



Zusammenfassende Dokumentation

Beratungsverfahren nach § 137e SGB V über eine Richtlinie zur Erprobung **Niedrigdosierter gepulster Ultraschall zur Behandlung von Pseudarthrosen**

Vom 19. Januar 2023

Inhalt

A	Tragende Gründe und Beschluss	3
A-1	Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V	3
A-1.1	Rechtsgrundlage	3
A-1.2	Eckpunkte der Entscheidung	3
A-1.3	Bürokratiekostenermittlung	9
A-1.4	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 Verfo ...	9
A-1.5	Verfahrensablauf	10
A-1.6	Fazit	10
A-2	Beschluss vom 19.01.2023	11
A-3	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Absatz 1 SGB V	15
A-4	Anhang	15
A-4.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens	15
A-4.2	IQWiG-Beauftragung und -Abschlussbericht	15
B	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	16
B-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen	16
B-2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens	16
B-3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	16
B-4	Übersicht	16
B-4.1	Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde	16
B-4.2	Nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen	19
B-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	19
B-6	Schriftliche Stellungnahmen	19

B-6.1	Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen	20
B-6.2	Auswertung von verfristet eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen	28
B-7	Mündliche Stellungnahmen	29
B-7.1	Teilnahme und Offenlegung von Interessenkonflikten	29
B-7.2	Wortprotokoll der Anhörung zum Stellungnahmeverfahren.....	30
B-7.3	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen.....	31
B-8	Würdigung der Stellungnahmen	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BAZ	Bundesanzeiger
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RL	Richtlinie
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V

A-1.1 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 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-1.2 Eckpunkte der Entscheidung

A-1.2.1 Hintergrund

Der G-BA hat am 16. Dezember 2021 den Antrag auf Erprobung des niedrigdosierten gepulsten Ultraschalls (NGU) zur Behandlung von Pseudarthrosen positiv beschieden. Danach weist die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative im Vergleich zur chirurgischen Intervention auf, da sich ein therapieimmanenter Vorteil der Methode aufgrund ihrer Nichtinvasivität ergibt, der sich in mehreren patientenrelevanten Endpunkten wie Vermeidung von OP-bedingter Morbidität und Verringerung von unerwünschten Ereignissen niederschlägt. Ergebnisse bzw. Ausführungen zu weiteren Endpunkten sowie zu unerwünschten Ereignissen stehen dieser Annahme, soweit in den antragsbegründenden Studien berichtet, nicht entgegen. Zusätzlich lassen die Ergebnisse der vorgelegten Studien erwarten, dass die gegenständliche Methode den chirurgischen Verfahren bezüglich des Endpunkts Frakturheilungsrate nicht unterlegen ist.

Der G-BA hat in gleicher Sitzung am 16. Dezember 2021 das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung des Niedrigdosierten gepulsten Ultraschalls zur Behandlung von Pseudarthrosen eingeleitet.

In der Folge hat sich der Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) versichert, dass keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien vorlagen, die grundsätzlich geeignet wären, derzeit oder in naher Zukunft den Nachweis des Nutzens dieser Methode zu liefern.

A-1.2.2 Zu § 1 Zielsetzung

Die in Satz 1 formulierte Zielsetzung dieser Erprobungs-Richtlinie verdeutlicht, dass die entsprechend der Vorgaben dieser Erprobungs-Richtlinie zu konzipierende Erprobungsstudie geeignet sein muss, die in § 2 konkretisierte Fragestellung zu beantworten. 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 (UWI) mit der Planung, Durchführung und Auswertung einer Studie beauftragt werden soll, die den Vorgaben dieser Erprobungs-Richtlinie entspricht.

Die UWI 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.

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 UWI.

A-1.2.3 Zu § 2 Fragestellung

Mit der hier definierten Fragestellung adressiert der G-BA die am 16. Dezember 2021 im Rahmen der Potenzialbescheidung festgestellte Erkenntnislücke. Die potenzialbegründenden Studien ließen erkennen, dass der NGU bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Pseudarthrosen nach traumatisch bedingten Frakturen ein hinreichendes Potenzial für eine Erprobung gemäß § 137e SGB V bietet, da sich ein therapieimmanenter Vorteil der Methode aufgrund ihrer Nichtinvasivität ergibt und die Studienergebnisse mit der Erwartung verbunden sind, dass die gegenständliche Methode den chirurgischen Verfahren bezüglich des Endpunkts Frakturheilungsrate nicht unterlegen ist. Das Studienziel ist es nachzuweisen, dass bei Patientinnen und Patienten mit Pseudarthrose eine Behandlung mit NGU im Vergleich zur chirurgischen Intervention eine unter Berücksichtigung der Nichtinvasivität des NGU nicht relevant geringere Frakturheilungsrate bietet (Nichtunterlegenheitsfragestellung). Mit der geplanten Erprobungsstudie soll die benötigte Erkenntnissicherheit i. S. der Zielsetzung von § 1 erreicht werden.

Die Begründungen zu den einzelnen Komponenten der Fragestellung (Population, Intervention, Vergleichsintervention, Endpunkt) sind in den nachfolgenden Kapiteln abgebildet.

A-1.2.4 Zu § 3 Population

Zu Satz 1

Die Studienpopulation baut auf der im Erprobungsantrag durch die Antragstellerin definierten Patientenpopulation auf. In die Erprobungsstudie einzuschließen sind demnach Patientinnen und Patienten, bei denen nach Frakturen Pseudarthrosen vorliegen (zeitlich definiert für einen Zeitraum von ≥ 6 Monaten seit dem Frakturdatum).

Zu Satz 2

An dieser Stelle orientiert sich der G-BA an den vom Hersteller im Antrag auf Erprobung nach § 137e Absatz 7 SGB V und von Fachgesellschaften im Einschätzungsverfahren dargelegten Ausschlussgründen. Seitens der UWI ist festzulegen, ab welcher Größe ein Frakturspalt als so groß einzuschätzen ist, dass er für eine erfolgreiche Behandlung mit der gegenständlichen Intervention nicht in Frage kommt. Des Weiteren ist festzulegen, wie lange eine bereits erfolgte Operation an der Fraktur vor Einschluss in die Studie zurückliegen muss. So soll gewährleistet werden, dass Behandlungsergebnisse sicher auf die in der Studie durchgeführten Behandlungen zurückzuführen sind und nicht von der vorangegangenen Operation beeinflusst und damit verzerrt werden.

Zu Satz 3

Bei der Studienplanung sollten weitere Ein- und Ausschlusskriterien, wie z. B. Begleiterkrankungen, Medikation oder andere Einflussfaktoren auf den Endpunkt

Frakturheilung festgelegt werden. Dabei ist darauf zu achten, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation (gemäß § 3 Satz 1) nicht gefährdet wird.

A-1.2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Zu Absatz 1

Zu Satz 1

Für das für die Prüfintervention eingesetzte Medizinprodukt muss eine Verkehrsfähigkeit vorliegen und die Studienpopulation von der Zweckbestimmung umfasst sein. Die Intervention besteht in einer täglichen Behandlung mit NGU über mehrere Monate – angewendet durch die Patientinnen und Patienten.

Zu Satz 2

Die optimale Behandlungsdauer liegt nach Angaben des antragstellenden Unternehmens bei 250 Tagen. Die angemessene Behandlungsdauer ist durch die UWI festzulegen und zu begründen.

Zu Absatz 2

Der chirurgischen Intervention werden je nach Lokalisation der Fraktur und Operationsverfahren Frakturheilungsraten zwischen 68 % und 96 % zugesprochen, wobei die Frakturheilungsrate im Durchschnitt bei 86 % liegt¹. Die Spontanheilungsraten betragen hingegen laut Angaben des Antragstellers im Antrag auf Erprobung nach § 137e Absatz 7 SGB V nur bis zu 5 %. Entsprechend wäre eine Behandlung mit einem Placebo-Gerät bzw. eine alleinige konservative Behandlung als Komparator in einer RCT unangemessen.

A-1.2.6 Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz 1

Der primäre Endpunkt ist die Frakturheilung. Damit schließt sich der G-BA den Ausführungen der Antragstellerin im Antrag auf Erprobung nach §137e Absatz 7 SGB V sowie den Erkenntnissen aus der potenzialbegründenden Evidenz an, wonach als zu erwartenden patientenrelevanter Nutzen des NGU die vollständige Wiederherstellung der Funktion des zuvor gebrochenen Knochens ist. Dazu sollte das Funktionsniveau des Körperteils mittels eines validen Instruments erfasst werden, da der Endpunkt Frakturheilung so definiert ist, dass das betroffene Körperteil funktionell wieder eingesetzt werden kann. Die allein auf bildgebende Verfahren beruhende Feststellung einer Ossifikation ist aus Sicht des G-BA nicht für den Nutznachweis geeignet, da diese nicht in jedem Fall mit einer – für die Betroffenen relevanten – funktionellen Wiederherstellung des betroffenen Körperteils korreliert (und umgekehrt).

Zu Absatz 2

Die gewählten sekundären Endpunkte ergänzen den primären Endpunkt durch weitere patientenrelevante Endpunkte und dienen zur weiteren Beurteilung möglicher Effekte, die auch die methodenimmanenten Vorteile umfassen. Der Endpunkt „Ausbreiten und Intensitätsverlauf von Schmerzen“ bezieht sich auf Schmerzen, die in Zusammenhang mit der Fraktur oder deren Behandlung auftreten. Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte wie auch die Festlegung zusätzlicher Endpunkte obliegt der UWI, die diese jeweils zu begründen hat.

¹ Gebauer D, Mayr E, Orthner E et al. Low-intensity pulsed ultrasound: effects on nonunions. Ultrasound Med Biol 2005; 31(10): 1391-1402.

Zu Absatz 3

Grundsätzlich sind, wo immer möglich, in der betreffenden Indikation validierte Instrumente zur Erhebung der Endpunkte 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.

A-1.2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Zu Absatz 1

In Absatz 1 ist geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist, da jedenfalls dieser Studientyp ein ausreichend sicheres Erkenntnisniveau für eine spätere Methodenbewertung bietet. Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden, da die Aussagekraft multizentrischer Studien im Allgemeinen höher ist 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.

Weitere Konkretisierungen des Designs, insbesondere relevante Kriterien, nach denen in der Randomisierung ggf. stratifiziert werden sollte (wie z. B. nach Knochenart, Frakturtyp, Frakturalter, Raucherstatus), sollen von der UWI vorgenommen und begründet werden.

Zu Absatz 2

Dieser Absatz regelt, dass eine ausreichend lange patientenindividuelle (Nach-) Beobachtungszeit für die Studie eingeplant werden soll, um hinreichende Informationen zu den Effekten der Intervention zu erhalten. Nach Einschätzung des G-BA ist dies jedenfalls nicht bei einer patientenindividuellen Beobachtungszeit von weniger als 12 Monaten der Fall. Aus der Literatur ergibt sich eine Zeit bis zur Frakturheilung nach OP von rund 200 Tagen¹. Unter NGU soll die Frakturheilung nach Angaben des Antragstellers nach etwa 250 Tagen abgeschlossen sein. Daraus ergibt sich die Annahme, dass die Nicht-Unterlegenheit des NGU nach einem Jahr Follow-up gezeigt werden kann.

Zu Absatz 3

Um eine mögliche Verzerrung bzw. das Ausmaß der Verzerrung auf den Effekt in beiden Gruppen abschätzen zu können, soll die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte dokumentiert werden.

Zu Absatz 4

Aufgrund der chirurgischen Intervention im Kontrollarm erscheint eine Verblindung der behandelnden Personen sowie der Patientinnen und Patienten nicht gut möglich. Um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzuordnung entstehen können, bestmöglich zu vermeiden, wäre jedenfalls eine Verblindung der Endpunkterhebenden erstrebenswert. Da dem G-BA aber auch dies aufgrund des gewählten primären Endpunkts und der Vergleichsintervention schwer umsetzbar erscheint, macht er keine verbindlichen Vorgaben zu deren Verblindung.

Als angemessene Maßnahme zur Verblindung ist wenigstens bei denjenigen Personen, die die Endpunkte auswerten, eine vollständige Verblindung zu gewährleisten, um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit entstehen können, zu vermeiden.

A-1.2.8 Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung

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.

A-1.2.9 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 UWI. Die in Absatz 1 aufgeführten Auftragsinhalte gelten sowohl für die durch Hersteller oder Unternehmen als auch durch den G-BA beauftragte wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung. Nur bei Vorliegen eines den Anforderungen dieses Absatzes genügenden Vertrages mit der UWI 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 Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie wird vom G-BA nicht von Amts wegen vorgenommen.

In Buchstabe b) wird die UWI verpflichtet, die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie gegenüber dem G-BA 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 der Erprobungs-Richtlinie 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 G-BA ist hierüber zu informieren. Zu den akkreditierten Registern zählen derzeit insbesondere das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) und das [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov); eine vollständige Übersicht findet sich auf der Homepage der WHO (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/data-providers>). Durch die Registrierung wird der weltweite Überblick über laufende Studien unterstützt, der für die Transparenz der Studiendurchführung und auch für den G-BA insbesondere bei Methodenbewertungen wichtig ist.

Nach Buchstabe e) ist vorgesehen, dass Abweichungen von den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie im Laufe der Erprobung durch die UWI dem G-BA mitzuteilen sind.

Nach den Buchstaben f) und g) ist die UWI verpflichtet, die Leistungserbringer auszuwählen, die angemessene Aufwandsentschädigung festzusetzen und an diese auszuzahlen sowie die Studie auszuwerten.

Nach Buchstabe h) ist nach Abschluss der Studie der Studienbericht zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den G-BA 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 G-BA die Möglichkeit einzuräumen, auf eigene Kosten Datenauswertungen bei der UWI durchführen zu lassen. Die Datenhoheit verbleibt bei den durch Unternehmen und Hersteller durchgeführten Erprobungen grundsätzlich bei diesen Sponsoren. Da jedoch gesichert sein muss, dass die Bewertung der Studie durch den G-BA 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 G-BA 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 G-BA geht davon aus, dass die Studienergebnisse zeitnah nach der Übermittlung des Studienberichts an den G-BA zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift eingereicht werden.

Zu Absatz 2

Absatz 2 legt erweiterte Verpflichtungen für die UWI fest, die gelten, wenn die Beauftragung der UWI durch den G-BA erfolgt:

Die UWI hat über die vereinbarten Meilensteine dem G-BA gegenüber Bericht zu erstatten. Über Absatz 1 Buchstabe j) hinausgehend, hat der G-BA im Auftrag mit der UWI festzulegen, dass diese die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht. Sie hat dem G-BA 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 zusammenzuarbeiten und dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen hat. Die Verpflichtung ist ebenso im Vertrag mit der UWI 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 G-BA sicherzustellen, dass die Vorgaben nach § 137e Absatz 2 Satz 2 SGB V beachtet werden. Dem G-BA ist daher nach Absatz 3 Satz 2 das Studienkonzept und eine Erklärung, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist, vor Beauftragung einer UWI 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 G-BA 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 vorlegenden Unternehmen oder Hersteller mitgeteilt, das beziehungsweise der daraufhin die verbesserten Unterlagen erneut zur Prüfung einreichen kann.

A-1.2.10 Würdigung der Stellungnahmen

Der G-BA hat die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ausgewertet. Eine detaillierte Darstellung der Würdigung der Stellungnahmen zur Erprobungs-Richtlinie ist in der Zusammenfassenden Dokumentation unter Abschnitt B-8 dokumentiert.

A-1.3 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-1.4 Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerFO

Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahlen zu verstehen [auf Basis der oben aufgeführten Überlegungen zum Studiendesign und unter Annahme einer Rekrutierungszeit von 2 Jahren].

Für die Fallzahlplanung wird im Folgenden angenommen, dass nach NGU die Frakturheilungsrate im Vergleich zur Operation maximal um 25 Prozentpunkte geringer sein darf. Diese Schwelle dient zunächst der Skizzierung der benötigten Fallzahl. In der Planung einer Erprobungsstudie ist eine gewählte Schwelle näher zu begründen.

Es wird zudem angenommen, dass die Frakturheilungsrate für die chirurgische Intervention im Mittel ca. 86%¹ und für den NGU im Mittel ca. 75 % beträgt. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass eine Spontanheilung nahezu ausgeschlossen ist und laut AS bei höchstens 5 % liegt.

Unter den dargestellten inhaltlichen Annahmen und den üblichen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau 2,5 % einseitig, Power 90 %) ergibt sich schließlich rechnerisch eine Fallzahl von ca. 350 Patientinnen und Patienten, die in die Studie aufzunehmen sind. Damit liegt die Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie.

Eine exakte Fallzahlkalkulation muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.

Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier ca. 350 Studienteilnehmende) und normalem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5500 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von etwa 1,9 Millionen € berechnen.

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 €

Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.

A-1.5 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
16.12.2021	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
25.05.2022	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)
02.06.2022		Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger
22.09.2022	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
24.11.2022	UA MB	Mündliche Anhörung und Würdigung der Stellungnahmen
12.01.2023	UA MB	Beratung der Beschlussempfehlung
19.01.2023	Plenum	Abschließende Beratung und Beschlussfassung

A-1.6 Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung des Niedrigdosierten gepulsten Ultraschalls zur Behandlung von Pseudarthrosen.

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V:

Niedrigdosierter gepulster Ultraschall bei Pseudarthrosen

Vom 19. Januar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2023 die folgende Erprobungs-Richtlinie beschlossen.

I. Die Richtlinie wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung des Niedrigdosierten gepulsten Ultraschalls zur Behandlung von Pseudarthrosen (Erprobungs-Richtlinie Niedrigdosierter gepulster Ultraschall bei Pseudarthrosen)

§ 1 Zielsetzung

¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens des niedrigdosierten gepulsten Ultraschalls (NGU) durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 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 für die Beantwortung dieser Frage in ihrer Konkretisierung nach § 2 notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. ³Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

§ 2 Fragestellung

¹Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit Pseudarthrose eine Behandlung mit NGU im Vergleich zur chirurgischen Intervention bezüglich des Endpunkts Frakturheilungsrate nicht unterlegen ist.

§ 3 Population

¹In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten, bei denen nach Frakturen Pseudarthrosen vorliegen (zeitlich definiert für einen Zeitraum von ≥ 6 Monaten seit dem Frakturdatum).

²Auszuschließen sind Patientinnen und Patienten mit

- instabilen Frakturen oder
- einem Frakturspalt, der für eine erfolgreiche Behandlung mit der Prüfintervention zu groß ist, oder
- einer so kurz zurückliegenden Operation an der Fraktur, dass die Behandlungsergebnisse nicht sicher auf die in der Studie durchgeführten Behandlungen zurückzuführen wären.

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

§ 4 Intervention und Vergleichsintervention

- (1) ¹Die Prüfindervention besteht in einer täglichen Behandlung mit NGU über mehrere Monate. ²Die angemessene Behandlungsdauer ist durch die UWI festzulegen und zu begründen.
- (2) ¹Die Vergleichsintervention ist die leitliniengerechte chirurgische Intervention. Das jeweils anzuwendende Operationsverfahren (z. B. Anfrischung der Frakturrenden, Plattenosteosynthese, Marknagelosteosynthese, Fixateur externe, ggf. mit autologer Spongiosatransplantation) richtet sich nach der individuellen Situation.

§ 5 Endpunkte

- (1) ¹Primärer Endpunkt ist die Frakturheilung. Diese ist so definiert, dass das betroffene Körperteil funktionell wieder eingesetzt werden kann. ²Die genaue Operationalisierung des Endpunkts ist im Rahmen der konkreten Studienplanung festzulegen.
- (2) ¹Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:
 - Zeit bis zur Frakturheilung,
 - Vermeidung von Re-Operationen bzw. Re-Osteosynthesen und (Re) Hospitalisierungen,
 - Aktivitäten des täglichen Lebens,
 - Auftreten von Refrakturen,
 - Auftreten und Intensitätsverlauf von Schmerzen,
 - weitere mit der Pseudarthrose assoziierte funktionelle Beschwerden,
 - die gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu messen) sowie
 - weitere unerwünschte Ereignisse (UEs), insbesondere interventionsbedingte Infektionen und Wundheilungsstörungen.

Die Operationalisierung der Endpunkte sowie die Erhebung und die Operationalisierung weiterer Endpunkte sind jeweils zu begründen.

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

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

- (1) Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen. Eine stratifizierte Randomisierung ist in Erwägung zu ziehen.
- (2) Die patientenindividuelle (Nach-)Beobachtungszeit soll mindestens 12 Monate ab Beginn der Therapie betragen.
- (3) Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Fraktur oder Pseudarthrose (bspw. Physiotherapie) oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sind zu dokumentieren.
- (4) Die Personen, die die Endpunkte auswerten, sind gegen die Gruppenzugehörigkeit zu verblinden.

§ 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung

Es ist in jedem Studienzentrum sicherzustellen, dass die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen, anerkannten, nach ethischen

und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.

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

- (1) Im Auftrag an die UWI 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 Erprobungs-Richtlinie 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 Erprobungs-Richtlinie,
 - 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 UWI in diesem Fall zu verpflichten, an den G-BA zu festgelegten Meilensteinen Bericht zu erstatten. ²Außerdem ist die UWI 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 UWI 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.

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

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

A-3 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Absatz 1 SGB V

Die Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Absatz 1 SGB V wird nach Beschlussfassung veranlasst. Nach Vorliegen des Prüfergebnisses ist dieses unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/256/> abrufbar.

A-4 Anhang

A-4.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

A-4.1.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger

Die Bundesanzeiger-Veröffentlichung zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation ist unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/256/> abrufbar.

A-4.1.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen

Der Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation ist unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/256/> abrufbar.

A-4.1.3 Eingegangene Einschätzungen

Die eingegangenen Einschätzungen sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation ist unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/256/> abrufbar.

A-4.2 IQWiG-Beauftragung und -Abschlussbericht

Der Abschlussbericht des IQWiG zum Niedrigdosierten gepulsten Ultraschall zur Behandlung von Pseudarthrosen (Auftrag E21-07, Version 1.0, Stand: 17.03.2022) ist abrufbar unter www.iqwig.de.

Der Abschlussbericht des IQWiG wurde am 17. März 2022 veröffentlicht. Er wird vom G-BA als eine Grundlage für die weiteren Beratungen unter Anwendung der Vorgaben der Verfo genutzt.

B Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 22. September 2022 den in Kapitel B-4.1 aufgeführten Institutionen/Organisationen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme für dieses Beschlussvorhaben erteilt.

Folgenden Organisationen ist Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu geben:

- Bundesärztekammer gemäß §91 Absatz 5 SGB V,
- Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V.

Der UA MB hat folgende weitere Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Einschlägigkeit der in Kapitel B-4.1 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V (Sitzung am 25. Mai 2022)
- Betroffenheit der in Kapitel B-4.1 genannten Medizinproduktehersteller (Sitzung am 25. Mai 2022).

B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 22.09.2022 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen (s. Kapitel B-5) wurden den Stellungnahmeberechtigten am 22.09.2022 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von vier 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.

B-4 Übersicht

B-4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde

In der nachfolgenden Tabelle sind die Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme gegeben wurde, aufgelistet und sofern eine solche abgegeben wurde, wurde dies unter Angabe des Eingangsdatums vermerkt.

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesärztekammer (BÄK)	20.10.2022	Verzicht
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften		
vom G-BA bestimmt		
DGf Allgemein- & Familienmedizin (DEGAM)		
DGf Allgemein- & Viszeralchirurgie (DGAV)		
DGf Chirurgie (DGCH)		
Dt. Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM)		
DGf Orthopädie & Orthopädische Chirurgie (DGOOC)		
DGf Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU)		
Dachverband Osteologie (DVO), assoziiert		
DGf Osteologie (DGO)		
DGf Physikalische und Rehabilitative Medizin (DGPRM)		
DGd Plastischen, Rekonstruktiven & Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)	13.10.2022	TN Anhörung
Dt. Röntgengesellschaft (DRG)		
Dt. Schmerzgesellschaft		
DGf Ultraschall in der Medizin (DEGUM)		
DGf Unfallchirurgie (DGU)		
von AWMF bestimmt		
Einschlägige, nicht in AWMF organisierte Fachgesellschaften		
Dachverband Osteologie e.V. (DVO) Dachverband der deutschsprachigen wiss. Gesellschaften für Osteologie		
Deutsche Gesellschaft für Physiotherapiewissenschaft e.V. (DGPTW)		
Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V. (DGS)		

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland)		
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 Bundesverband der Epithetiker e.V. (dbve)		
Verband CPM Therapie e.V.		
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)		
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)		
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)		
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)		
Zentralvereinigung medizintechnischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)		
Betroffene Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Bioventus Germany GmbH	12.10.2022	TN Anhörung

B-4.2 Nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen

Es wurden unaufgefordert keine Positionierungen abgegeben.

B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Die Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation ist unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/256/> abrufbar.

B-6 Schriftliche Stellungnahmen

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation abgebildet, die unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/256/> abrufbar ist.

B-6.1 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen

Im Folgenden finden Sie die Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen, der stellungnahmeberechtigten Organisationen / Institutionen. Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind in der Anlage zu dieser Zusammenfassenden Dokumentation abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation ist unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/256/> abrufbar. In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

A. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
B.	Zu § 1 Zielsetzung				
1.	Bioventus Germany GmbH	Kein Änderungsvorschlag		Kenntnisnahme	Keine Änderung
2.	DGPRÄC	Die Verfolgung dieses Behandlungsansatzes in Form der vorgelegten Erprobungsstudie ist zu unterstützen.	Die NGU-Behandlung ist bereits lange zur Behandlung von verzögerter Frakturheilung und Pseudarthrosen in Anwendung. Die bisherige Literatur zeigt vielversprechende Ergebnisse. Eine solche Erprobungsstudie ist daher zum jetzigen Zeitpunkt notwendig.	Kenntnisnahme	Keine Änderung
C.	Zu § 2 Fragestellung				
3.	Bioventus Germany GmbH	Kein Änderungsvorschlag		Kenntnisnahme	Keine Änderung
4.	DGPRÄC	Sinnvoll gewählt und klar formuliert	Im ersten Schritt ist die Fragestellung so sehr gut gewählt. Ob im Anschluss eine Studie zu der in der Klinik des Weiteren bestehenden Frage einer frühen Unterstützung einer zu erwartenden verzögerten Frakturheilung (z.B. bei schwerem Weichteiltrauma) ergänzt	Kenntnisnahme	Keine Änderung

A. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			werden soll, kann von den Ergebnissen abhängig gemacht werden.		
D.	Zu § 3 Population				
5.	Bioventus Germany GmbH	Stellungnahme zu § 3 Satz 2, Spiegelstrich 2	Wir weisen erneut darauf hin, dass für eine erfolgreiche Behandlung mit der Prüfintervention der Pseudarthrosenspalt nicht > 10 mm sein sollte.	Kenntnisnahme. In § 3 Absatz 2 ist geregelt, dass seitens der unabhängigen wissenschaftlichen Institution (UWI) festzulegen ist, ab welcher Größe ein Frakturspalt als so groß einzuschätzen ist, dass er für eine erfolgreiche Behandlung mit der gegenständlichen Intervention nicht in Frage kommt.	Keine Änderung
6.	Bioventus Germany GmbH	Änderungsvorschlag/Hinzufügen von folgendem Spiegelstrich zu § 3 Satz 2, - Pseudarthrosen, die älter als 24 Monate sind.	Wir bitten als Ausschlusskriterium aufzunehmen - Pseudarthrosen, die älter als 24 Monate sind. Begründung: Ein Vergleich des Therapieerfolges bei der Behandlung von Pseudarthrosen, die beispielsweise zum einen 6 Monate und zum anderen 10 Jahre alt sind, würde die Ergebnisse verzerren. Die Aussichten, eine sehr alte Pseudarthrose zur Ausheilung zu bringen - unabhängig von der angewandten Methode chirurgisch/NGU - sind deutlich geringer.	Kenntnisnahme. In § 3 Absatz 3 ist geregelt, dass die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Komorbiditäten oder andere Einflussfaktoren auf den Endpunkt Frakturheilung) von der UWI berücksichtigt werden und diese so festzulegen sind, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Satz 1 ermöglicht wird.	Keine Änderung

A. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
7.	DGPRÄC	Definition der betroffenen Knochen fehlt.	Es müsste genauer definiert werden, welche Knochen untersucht werden sollen. Nur lange Röhrenknochen? Nur lasttragende Knochen der unteren Extremität, oder auch obere Extremität inklusive Hand? Beispielsweise existiert viel Literatur auch zum Kahnbein.	Kenntnisnahme. In § 6 Absatz 1 ist geregelt, dass weitere Konkretisierungen des Designs, insbesondere relevante Kriterien, nach denen in der Randomisierung ggf. stratifiziert werden sollte (wie z. B. nach <u>Knochenart</u> , Frakturtyp, Frakturalter, Raucherstatus), von der UWI vorgenommen und begründet werden sollen.	Keine Änderung
E.	Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention				
8.	Bioventus Germany GmbH	Wir bitten um eine Änderung des § 4 Abs. 1 wie folgt: Die Prüfintervention besteht in einer täglichen Behandlung (validierbar z. B. mit einem Compliance Kalender) mit NGU über mehrere Monate. 2Die angemessene Behandlungsdauer ist durch die UWI festzulegen und zu begründen.	Es ist aus unserer Sicht zwingend erforderlich, dass im Rahmen der Erprobungsrichtlinie die tägliche Anwendung mit NGU validiert werden kann. Eine unregelmäßige Anwendung führt zu erheblichen Abweichungen beim Studienergebnis.	Es ist grundsätzlich wichtig, auf eine hohe Compliance (Adhärenz) in Studien hinzuwirken. § 7 und § 8 regeln unter anderem, dass die Studie gemäß den GCP-Standards durchzuführen ist. Diese sehen auch Maßnahmen zur Förderung und Dokumentation der Compliance (Adhärenz) vor. Daher ist eine gesonderte Regelung zur Compliance (Adhärenz) nicht erforderlich.	Keine Änderung
9.	DGPRÄC	Dauer der Intervention	Eine Präzisierung der Dauer „über mehrere Monate“ wäre wünschenswert. Es existieren unterschiedliche Modi (meines Wissens nach 90 und 120 Tagen), sodass die	Die optimale Behandlungsdauer liegt nach Angaben des antragstellenden Unternehmens bei 250 Tagen. Die angemessene	Keine Änderung

A. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			jeweilige Indikation hier genannt werden müsste.	Behandlungsdauer ist durch die UWI festzulegen und zu begründen (siehe §4 Absatz 1).	
F.	Zu § 5 Endpunkte				
10.	Bioventus Germany GmbH	Wir bitten um Änderung des Abs. 3 wie folgt: Sofern vorhanden und anwendbar, sind für alle Endpunkte in beiden Gruppen dieselben validierten Erhebungsinstrumente zu verwenden.	Um die Ergebnisse beider Gruppen vergleichen zu können, müssen zwingend für beide Gruppen dieselben validierten Erhebungsinstrumente verwendet werden.	Die Vorgaben in § 5 Absatz 2 und 3 beziehen sich sowohl auf die Intervention- als auch auf die Kontrollgruppe.	Keine Änderung
11.	DGPRÄC	Sekundäre Endpunkte	Hier wäre eine Erhebung der Patientencompliance und tatsächlichen Durchführungsrealität in der Anwendung wichtig. Ein durch fehlende/unvollständige Anwendung verursachtes Ausbleiben einer Heilung würde die Ergebnisse verzerren.	Siehe Zeile 8	Keine Änderung
G.	Zu § 6 Studientyp und Behandlungszeitraum				
12.	Bioventus Germany GmbH	Änderungsvorschlag zu § 6 Abs. 1 Satz 2: Die Randomisierung soll in matched-pairs erfolgen.	Stratifizierte Randomisierung ist wie folgt definiert: „Die Studienteilnehmer werden zuerst anhand von wichtigen Eigenschaften in Untergruppen aufgeteilt. Erst danach werden die Teilnehmer jeder Untergruppe per Zufall den Studiengruppen zugeordnet.“	Kenntnisnahme. In § 6 ist geregelt, dass eine Stratifizierung auch nach Knochenart, erfolgen kann (siehe Zeile 7). Der G-BA berücksichtigt im Rahmen der Vergabe, dass ein tragfähiges Konzept einer UWI eine zielführende Berücksichtigung	Keine Änderung

A. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschluss- entwurf
			<p>Das Anwenden nur einer wie oben definierten stratifizierten Randomisierung erscheint uns für die geplante Studie als nicht hinreichend, da es z.B. bei ihrer Anwendung entsprechend der Definition zu einem möglichen Vergleich von einer Humerus-Pseudarthrose mit einer Tibia-Pseudarthrose kommen könnte. Dies würde sicher zu Verzerrungen des Ergebnisses führen.</p> <p>Deswegen empfehlen wir die Verwendung einer matched-pair-Analyse.</p> <p>Weiter sollten in die matched-pair-Analyse aufgenommen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • (Primäre/sekundäre) Fixationsmethode, d.h. IM-Nagel versus Plattenosteosynthese versus Fixateur Externe • Grad und Ausmaß der primären Weichteilverletzung, z.B. offene versus geschlossene Verletzung • Frakturtyp, d.h. einfacher Frakturlinienverlauf mit Zwei-/Dreifragmentfraktur versus Trümmerfraktur • Patientenbezogene Faktoren wie bestehende Grunderkrankungen, Nikotin-/Alkoholmissbrauch, medikamentöse Behandlung, z.B. Cortison, Biologica etc. 	<p>relevanter Einflussgrößen auf die Frakturheilung beinhaltet.</p>	

A. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschluss- entwurf
13.	DGPRÄC	Stratifizierung Zentren	Stratifiziertes Design wäre gewünscht. Wie werden die teilnehmenden Zentren ausgesucht und ausgewählt?	<p><u>Zur Stratifizierung</u></p> <p>Im § 6 ist vorgesehen, dass weitere Konkretisierungen des Designs, insbesondere relevante Kriterien, nach denen in der Randomisierung ggf. stratifiziert werden sollte (wie z. B. nach Knochenart, Frakturtyp, Frakturalter, Raucherstatus) von der UWI vorgenommen und begründet werden soll (siehe Zeilen 6 und 7).</p> <p><u>Zur Auswahl der Studienzentren</u></p> <p>Nachdem der G-BA in einer Erprobungs-Richtlinie die Eckpunkte für die geplante Studie festgelegt hat, ist eine UWI mit der Organisation und Durchführung der Studie zu beauftragen. Die beauftragte UWI wählt die Studienzentren aus: Dabei muss es sich um nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser beziehungsweise um an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte handeln.</p>	Keine Änderung
H. Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung					

A. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
14.	Bioventus Germany GmbH	Kein Änderungsvorschlag		Kenntnisnahme	
15.	DGPRÄC	Ethikantrag	Ich habe keinen Hinweis zur Stellung der Ethikanträge der jeweiligen Zentren bei ihren Landesärztekammern gefunden. Dies müsste noch ergänzt werden.	Dieser Aspekt wird in § 8 Absatz 1 Buchstabe d abgebildet: „Im Auftrag an die UWI ist diese – unabhängig davon, ob die Erprobung durch den G-BA oder Hersteller oder Unternehmen durchgeführt wird – insbesondere zu verpflichten, [...] zur Durchführung der Erprobung nach den Anforderungen der Richtlinie und nach Maßgabe des Auftrags, einschließlich der datenschutzkonformen Erhebung, Speicherung und Nutzung der Daten und <u>der Einholung von erforderlichen Genehmigungen</u> , [...].“	Keine Änderung
I.	Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung				
16.	Bioventus Germany GmbH	Kein Änderungsvorschlag		Kenntnisnahme	Keine Änderung
17.	DGPRÄC	Datensammlung, Datenschutz	Die Art der Anonymisierung, der Datensammlung, des Datentransfers der Zentren und Datenspeicherung in Abstimmung mit den entsprechenden	Kenntnisnahme, siehe § 8 Absatz 1 Buchstabe d: „Im Auftrag an die UWI ist diese – unabhängig davon, ob die Erprobung durch den G-BA oder	Keine Änderung

A. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschluss- entwurf
			Datenschutzbehörden ist nicht erwähnt, jedoch von höchster Wichtigkeit.	Hersteller oder Unternehmen durchgeführt wird – insbesondere zu verpflichten, [...] zur Durchführung der Erprobung nach den Anforderungen der Richtlinie und nach Maßgabe des Auftrags, <u>einschließlich der datenschutzkonformen Erhebung, Speicherung und Nutzung der Daten</u> und der Einholung von erforderlichen Genehmigungen, [...].“	

B-6.2 Auswertung von verfristet eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen

Es sind keine Stellungnahmen verfristet eingegangen.

B-7 Mündliche Stellungnahmen

B-7.1 Teilnahme und Offenlegung von Interessenkonflikten

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 24. November 2022 eingeladen.

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

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 24. November 2022 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/Titel/Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
Bioventus Germany GmbH	Stefan Brodmeier	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Sina Gerdes-Walter	nein	ja	ja	nein	nein	nein
DGd Plastischen, Rekonstruktiven & Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)	Dr. Victoria Struckmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Frage 1: Anstellungsverhältnisse

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

Frage 2: Beratungsverhältnisse

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

Frage 3: Honorare

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

Frage 4: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile

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

B-7.2 Wortprotokoll der Anhörung zum Stellungnahmeverfahren

Das Wortprotokoll der Anhörung am 24. November 2022 ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation ist unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/256/> abrufbar.

B-7.3 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen

Die mündlichen Stellungnahmen enthalten keine neuen Hinweise oder Vorschläge, die nicht bereits Gegenstand der schriftlichen Stellungnahmen waren. Somit ergibt sich auch aus den mündlichen Stellungnahmen für den Beschlussentwurf kein Änderungsbedarf.

B-8 Würdigung der Stellungnahmen

Aufgrund der vorgetragenen Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten Beschlussinhalten ergibt sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im Beschlussentwurf.