zu stratifizieren, um eine Ungleichverteilung dieser Größen zu vermeiden. Die Anzahl der Raucherinnen und Raucher sollte in der Interventions- und der Kontrollgruppe gleichmäßig verteilt sein, da Nikotinkonsum den Heilungsverlauf verzögern kann.</p> <p>Subgruppenanalysen nach Raucherstatus bzw. Frakturort (Arm/Bein) sind vorzusehen, um den Therapieeffekt hinsichtlich der funktionellen Frakturheilung in diesen Subgruppen zumindest orientierend einschätzen zu können.</p> <p>In der Studie soll die Anwendung von PEMF bei der Behandlung von Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen untersucht werden. Um eine Aussage zum Einsatz von PEMF bei Frakturen sowohl der oberen als auch der unteren Extremitäten zu treffen, sollen Daten von beiden Patientengruppen vorliegen.</p>	<p>Es ist bekannt, dass Frakturen bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern langsamer heilen und zudem bei Rauchern ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pseudarthrose besteht⁶. Um dieser Besonderheit Rechnung zu tragen, soll die unabhängige wissenschaftliche Institution dies bereits bei der Studienplanung berücksichtigen. Denkbar wären beispielsweise eine nach dem Raucherstatus stratifizierte Randomisierung oder eine prospektiv geplante Subgruppenanalyse unter Anwendung einer adäquaten statistischen Methodik.</p>

⁶ Scolaro JA, Schenker ML, Yannascoli S, Baldwin K, Mehta S, Ahn J. Cigarette smoking increases complications following fracture: a systematic review. J Bone Joint Surg Am 2014; 96(8): 674-681.

Um eine objektive und einheitliche Beurteilung der Frakturheilung zu gewährleisten, soll ein unabhängiges verblindetes Komitee zur Beurteilung der Röntgenbilder vorgesehen werden.	entfällt
---	----------

Zu Absatz (2)

Variante A	Variante B
In Absatz 2 ist festgelegt, dass der Nachbeobachtungszeitraum 3 Monate umfassen soll. Für alle Patientinnen und Patienten ist somit eine Studienteilnahme von insgesamt 9 Monaten vorgesehen.	Es soll ein geeigneter Zeitraum für eine Nachbeobachtung festgelegt werden, um den Verlauf des Therapieeffektes beurteilen zu können.

Zu Absatz (3)

Der G-BA geht davon aus, dass die Studie inklusive Rekrutierung, Nachbeobachtung und Auswertung innerhalb von 3 Jahren abgeschlossen werden kann.

Bezüglich der Grundgesamtheit von Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen, die für eine Rekrutierung in Frage kämen, schätzen Experten eine jährliche Zahl von etwa 6.700 bis zu 50.000 Fällen in Deutschland als realistisch ein. Da die potenzialbegründenden Studien dennoch über Schwierigkeiten bei der Rekrutierung berichten und in keiner dieser Studien die angestrebte Teilnehmerzahl erreicht werden konnte, ist eine unzureichende Rekrutierung von Patientinnen und Patienten für die Erprobungsstudie nicht auszuschließen.

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

Zu Absatz (1)

Bei der Durchführung von Erprobungsstudien des G-BA mit Medizinprodukten soll die gute klinische Praxis gemäß ISO 14155 (Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen - Gute klinische Praxis) angewendet werden.

Die Gute Klinische Praxis 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 Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubhaft sind.

Zu Absatz (2)

Alle Patientinnen und Patienten, die das Gerät in einer Heimselbstbehandlung anwenden, sollen eine Schulung zum korrekten Umgang mit dem Gerät vor Beginn der Behandlung erhalten.

Zu Absatz (3)

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

Die prospektive Registrierung der Studie soll in einschlägigen Registern klinischer Studien erfolgen. Die Veröffentlichung des Studienprotokolls ist vorzusehen. Die Erstellung eines

vollständigen Studienberichts entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie ist notwendig. Eine Vollpublikation der (zentralen) Ergebnisse in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sog. Peer-Review) unterzogen werden, ist vorzusehen.

Zu Absatz (4)

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

2.9 Verhältnis zwischen G-BA und wissenschaftlicher Institution

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

3. Stellungnahmeverfahren

4. Bürokratiekostenermittlung

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

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

Eine Fallzahlplanung muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen. Aufgrund der Angaben aus den potenzialbegründenden Studien und den Rückmeldungen aus den im Rahmen der Bekanntmachung des Beratungsverfahrens eingegangenen Einschätzungen hält der G-BA eine Fallzahl in der Größenordnung von etwa 200 bis 400 Patientinnen und Patienten für realistisch.

Gemäß Informationen der Koordinierungszentren für Klinische Studien, dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen sowie dem DLR-Projektträger (Projektmanagement für Erprobungen des G-BA) schätzt der G-BA die Kosten pro Teilnehmer auf Basis der Studiengröße und des studienbezogenen Mehraufwandes. Für Studien mittlerer Größe (100 bis < 500 Teilnehmer) mit normalem studienspezifischen Mehraufwand sind Kosten von 5.500 € je Teilnehmer einzuplanen. Hierbei sind die direkten Kosten der Studienintervention nicht mit einberechnet. Auf Basis dieser Annahmen lassen sich für eine Studie mit 200 bis 400 Patientinnen und Patienten Studienkosten von etwa 1,1 bis 2,2 Millionen € schätzen.

6. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
16.08.2018	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
11.10.2018	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)
15.10.2018		Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger

7. Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung der Pulsierenden elektromagnetischen Felder zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen.

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B-6 Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind im Kapitel B-9 abgebildet. In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlusssentwurf
Vorbemerkung			
<p>SSK</p>	<p><u>Stellungnahme Allgemein</u></p> <p>Bezüglich der Anwendung elektromagnetischer Felder in den hier zu erwartenden Größenordnungen besteht im Rahmen der Anwendung in der medizinischen Heilkunde keine Notwendigkeit einer Stellungnahme der SSK.</p> <p><u>Stellungnahme zur Röntgendiagnostik</u></p> <p>Eine Stellungnahme zur Röntgendiagnostik (konventionelles Röntgen oder Computertomographie) kann derzeit nicht erfolgen, da kein detailliertes Studienprotokoll vorliegt.</p> <p>Für die Einstufung der Röntgendiagnostik im Rahmen medizinischer Studien ist das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) zuständig. Erfolgt die Anwendung der Röntgendiagnostik im Rahmen der Heilkunde und aufgrund einer rechtfertigenden Indikation, würde also ein Patient außerhalb der Studie in gleicher Art und Häufigkeit mit ionisierenden Strahlen untersucht, besteht, keine Anzeige- oder Genehmigungspflicht. Geht die Röntgendiagnostik über das in der Heilkunde übliche Maß (z.B. Leitlinien) hinaus, ist eine Anzeige beim BfS und ein Abwarten der Widerspruchsfrist erforderlich.</p> <p>Wir bitten Sie daher, die Notwendigkeit eines Anzeige- oder Genehmigungsverfahrens bei Vorlage des detaillierten Studienprotokolls mit dem BfS zu klären.</p>	<p>Kenntnisnahme.</p> <p>Die Häufigkeit der Untersuchungen mit ionisierenden Strahlen in ihrem definitiven Umfang ist Gegenstand des Studienprotokolls. Aus diesen Hinweisen ergibt sich kein Bedarf zur Änderung der Beschlussdokumente.</p>	<p>Keine Änderung.</p>

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
§ 2 Fragestellung			
DGOU/DGOOC/ DGU	Die Fragestellung ist richtig. Man sollte noch hinzufügen ob diese Behandlung VOR einer chirurgischen Revision oder auch NACH einer chirurgischen Revision durchgeführt wird.	Eine Studienteilnahme unmittelbar nach einer chirurgischen Revision der Fraktur ist nicht vorgesehen. Für diesen Fall wäre das Kriterium der Dauer der ausbleibenden Knochenheilung nicht mehr gewährleistet. Zur Klarstellung wurde der Beschlussentwurf in § 3 Absatz 3 Satz 2 ergänzt.	Ergänzung in § 3 Absatz 3 des Beschlussentwurfs: <i>²Hinsichtlich bereits erfolgter Behandlungen, beispielweise einer operativen Vorbehandlung oder des Tragens eines Fixateurs externe, sollen keine Einschränkungen vorgenommen werden, sofern durch die Behandlung der Zeitraum, der das Vorliegen einer Knochenheilungsstörung begründet, erhalten bleibt.</i>
Ossatec	Der Formulierung der wissenschaftlichen Fragestellung im § 2 wird zugestimmt.	Kenntnisnahme.	Keine Änderung.
§ 3 Population			
DGOU/DGOOC/ DGU	Die Studienpopulationsbeschreibung mit Ein- und Ausschlusskriterien ist korrekt.	Kenntnisnahme.	Keine Änderung.

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	Die Definitionen einer „verzögerten Knochenheilung“ und „ausgebliebener Knochenheilung“ sind hier festzulegen, da es in der Literatur zum Teil unterschiedliche Definitionen gibt, vor allem auch mit anglo-amerikanischer Literatur.	Hierzu wird zunächst auf die Ausführungen zur Definition von Knochenheilungsstörungen in den Tragenden Gründen verwiesen (siehe Kapitel 2.1 und Kapitel 2.4). Den Stellungnehmenden wird insoweit zugestimmt, als die Kriterien zur Abgrenzung der verzögerten Knochenheilung von einer ausgebliebenen Knochenheilung für alle Studienteilnehmenden einheitlich vorab festgelegt werden müssen. Dies wird der unabhängigen wissenschaftlichen Institution überlassen. Hierzu ist eine Ergänzung in den Tragenden Gründen vorgenommen worden.	Keine Änderung.
Ossatec	Abschnitt (1) bis (5) einschließlich wird zugestimmt. Zu (4): Es ist sinnvoll weitere Ein- und Ausschlusskriterien zusammen mit der wissenschaftlichen Institution (Clinical Research Organisation) bei der Studienplanung festzulegen.	Die Möglichkeit, weitere Ein- und Ausschlusskriterien vorzusehen, ist bereits vorgesehen.	Keine Änderung.
§ 4 Intervention und Vergleichsintervention			
DGOU/DGOOC/ DGU	Stoßwellentherapie sollte ausdrücklich nicht als Standardtherapie gewertet werden. Ansonsten stimmen wir der Intervention und Vergleichsintervention zu.	Bei der Stoßwellentherapie handelt es sich nicht um eine konservative Standardbehandlung im GKV-System.	Keine Änderung.
DGOU/DGOOC/ DGU	Wir erachten die Variante A als wissenschaftlich besser. Jedoch sollen am Anfang die Kontrolluntersuchungen alle 3 Wochen stattfinden, um einen möglichen schnelleren Heilungsfortschritt tatsächlich erfassen	Der Stellungnahme wird insoweit gefolgt, als durch eine Klarstellung in § 4 Absatz 3 des Beschlussentwurfs	Ergänzung in § 4 Absatz 3: ⁵ Zur Ermittlung des

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	zu können.	der Unabhängigen wissenschaftlichen Institution die Möglichkeit eröffnet wird, den Abstand für die Kontrolluntersuchungen zu verringern.	Heilungsfortschrittes sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen im Abstand von <i>maximal</i> 6 Wochen vorzusehen.
Ossatec	Der Variante B unter (3) stimmen wir zu. Es ist sinnvoll die genaue Behandlungsdauer im finalen Studienplan bzw. Studienprotokoll festzulegen.	Der G-BA hat die Variante B nicht übernommen, da er konkrete Vorgaben für die UWI – auch mit Blick auf Vorgaben zur Behandlungsdauer - als sinnvoll erachtet (siehe oben).	In § 4 Absatz 3 wurde die Variante B nicht übernommen.
§ 5 Endpunkte			
DGOU/DGOOC/DGU	Auch hier bevorzugen wir die Variante A, da dies wissenschaftlich gesehen die beste Methode ist und zu klaren Aussagen führt.	Unter Berücksichtigung dieser Stellungnahmen hat der G-BA den Beschlussentwurf in § 5, Absatz 1 geändert: <ul style="list-style-type: none"> • Satz 1 und Satz 2 in beiden Varianten werden ohne inhaltliche Änderung zusammengeführt. • Die in Satz 3 der Variante A vorgenommene Konkretisierung zur operativen Versorgung einer Fraktur im Studienverlauf erachtet der G-BA als notwendig, um zu definieren, wann der primäre Endpunkt nicht erreicht ist. • Der geeignete Zeitpunkt für 	Änderung in § 5 Absatz 1: Satz 1: Der primäre Endpunkt ist die funktionelle Frakturheilung, die mit einer klinisch relevanten Reduktion der mit der Knochenheilungsstörung assoziierten funktionellen Beschwerden einhergeht. Satz 3 der Variante A und Satz 5 der Variante B wurden in
Ossatec	Allen Variante B unter Absatz (1) und den Absätzen (2) und (3) stimmen wir zu.		

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
		die Erhebung des primären Endpunktes nach Behandlungsende soll durch die unabhängige wissenschaftliche Institution festgelegt werden.	den Beschlussentwurf aufgenommen.
§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum			
DGOU/DGOOC/DGU	Sowohl unter 1) als 2) ist die Variante A zu bevorzugen. Bei den Extremitäten ist das Bein deutlich häufiger. Um einer Schiefverteilung vorzubeugen, muß vorher nach oberer und unterer Extremität stratifiziert werden.	Eine entsprechende Stratifizierung ist in Variante A bereits vorgesehen. Der Beschlussentwurf wurde zugunsten der in Variante A vorgesehenen Stratifizierung nach dem Frakturort (Arm/Bein) geändert.	Änderung in § 6 siehe unten.
DGOU/DGOOC/DGU	Die Stratifizierung nach Raucherstatus ist nicht einfach. Wo soll die Grenze gelegt werden (bei wie vielen Zigaretten pro Tag oder Packungsjahr oder per se Rauchen)? Daher meinen wir, dass hier eine post-hoc Analyse besser geeignet ist als eine Stratifizierung.	Dem Argument kann gefolgt werden. Der Beschlussentwurf wurde entsprechend geändert.	Änderung in § 6 Absatz 1, Satz 4 und Satz 5: ⁴ Die Randomisierung ist nach Frakturort (Arm/Bein) zu stratifizieren. ⁵ Subgruppenanalysen nach Raucherstatus (Raucher/Nichtraucher) und Frakturort (Arm/Bein) sind vorzusehen.
Ossatec	Dem Absatz 1 und der Variante B stimmen wir zu. Dem Absatz 2 in der Variante B stimmen wir zu. Absatz 3 stimmen wir zu.	Siehe oben.	Siehe oben.

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
§ 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität			
DGOU/DGOOC/DGU	Bei der Heimbehandlung ist sicherzustellen, dass die Anzahl der Behandlungen gespeichert werden um so annäherungsweise kontrollieren zu können, ob die Patientin/der Patient die Anwendungen tatsächlich durchgeführt hat.	Maßnahmen zur Sicherstellung der Adhärenz sind Gegenstand des Studienprotokolls. Der Gebrauchsanweisung ist zu entnehmen, dass die Behandlungsdauer kontinuierlich angezeigt wird. Diese Angabe kann bei jeder Kontrolluntersuchung erfasst werden. Ein entsprechender Hinweis wurde in die Tragenden Gründe eingefügt	Keine Änderung.
Ossatec	Allen Absätzen stimmen wir zu.	Kenntnisnahme.	Keine Änderung.

B-7 Mündliche Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, haben auf ihr Recht zur Abgabe einer mündlichen Stellungnahme verzichtet.

B-8 Würdigung der Stellungnahmen

Aufgrund der schriftlich vorgetragene Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten Beschlussinhalten wurde der Beschlussentwurf wie folgt geändert:

1. Ergänzung in § 3 Population

In Absatz 3 wird Satz 2 ergänzt: "²Hinsichtlich bereits erfolgter Behandlungen, beispielweise einer operativen Vorbehandlung oder des Tragens eines Fixateurs externe, sollen keine Einschränkungen vorgenommen werden, sofern durch die Behandlung der Zeitraum, der das Vorliegen einer Knochenheilungsstörung begründet, erhalten bleibt."

2. Änderung in § 4 Intervention und Vergleichsintervention

In Absatz 3 wurde die Variante B nicht übernommen. Satz 5 der Variante A wurde wie folgt geändert: "⁵Zur Ermittlung des Heilungsfortschrittes sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen im Abstand von maximal 6 Wochen vorzusehen."

3. Änderungen in § 5 Endpunkte

Satz 1 und Satz 2 der Varianten A und B werden ohne inhaltliche Änderung wie folgt zusammengeführt: "¹Der primäre Endpunkt ist die funktionelle Frakturheilung, die mit einer klinisch relevanten Reduktion der mit der Knochenheilungsstörung assoziierten funktionellen Beschwerden einhergeht."

Die in Satz 3 der Variante A wurde ohne Änderungen in den Beschlussentwurf übernommen. Satz 5 sowie Satz 6 der Variante B wurden ohne Änderungen in den Beschlussentwurf übernommen.

4. Änderung in § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

In Absatz 1 wurden Satz 4 und Satz 5 der Variante A mit Änderungen in den Beschlussentwurf übernommen: "⁴Die Randomisierung ist ~~sowohl nach Raucherstatus als auch~~ nach Frakturort (Arm/Bein) zu stratifizieren. ⁵Subgruppenanalysen nach Raucherstatus (Raucher/Nichtraucher) und Frakturort (Arm/Bein) sind vorzusehen."

B-9 Anhang: Stellungnahmen

B-9.1 Schriftliche Stellungnahme der Ossatec Benelux BV



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:

Pulsierende elektromagnetische Felder bei Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen

Ossatec Benelux BV supported by FAQ Consulting GmbH
24.05.2019

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir die Formulierungen der Variante B vorziehen bzw. ihnen zustimmen, da diese zum einen offener formuliert sind und Details zur genauen Studienplanung dem späteren Studienprotokoll zuordnen, zum anderen wissenschaftlich genauer formulieren.

Zu § 2 Fragestellung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Der Formulierung der wissenschaftlichen Fragestellung im § 2 wird zugestimmt.	entfällt
Zu § 3 Population	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Abschnitt (1) bis (5) einschließlich wird zugestimmt. Zu (4) Es ist sinnvoll weitere Ein- und Ausschlusskriterien zusammen mit der wissenschaftlichen Institution (Clinical Research Organisation) bei der Studienplanung festzulegen.	entfällt
Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Der Variante B unter (3) stimmen wir zu. Es ist sinnvoll die genaue Behandlungsdauer im finalen Studienplan bzw. Studienprotokoll festzulegen.	entfällt
Zu § 5 Endpunkte	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Allen Variante B unter Absatz (1) und den Absätzen (2) und (3) stimmen wir zu.	entfällt
Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung

Dem Absatz 1 und der Variante B stimmen wir zu. Dem Absatz 2 in der Variante B stimmen wir zu. Absatz 3 stimmen wir zu.	entfällt
Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Allen Absätzen stimmen wir zu.	Entfällt.

B-9.2 Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU), der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU)



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:

Pulsierende elektromagnetische Felder bei Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU), Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU)
22.05.2019

Zu § 2 Fragestellung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung Die Fragestellung ist richtig. Man sollte noch hinzufügen ob diese Behandlung VOR einer chirurgischen Revision oder auch NACH einer chirurgischen Revision durchgeführt wird.
Zu § 3 Population	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung Die Studienpopulationsbeschreibung mit Ein- und Ausschlusskriterien ist korrekt.
	Die Definitionen einer „verzögerten Knochenheilung“ und „ausgebliebener Knochenheilung“ sind hier festzulegen, da es in der Literatur zum Teil unterschiedliche Definitionen gibt, vor allem auch mit anglo-amerikanischer Literatur.
Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung Stoßwellentherapie sollte ausdrücklich nicht als Standardtherapie gewertet werden. Ansonsten stimmen wir der Intervention und Vergleichsintervention zu.
	Wir erachten die Variante A als wissenschaftlich besser. Jedoch sollen am Anfang die Kontrolluntersuchungen aller 3 Wochen stattfinden, um einen möglichen schnelleren Heilungsfortschritt tatsächlich erfassen zu können.
Zu § 5 Endpunkte	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung Auch hier bevorzugen wir die Variante A, da dies wissenschaftlich gesehen die beste Methode ist und zu klaren Aussagen führt.
	Die sekundären Endpunkte sind in Ordnung.

Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	Sowohl unter 1) als 2) ist die Variante A zu bevorzugen. Bei den Extremitäten ist das Bein deutlich häufiger. Um einer Schiefverteilung vorzubeugen, muß vorher nach oberer und unterer Extremität stratifiziert werden.
	Die Stratifizierung nach Raucherstatus ist nicht einfach. Wo soll die Grenze gelegt werden (bei wie vielen Zigaretten pro Tag oder Packungsjahr oder per se Rauchen)? Daher meinen wir, daß hier eine post-hoc Analyse besser geeignet ist als eine Stratifizierung.
Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	Bei der Heimbehandlung ist sicherzustellen, daß die Anzahl der Behandlungen gespeichert werden um so annäherungsweise kontrollieren zu können, ob die Patientin/der Patient die Anwendungen tatsächlich durchgeführt hat.

B-9.3 Schriftliche Stellungnahme der Strahlenschutzkommission (SSK)



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:

Pulsierende elektromagnetische Felder bei Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen

Strahlenschutzkommission (SSK)	
23.05.2019	
Zu § 2 Fragestellung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Stellungnahme Allgemein	Bezüglich der Anwendung elektromagnetischer Felder in den hier zu erwartenden Größenordnungen besteht im Rahmen der Anwendung in der medizinischen Heilkunde keine Notwendigkeit einer Stellungnahme der SSK.
Stellungnahme zur Röntgendiagnostik	Eine Stellungnahme zur Röntgendiagnostik (konventionelles Röntgen oder Computertomographie) kann derzeit nicht erfolgen, da kein detailliertes Studienprotokoll vorliegt. Für die Einstufung der Röntgendiagnostik im Rahmen medizinischer Studien ist das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) zuständig. Erfolgt die Anwendung der Röntgendiagnostik im Rahmen der Heilkunde und aufgrund einer rechtfertigenden Indikation, würde also ein Patient außerhalb der Studie in gleicher Art und Häufigkeit mit ionisierenden Strahlen untersucht, besteht, keine Anzeige- oder Genehmigungspflicht. Geht die Röntgendiagnostik über das in der Heilkunde übliche Maß (z.B. Leitlinien) hinaus, ist eine Anzeige beim BfS und ein Abwarten der Widerspruchsfrist erforderlich. Wir bitten Sie daher, die Notwendigkeit eines Anzeige- oder Genehmigungsverfahrens bei Vorlage des detaillierten Studienprotokolls mit dem BfS zu klären