

IQWiG-Berichte – Nr. 550

Transkorneale Elektrostimulation bei Retinopathia Pigmentosa

Potenzialbewertung

Auftrag: E14-07
Version: 1.0
Stand: 29.08.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Transkorneale Elektrostimulation bei Retinopathia Pigmentosa

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

03.07.2014

Interne Auftragsnummer:

E14-07

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8 (KölnTurm)

50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An der Potenzialbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Sebastian Grümer
- Dorothea Gechter
- Ulrich Grouven
- Charlotte Guddat
- Julia Kreis
- Stefan Sauerland
- Fülöp Scheibler

Schlagwörter: Elektrostimulation, Retinitis Pigmentosa, Potenzialbewertung

Keywords: Electric Stimulation Therapy, Retinitis Pigmentosa, Assessment of Potential

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Kurzfassung	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Bewertung der Antragsunterlagen	2
2.1 Fragestellung	2
2.1.1 Darlegung des Antragstellers	2
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	4
2.2 Bibliografische Literaturrecherche	6
2.2.1 Darlegung des Antragstellers	6
2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	6
2.3 Suche in Studienregistern	7
2.3.1 Darlegung des Antragstellers	7
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	7
2.4 Studienliste	7
2.4.1 Darlegung des Antragstellers	7
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	9
2.5 Bisherige Ergebnisse der Studien	15
2.5.1 Darlegung des Antragstellers	15
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	15
2.6 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials	18
2.6.1 Darlegung des Antragstellers	18
2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	18
2.7 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zum Potenzial der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien	18
2.7.1 Darlegung des Antragstellers	18
2.7.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	19
2.8 Weitere übergreifende Kommentare	20
3 Potenzialbewertung	21
4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie	22

4.1	Darlegung des Antragstellers	22
4.2	Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie	24
5	Erfolgsaussichten einer Erprobung	29
6	Literatur	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die vom Antragsteller eingereichten Studien beziehungsweise Publikationen.....	10
Tabelle 2: Fallzahlplanung zu einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ und einer Power von $1-\beta = 80\%$	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMD	altersbedingte Makuladegeneration
AS	Antragsteller
DTL	Dawson-Trick-Litzkow
ERG	Elektroretinogramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	good clinical practice
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RP	Retinopathia Pigmentosa
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
TES	transkorneale Elektrostimulation
VFQ-25	Visual Functioning Questionnaire 25

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode der transkornealen Elektrostimulation (TES) gemäß § 137e SGB V beauftragt. Der Antrag wurde dem IQWiG am 03.07.2014 übermittelt.

Die TES dient laut Antragsteller (AS) dazu, bei Patienten mit Retinopathia Pigmentosa (RP) durch die elektrische Reizung der Netzhaut den Untergang der Sinneszellen zu verlangsamen und somit die Sehleistung der Patienten länger zu erhalten.

Für die Bewertung standen 15 Publikationen (inklusive Registereinträge, Vortragspräsentationen und Manuskripte) zur Verfügung. 6 Publikationen berichteten präklinische Tierstudien und gingen nicht in die Bewertung ein. Bei 5 Publikationen stimmten Studienpopulation, Behandlungsmethode oder beides nicht mit der Fragestellung des Antrags überein. 4 Publikationen (zu 2 RCTs) wurden für die Bewertung des Potenzials herangezogen.

Zum Endpunkt Gesichtsfeld lagen Ergebnisse aus 2 RCTs vor. In einer der Studien konnte ein signifikanter Effekt zugunsten der TES gezeigt werden. Keine statistische Signifikanz ergab sich in beiden Studien für den Endpunkt Visus. Zum Endpunkt Farbwahrnehmung zeigten sich in einem RCT potenziell ungünstige Effekte. Zu den Endpunkten Kontrastwahrnehmung, Dunkeladaptation und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Daten vor. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden in den beiden RCTs nicht beobachtet.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen ein Potenzial für einen patientenrelevanten Nutzen für die TES bei Patienten mit RP ableiten, welches insbesondere auf den vorhandenen Erkenntnissen zum Endpunkt Gesichtsfeld beruht.

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich.

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode transkorneale Elektrostimulation (TES) bei Retinopathia Pigmentosa (RP) gemäß § 137e SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis des Antrags, der dem IQWiG am 03.07.2014 übermittelt wurde. Nach Eingang des Antrags forderte der G-BA Unterlagen des Antragstellers (AS) nach. Diese wurden dem IQWiG am 28.07.2014 übermittelt. Der Bewertung des Potenzials liegen Informationen aus dem Antrag einschließlich der nachgeforderten Unterlagen zugrunde. Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die Potenzialbewertung erfolgte unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung des G-BA [1]. Weitere Informationen zur Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die Potenzialbewertung gliedert sich in 6 Kapitel. Angelehnt an die Struktur der Antragsunterlagen werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.7 jeweils zunächst die Angaben des AS zusammenfassend dargestellt, diese Angaben aus Sicht des Instituts kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Potenzialbewertung dargestellt. In Abschnitt 2.8 werden übergreifende Kommentare zum Antrag aus Sicht des Instituts dargelegt. Kapitel 3 enthält die Schlussfolgerung des Instituts hinsichtlich des Vorliegens eines Potenzials. In Kapitel 4 werden die Eckpunkte einer Erprobungsstudie und in Kapitel 5 die Erfolgsaussichten einer Erprobung adressiert.

Bei Verweisen, die sich auf den Antrag beziehen, ist zusätzlich der betroffene Abschnitt des Antrags (I bis V) angegeben. Verweise ohne Angabe eines Abschnitts I bis V beziehen sich auf die vorliegende Potenzialbewertung.

2 Bewertung der Antragsunterlagen

2.1 Fragestellung

2.1.1 Darlegung des Antragstellers

Die Angaben des AS zur Fragestellung sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Der Antrag bezieht sich auf die Behandlungsmethode der TES bei Patienten mit RP. Die Methode dient laut AS dazu, „die Sehleistung der erkrankten Patienten“ durch eine Verlangsamung der Progression bestmöglich zu erhalten (Abschnitt II.1.1). Hierfür werden bei der TES gemäß AS elektrische Impulse mittels Elektroden über die Hornhaut des Auges an die Netzhaut geleitet. Die elektrische Reizung der Netzhaut kann laut AS helfen, „den Untergang der Sinneszellen zu verlangsamen“ (Abschnitt II.1.1).

Indikation / Anwendungsgebiet

Der AS benennt als Indikation beziehungsweise Anwendungsgebiet der TES die Degeneration von Photorezeptoren bei Patienten mit RP (ICD-10 H35.5). RP ist eine „durch Vererbung oder spontane Mutation entstehende Netzhautdegeneration, bei der die Photorezeptoren zerstört werden“ (Abschnitt II.4).

Als Symptome der RP beschreibt der AS in Abschnitt II.4:

- Nachtblindheit
- schlechte Anpassung der Augen auf sich ändernde Lichtbedingungen
- Blendempfindlichkeit
- Einschränkung des Gesichtsfelds (beginnend in der Peripherie, das zentrale Gesichtsfeld bleibt länger erhalten)
- Störung des Kontrastsehens
- Störung des Farbsehens
- Verlust der Sehschärfe (Visus)

Die Diagnostik der RP erfolgt laut AS mittels Elektroretinogramm (ERG), Sehtests, Genanalyse, Untersuchung des Gesichtsfelds, Beurteilung des Augenhintergrunds (Pigmentveränderung) und gegebenenfalls einer Autofluoreszenzuntersuchung (Abschnitt II.4).

Gemäß AS tritt RP meistens im Jugendalter oder in mittleren Lebensjahren auf, verläuft stetig progredient und führt in den meisten Fällen zur Erblindung der Patienten im gesetzlichen Sinne (Abschnitt II.2). Der AS führt aus, dass sich der gesamte Prozess zunehmender Sehbehinderung bis zur völligen Erblindung meistens über mehrere Jahrzehnte erstreckt (Abschnitt II.4). RP ist den Angaben des AS zu Folge mit einer Erkrankungshäufigkeit von 1:4000 zwar die häufigste Form aller erblichen, nicht entzündlichen Netzhauterkrankungen

(Abschnitt II.4), fällt aber laut AS damit unter den Status einer „seltenen Erkrankung“ gemäß der „einschlägigen EU-Verordnung“ (Abschnitt II.2). Aufgrund des schleppenden Verlaufs der Krankheit beschreibt der AS, dass die Dunkelziffer auch höher liegen kann. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Einschließlich syndromaler Formen der RP, bei denen neben der Netzhaut auch weitere Organe Krankheitssymptome aufweisen, rechnet der AS mit bis zu 40 000 Patienten mit RP in Deutschland (Abschnitt II.4).

Ausgehend von dieser Gesamtpatientenzahl schätzt der AS „die Größe der Zielpopulation für eine erfolgreiche TES“ für Deutschland auf etwa 7500 Patienten (Abschnitt II.4) und beschreibt, dass die Methode geeignet ist für Patienten mit einer „frühen und mittleren“ RP (Abschnitt IV.1.1a) und Patienten, „die noch ein Restsehvermögen besitzen“ (Abschnitt II.5). Insgesamt weist der AS darauf hin, dass „Krankheitsdauer, individueller Krankheitsfortschritt, Möglichkeit von Alternativtherapien und auch die Fähigkeit des Patienten zur erfolgreichen Absolvierung eines Schulungsprogramms“ maßgeblich für die Auswahl der Patienten sind und diese durch einen ausgewiesenen Facharzt erfolgt (Abschnitt II.4).

Intervention

Aus dem Antrag geht hervor, dass das antragsrelevante Medizinprodukt zur Anwendung der Methode TES verwendet wird. Bei dieser Methode werden laut AS „über feine fadenähnliche Elektroden schwache elektrische Impulse über die Hornhaut des Auges an die Netzhaut“ geleitet (Abschnitt II.1). Die Elektrode „besteht aus zwei feinen Fäden, die unterhalb der Pupille auf die Augenoberfläche gelegt werden“ (Abschnitt II.3a). Gemäß AS bewirkt die TES die Freisetzung neuroprotektiver endogener Wachstumsfaktoren an der Netzhaut, die einen „zellerhaltenden Effekt auf die absterbenden Netzhautzellen“ haben (Abschnitt II.1). Neben den Elektroden besteht das im Antrag beschriebene Medizinprodukt aus einer brillenähnlichen Haltevorrichtung, in welche die Elektroden gesetzt werden, und aus einem Stimulationsgerät, über das die Stimulation gesteuert wird. Gemäß den Angaben des AS folgt die TES einer risikoadjustierten Therapieführung (Abschnitt II.1). Unter diesem Begriff beschreibt der AS, dass der Augenarzt für jeden Patienten individuell die Stärke der elektrischen Reizung ermittelt und die Stimulationsstärke festlegt (Abschnitt II.1). Die Stimulationsparameter werden auf das Stimulationsgerät übertragen und ermöglichen es so, das Auge des Patienten „über die festgelegte Zeit mit der vorgegebenen Stärke elektrisch“ zu stimulieren (Abschnitt II.1). Die Stimulation selber kann den Ausführungen des AS folgend unter Aufsicht eines Facharztes, einer qualifizierten Pflegekraft, bei einem spezialisierten Optiker oder – bei ausreichender Schulung des Patienten – auch in einer Heimselbstbehandlung durchgeführt werden (Abschnitt II.2).

Gemäß den Ausführungen des AS in Abschnitt II.1 führt der Patient die TES 1-mal pro Woche für circa 30 Minuten durch. Der AS hält es für erforderlich, dass von fachärztlicher Seite der Behandlungsverlauf im regelmäßigen Abstand von etwa 6 Monaten überprüft wird (Abschnitte II.1 und II.2).

Den Ausführungen des AS folgend existieren neben dem antragsrelevanten Medizinprodukt und experimentellen Produkten weitere, kommerziell erhältliche Geräte mit CE-Kennzeichnung von Mitbewerbern zur Elektrostimulation (Abschnitte II.1 und III.1f).

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Laut AS existiert „derzeit keine Behandlung, die das Fortschreiten der Retinopathia Pigmentosa verhindern, signifikant verbessern oder gar heilen kann“ (Abschnitt II.1). Die bisherige Versorgung von Patienten mit Gabe von Vitamin A bietet laut AS keine Verbesserung der Lebensqualität (Abschnitt II.1).

Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen

Der AS benennt als Ziel der TES „die Sehleistung der erkrankten Personen durch eine Verlangsamung der Progression bestmöglich zu erhalten“ (Abschnitt II.1). Hierzu soll der Sehverlust, insbesondere der Gesichtsfeldverlust verlangsamt werden (Abschnitt IV.1.1c). Einen zu erwartenden patientenrelevanten Nutzen sieht der AS in einem „längeren Erhalt eines weitestgehend selbstständigen Lebens“, in einem „höchst möglichen Maß an Lebensqualität“, „gesellschaftlicher Teilhabe“ und in der Möglichkeit, mit der Heimselbstbehandlung die TES-Therapie selbstständig von zu Hause durchzuführen (Abschnitt IV.1.1c). Ferner ergibt sich laut AS auch ein gesundheitsökonomischer Nutzen durch eine „Senkung der direkten und indirekten Kosten“, eine „Senkung der Interventionszeitpunkte (Klinik, Rehabilitationsaufenthalte)“ und eine „Steigerung des Erwerbstätigkeitszeitraumes“. Zuletzt sieht der AS einen Nutzen darin, dass TES Patienten mit RP „zum ersten Mal eine individualisierte Therapiemöglichkeit in einem strukturierten Versorgungs- und Behandlungspfad“ bietet (Abschnitt IV.1.1c).

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Indikation / Anwendungsgebiet

Zwar beschreibt der AS in Abschnitt II.5 das Patienten Klientel der RP als „klar abgegrenzt“. Jedoch geht aus dem Antrag nicht eindeutig hervor, welche genaue Zielpopulation der AS für die Methode TES sieht und auf welcher Basis diese ausgewählt wird.

An den einschlägigen Stellen des Antrags zur Zielpopulation (Abschnitte II.5 und IV.1.1a) führt der AS zwar als Einschlusskriterium Patienten mit einer frühen oder mittleren RP an, die noch ein Restsehvermögen besitzen. Detaillierte Angaben aber zur Auswahl der Patienten (wie z. B. Angaben zum Visus oder zu Einschränkungen des Gesichtsfelds) werden im Antrag nicht gemacht. Auch weitere Angaben zur Zielpopulation hinsichtlich Indikation (z. B. mit Blick auf den Einschluss syndromaler Formen der RP) beziehungsweise Kontraindikation (wie z. B. häufig RP-begleitende Komorbidität wie Linsentrübung oder Makulaödem) werden vom AS nicht gemacht. Daher bleibt unklar, welchen genauen Kriterien die vom AS angeführte Zielpopulation der TES von 7500 Patienten in Deutschland genügt und wie diese aus der ebenfalls angeführten Grundgesamtheit von 40 000 RP-Patienten in Deutschland ausgewählt werden kann.

Aufgrund der unklaren Kriterien werden für die Bewertung des Potenzials solche Studien herangezogen, die RP-Patienten mit mindestens einem Restsehvermögen einschließen.

Die Angaben des AS zur Intervention sind grundsätzlich nachvollziehbar. Als Kernmerkmal der Methode TES wird die elektrische Stimulation der Netzhaut mittels einer Hornhautelektrode angesehen. Allerdings macht der AS keine genauen Angaben zu Parametern der elektrischen Stimulation, wie zum Beispiel zur Pulsform. Auch bleibt offen, ob eine TES-Behandlung bei Patienten mit RP bis zum Lebensende oder zur Erblindung fortgeführt werden soll oder ob sie nur temporär infrage kommt. Es ist aber anzunehmen, dass die Behandlung mit TES fortdauernd angewendet werden soll, solange noch ein entsprechendes Restsehvermögen vorhanden ist. Diese Annahme fußt erstens auf der Beschreibung des AS, dass die TES die Progression der Erkrankung lediglich verlangsamen soll (Abschnitt II.1) und zweitens auf der vom AS in Abschnitt V.1 und Anlage 19 vorgeschlagenen Erprobungsstudie mit einer wöchentlichen Stimulation über 4 Jahre.

Die kommerziell erhältlichen Geräte von Mitbewerbern zur elektrischen Stimulation der Netzhaut grenzen sich aufgrund der unterschiedlichen technischen Eigenschaften (die elektrischen Ströme werden über die Augenlider und nicht direkt über die Hornhaut an die Netzhaut geleitet) von den Kernmerkmalen der antragsgegenständlichen Methode ab.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Der Einschätzung des AS, dass es derzeit keine Behandlung gibt, die das Fortschreiten der RP verhindern kann, wird gefolgt (siehe hierzu auch [2]). Im Rahmen der GKV-Grundversorgung existiert somit keine eigentliche Vergleichsintervention. Im Rahmen von Studien zur TES ist der Vorschlag des AS daher nachvollziehbar, das Potenzial der TES im Vergleich mit einer Scheinbehandlung zu bewerten.

Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen

Den Ausführungen des AS wird weitgehend gefolgt. Zum vom AS genannten Themenbereich „Verlangsamung des Sehverlusts“ lassen sich insbesondere die folgenden Endpunkte zählen:

- Gesichtsfeld
- Visus
- Farbwahrnehmung
- Kontrastwahrnehmung
- Dunkeladaptation

Ein weiterer patientenrelevanter Endpunkt ergibt sich aus dem postulierten Nutzen der TES aufgrund des „längeren Erhalts eines weitestgehend selbstständigen Lebens“, des „höchst möglichen Maßes an Lebensqualität“ sowie der „gesellschaftlichen Teilhabe“ (Abschnitt IV.1.1c):

- gesundheitsbezogene Lebensqualität

Darüber hinaus wird im Rahmen der Potenzialbewertung der folgende patientenrelevante Endpunkt betrachtet:

- unerwünschte Ereignisse, insbesondere schwerwiegende

Veränderungen in dem diagnostischen Verfahren ERG, wie Amplituden- oder Latenzveränderungen, werden als Surrogat für den genannten Themenbereich „Verlangsamung des Sehverlusts“ verstanden. Sofern auf Basis der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten das Potenzial bereits ausreichend sicher bewertet werden kann, werden Veränderungen in ERG-Parametern nicht weiter berücksichtigt.

Da es momentan keine alternativen Behandlungsoptionen für Patienten mit RP gibt, sind Praktikabilitätsaspekte der antragsgegenständlichen Methode (die Möglichkeit einer „Heimselbstbehandlung“, einer „selbstständigen Therapie“ sowie einer „individualisierten Therapiemöglichkeit in einem strukturierten Versorgungs- und Behandlungspfad“ [Abschnitt IV.1.1c]) für die Bewertung des Potenzials der TES nicht relevant.

Die vom AS in Abschnitt IV.1.1c vorgeschlagene gesundheitsökonomische Bewertung wird ebenso nicht berücksichtigt.

2.2 Bibliografische Literaturrecherche

2.2.1 Darlegung des Antragstellers

Zur Identifizierung von relevanten Studien war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert. Diese wurde vom AS durchgeführt.

2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Eine Aussage zur Vollständigkeit des Suchergebnisses kann nicht getroffen werden.

Zwar sind die Recherchen in Ovid Medline, Ovid Medline Daily Update und der Cochrane Library geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses in der jeweiligen Datenbank sicherzustellen. Der AS hat aber die Dokumentation der Suchstrategien in Ovid Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations sowie in Web of Science nicht vorgelegt. Eine Prüfung dieser beiden Recherchen war deshalb nicht möglich.

Es ergeben sich zudem inhaltliche Kritikpunkte an der Studienselektion, die im Abschnitt 2.4.2 erläutert werden.

2.3 Suche in Studienregistern

2.3.1 Darlegung des Antragstellers

Zur Identifizierung von relevanten Studien war eine Suche in Studienregistern gefordert. Diese wurde vom AS durchgeführt.

2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Eine Aussage zur Vollständigkeit des Suchergebnisses kann nicht getroffen werden.

Zwar ist die Suche in ClinicalTrials.gov und dem ICTRP Search Portal geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses in dem jeweiligen Studienregister sicherzustellen. Die Suchstrategie in Current Controlled Trials kann aber aufgrund der Dokumentation nicht nachvollzogen werden. Der AS hat die Dokumentation für die einzelnen Studienregister in Form von Screenshots vorgelegt, bei Current Controlled Trials wurde aufgrund dieses Verfahrens die Suchstrategie unvollständig dargestellt. Eine Prüfung dieser Suche war deshalb nicht möglich.

2.4 Studienliste

2.4.1 Darlegung des Antragstellers

Die Angaben des AS zur Studienliste sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Abgeschlossene Studien

Insgesamt benennt der AS 15 Publikationen (inklusive Registereinträge, Vortragspräsentationen und Manuskripte) zu 13 Studien. Diesen liegt eine systematische Literaturrecherche und eine der Literaturrecherche hinzugefügte Studienliste zugrunde. 9 Publikationen beschreiben die Ergebnisse von Humanstudien (darunter 2 RCTs), 6 Publikationen von präklinischen Tierstudien.

In der Publikation **Schatz 2011** (NCT00804102) [3] wurden gemäß AS 24 Patienten mit RP eingeschlossen und die Studienarme TES und Scheinbehandlung verglichen. Der AS benennt als erhobene Endpunkte Gesichtsfeld und Verträglichkeit. Der AS stuft die Publikation als „interventionelle Studie“ ein und beschreibt die Evidenzstufe als „hoch“ (Abschnitt IV.1.4). Zwar thematisiert der AS in Abschnitt IV.1.7 generell das Thema Ergebnissicherheit, er macht aber keine expliziten Angaben zur Ergebnissicherheit der Studie.

Die Studie „**Transkorneale Elektrostimulation zur Therapie bei Retinitis pigmentosa – eine prospektive, randomisierte, einfach blinde Folgestudie – EST II**“ (NCT01837901) [4-6] schloss den Angaben des AS zufolge 60 Patienten mit RP ein und verglich die Studienarme TES und Scheinbehandlung. Gemäß AS wurden im Rahmen dieser Studie die Endpunkte Gesichtsfeld (primärer Endpunkt), ERG (a- und b-Welle), Visus, Dunkeladaptation und der Visual Functioning Questionnaire VFQ-25 erhoben. Die Studie entspricht den Angaben des AS nach einer „interventionellen Studie“ und besitzt die Evidenzstufe

„hoch“ (Abschnitt IV.1.4). Der AS adressiert in Abschnitt IV.1.7 das Thema Ergebnissicherheit, er benennt aber nicht explizit die Ergebnissicherheit der Studie.

Die Studie **„Evaluation of Safety of Ciliary Neurotrophic Factor Implants in the Eye“** (NCT00063765) [7] schloss den Angaben des AS zufolge 10 Patienten mit RP ein. Die Studie untersuchte laut AS als Intervention ein intraokulares Implantat und erhob die Endpunkte Sicherheit und Effektivität der Implantate. Der AS stuft die Studie als „interventionelle Studie“ mit einer „mittleren“ Evidenzstufe ein, macht jedoch keine Angaben zur Ergebnissicherheit (Abschnitt IV.1.4).

In der Publikation **Fujikado 2007** [8] wurden laut AS „verschiedene Methoden“ der Stimulation an insgesamt 8 Personen untersucht. Gemäß AS wurde im Rahmen dieser Publikation die Wirksamkeit der extraokulären Stimulation erhoben. Der AS stuft die Publikation als „interventionelle Studie“ mit einer „mittleren“ Evidenzstufe ein, macht aber keine Aussagen zu deren Ergebnissicherheit (Abschnitt IV.1.4).

Die Publikation **Morimoto 2006** [9] schloss nach Angaben des AS 20 Patienten ein, die mit einer TES behandelt wurden. Die laut AS in dieser Publikation berichteten Endpunkte umfassen Effektivität und Sicherheit. Der AS stuft die Publikation als „interventionelle und Sicherheitsstudie“ mit der Evidenzstufe „hoch“ ein, macht jedoch keine Angaben zu deren Ergebnissicherheit (Abschnitt IV.1.4).

In der Publikation **Gekeler 2006** [10] wurden gemäß AS 47 Patienten mit RP, Glaukom, homonymen Gesichtsfeldausfällen und gesunde Personen eingeschlossen. Laut AS wurden in der Publikation „elektrisch provozierte Phosphene“ untersucht und als Endpunkte Effektivität und Sicherheit erhoben. Die Publikation stellt den Angaben des AS zufolge eine „interventionelle und Sicherheitsstudie“ mit der Evidenzstufe „hoch“ dar, Angaben zu deren Ergebnissicherheit macht der AS aber nicht (Abschnitt IV.1.4).

Laut AS untersuchte die Publikation **Fujikado 2006** [11] TES an 12 Patienten mit einer nicht arteriitischen ischämischen Optikusneuropathie oder einer traumatischen Optikusatrophie. Gemäß AS wurde als Endpunkt Visus erhoben. Der AS stuft die Publikation als „interventionelle Studie“ mit einer „mittleren“ Evidenzstufe ein, macht aber keine Aussagen zu deren Ergebnissicherheit (Abschnitt IV.1.4).

6 zusätzliche Publikationen beschrieben die Ergebnisse aus präklinischen Tierstudien, auf deren Design und Ergebnisse hier jedoch nicht eingegangen wird.

Laufende Studien

Weiterhin gibt der AS 3 laufende Studien an. Eine dieser Studien ist ein RCT:

Die Studie **„Transkorneale Elektrostimulation zur Therapie bei Retinitis pigmentosa – Multizenter-Sicherheitsstudie mit dem Okustim-System – TESOLA“** (NCT01835002) [12] schließt laut AS 100 Patienten mit RP ein, die mit TES behandelt werden. Als Endpunkte

dieser Studie benennt der AS unerwünschte Wirkungen. Der AS stuft die Studie als „Sicherheitsstudie“ mit der Evidenzstufe „hoch“ ein (Abschnitt IV.1.4).

Laut AS werden in der Studie **„TES for the Treatment of RP – TESOLA-UK“** (NCT01847365) [13] Patienten mit TES behandelt und die Endpunkte unerwünschte Wirkungen und Effektivität der Intervention erhoben. Die Studie wird vom AS als „Sicherheitsstudie“ mit der Evidenzstufe „hoch“ eingeschätzt (Abschnitt IV.1.4).

Die Studie **„Electro-acupuncture and Transcorneal Electrical Stimulation (TES) for the Treatment of Vision Loss Due to Retinitis Pigmentosa“** (NCT02086890) [14] vergleicht laut AS die Methode TES mit einer Elektro- und einer Laserakupunktur. Als Endpunkte dieser Studie benennt der AS Messparameter des okulären und retinalen Blutflusses. Der AS stuft die Studie als „interventionelle Studie“ mit einer „mittleren“ Evidenzstufe ein (Abschnitt IV.1.4).

Geplante Studien

Der AS führt eine geplante Studie an. Die Studie **„Transcorneal electrical stimulation for the treatment of retinitis pigmentosa – a safety and efficacy NSR device study“** ist laut AS eine Studie zum Vergleich der TES mit einer Scheinbehandlung. Der AS gibt als voraussichtlichen Beginn das 2. Quartal 2014 an. Auf Basis von 75 RP-Patienten sollen Erkenntnisse über die Endpunkte Gesichtsfeld und ERG gewonnen werden. Der AS stuft die Studie als „interventionelle Studie“ mit der Evidenzstufe „hoch“ ein (Abschnitt IV.1.4).

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Studienpool

Eine Aussage zur Vollständigkeit des Suchergebnisses kann nicht getroffen werden, da die Dokumentation der Informationsbeschaffung des AS unvollständig ist (siehe Abschnitt 2.2.2). Des Weiteren ist aus den Ausführungen des AS nicht nachvollziehbar, warum es aus Sicht des AS erforderlich ist, die systematische Recherche in bibliografischen Datenbanken um eine Liste von 19 Publikationen (siehe Anlage 21 der Antragsunterlagen) zu ergänzen. Insbesondere ist nicht ersichtlich, wie die zusätzliche Publikationsliste recherchiert wurde und auf welchen (inhaltlichen) Kriterien sie fußt.

Tabelle 1 liefert einen zusammenfassenden Überblick über die vom AS im Abschnitt IV.1.4 genannten Studien beziehungsweise Publikationen.

Tabelle 1: Übersicht über die vom Antragsteller eingereichten Studien beziehungsweise Publikationen

Studie bzw. Publikation (Evidenzlevel)	Komparator	Relevanz für Bewertung	Kommentar
Abgeschlossene Studien			
2 RCT (Ib)			
Schatz 2011 [3]	Schein- behandlung	ja	
NCT01837901 (EST-2) [4-6]	Schein- behandlung	ja	
5 Querschnittsstudien / einarmige Verlaufsbeobachtungen (IV)			
NCT00063765 [7]	--	nein	keine Vollpublikation zu Ergebnissen eingereicht, keine Übereinstimmung Prüfintervention mit Methode des Antrags
Fujikado 2007 [8]	--	nein	keine Übereinstimmung der Studienpopulation und Prüfintervention mit Fragestellung des Antrags; Querschnittsstudie
Morimoto 2006 [9]	--	nein	Querschnittsstudie; TES mit variabler Stromstärke zu diagnostischen Zwecken
Gekeler 2006 [10]	--	nein	Querschnittsstudie; TES mit variabler Stromstärke zu diagnostischen Zwecken
Fujikado 2006 [11]	--	nein	Keine Übereinstimmung Studienpopulation mit Zielpopulation des Antrags
6 präklinische Tierstudien (V)			
Morimoto 2007 [15]	--	nein	Tierstudie
Morimoto 2010 [16]	--	nein	Tierstudie
Ni 2009 [17]	--	nein	Tierstudie
Schmid 2009 [18]	--	nein	Tierstudie
Morimoto 2005 [19]	--	nein	Tierstudie
Pardue 2005 [20]	--	nein	Tierstudie

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Übersicht über die vom Antragsteller eingereichten Studien beziehungsweise Publikationen (Fortsetzung)

Laufende Studien			
1 RCT (Ib) NCT02086890 [14]	Schein- behandlung TES Elektro- akupunktur ^a Laser- akupunktur ^a	nein	keine Vollpublikation zu Ergebnissen eingereicht
2 einarmige Verlaufsbeobachtungen (IV) NCT01835002 (TESOLA) [12]	--	nein	keine Vollpublikation zu Ergebnissen eingereicht
NCT01847365 (TESOLA-UK) [13]	--	nein	keine Vollpublikation zu Ergebnissen eingereicht
Geplante Studien			
1 vergleichende Studie (voraussichtliche Ergebnissicherheit auf Basis des Antrags nicht beurteilbar)	Schein- behandlung	nein	keine Vollpublikation zu Ergebnissen eingereicht
a: inkl. Scheinbehandlung für beide Akupunktur-Studienarme (6-armiges Studiendesign mit 3 Verum- und 3 Placebogruppen) AS: Antragsteller; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Abgeschlossene Studien

Von 15 eingeschlossenen Publikationen beschreiben die Publikationen Schatz 2011 und EST-2 Studien eines randomisiert, kontrollierten Studiendesigns, in denen die Methode TES mit einer angemessenen Vergleichsintervention verglichen wird.

Die Publikation **Schatz 2011** [3] berichtet Teilergebnisse einer größeren Studie namens EST-2008, die laut Studienregistereintrag [21] 80 Patienten in 11 ophthalmologischen Indikationen einschließen sollte. Ob und in welcher Form zu den neben der RP anderen 10 Indikationen Ergebnisse vorliegen, ist unbekannt. Schatz et al. bezeichnen die Studie selbst als Pilotstudie und berichten die Ergebnisse zur Indikation RP. Die Autoren vergleichen die Methode TES mit einer Scheinbehandlung bei 24 Patienten, die zwischen 2008 und 2011 am Studienzentrum (Universitätsklinikum Tübingen) behandelt wurden. Eingeschlossen in die Analyse wurden Patienten über 18 Jahren mit fortgeschrittener RP der Form Stäbchen-Zapfen-Dystrophie. Weitere Einschlusskriterien waren ein Visus zwischen 0,02 und 0,9 (Snellen) sowie die Möglichkeit, bei Patienten ERG- und Gesichtsfeldmessungen aufzunehmen. Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein anderer Augenerkrankungen (wie eine feuchte, altersbedingte Makuladegeneration [AMD]), eine Silikonöltamponade oder eine anderweitige schwerwiegende Erkrankung.

Primäre Endpunkte der Studie laut Studienregistereintrag waren Visus, Gesichtsfeld sowie Reizschwelle zur Evozierung von Phosphenen. Dies stimmt nicht mit den Angaben von Schatz 2011 überein: Dort werden aufgrund des explorativen Charakters der Studie keine Endpunkte als primäres Zielkriterium benannt. Zusätzlich zu den Angaben des Studienregistereintrags werden dort skotopisches, photopisches und multifokales ERG, Farbwahrnehmung, optische Kohärenztomografie, Stäbchen- und Zapfen-Sensitivität sowie unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als Endpunkte berichtet.

In 3 Studienarmen wurde die Netzhaut von jeweils 8 Patienten mit 150 % der individuell ermittelten Reizschwelle, mit 66 % der individuell ermittelten Reizschwelle oder mit einer Scheinbehandlung stimuliert. Die Stimulation erfolgte über sogenannte Dawson-Trick-Litzkow(DTL)-Elektroden, deren Fäden unterhalb der Pupille auf die Hornhaut platziert werden. Über einen Zeitraum von 6 Wochen wurden die Patienten einmal wöchentlich am Studienzentrum für 30 Minuten stimuliert. Die Patienten unterschieden sich zur Baseline statistisch signifikant hinsichtlich Zapfensensitivität ($p = 0,031$); es fehlt jedoch eine Angabe, auf welche Studienarme sich der Unterschied bezieht.

Es finden sich keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung. Eine Doppelverblindung konnte nicht bei allen Endpunkten gewährleistet werden, die Erhebung des Endpunkts Visus erfolgte unverblindet.

Bei der Interpretation der Studiendaten muss kritisch angemerkt werden, dass die statistischen Auswertungen der Studie im Detail unklar sind. Schatz 2011 spricht im Methodenteil zwar vom Einsatz der REML-Methode (restricted maximum likelihood; Schätzmethode für Modellparameter), macht aber keine Angaben zum konkreten statistischen Modell. Zum Vergleich der Studienarme nennt der Autor den Tukey-Kramer-Test, es bleibt jedoch unklar, inwieweit sich die in den Ergebnistabellen angegebenen p-Werte auf diesen Test beziehen und welche Hypothese zugrunde liegt.

Insgesamt ordnet der AS der Studie den Evidenzlevel „hoch“ zu. Dieser Evidenzlevel entspricht nicht der G-BA-Verfahrensordnung [1]. Als RCT ist Schatz 2011 der Evidenzlevel Ib zuzuordnen. Vor dem Hintergrund der nicht sicher verdeckten Randomisierung wird die Ergebnissicherheit der Studie als mäßig eingeschätzt.

Die im Folgenden präsentierten Informationen zur **EST-2-Studie** (NCT01837901) basieren auf dem Registereintrag [4], dem Manuskript [5] und der Präsentation [6] zur Studie.

Die EST-2-Studie verglich zwischen 2011 und 2013 in einem randomisierten, einfach verblindeten Studiendesign die TES mit einer Scheinbehandlung. In die Studie wurden gemäß den Angaben des AS 63 Patienten mit RP eingeschlossen und 3 Studienarmen (200 % Reizschwelle: $n = 20$; 150 % Reizschwelle: $n = 21$; Scheinbehandlung: $n = 22$) zugeteilt. 52

Patienten beendeten die Studie nach Studienprotokoll (200 % Reizschwelle: n = 17; 150 % Reizschwelle: n = 15; Scheinbehandlung: n = 20).

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie entsprachen im Wesentlichen denen von Schatz 2011. Primärer Endpunkt der Studie waren Veränderungen im Gesichtsfeld. Weitere Endpunkte waren ERG, Visus, VFQ-25 und Dunkeladaptation. Die Stimulation erfolgte über einen Zeitraum von 1 Jahr 1-mal wöchentlich für 30 Minuten.

Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht. Eine Doppelverblindung konnte nicht bei allen Endpunkten gewährleistet werden, die Erhebung des Endpunkts Visus erfolgte unverblindet.

Bei der Interpretation der Studiendaten muss kritisch angemerkt werden, dass die statistischen Auswertungen der Studie im Detail unklar sind. Die Autoren des Manuskripts beziehungsweise der Präsentation machen keine Angaben zu den konkreten statistischen Modellen und Analysen. Der AS ordnet der Studie den Evidenzlevel „hoch“ zu. Dieser Evidenzlevel entspricht nicht der G-BA-Verfahrensordnung [1]. Als RCT ist der EST-2-Studie der Evidenzlevel Ib zuzuordnen. Vor dem Hintergrund der nicht klaren Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung wird die Ergebnissicherheit der Studie als mäßig eingeschätzt.

Bei **5 Studien** handelt es sich um Querschnittsstudien beziehungsweise einarmige Verlaufsbeobachtungen.

Die Studie **NCT00063765** [7] war eine einarmige Verlaufsbeobachtung an 10 RP-Patienten, denen zwischen 2003 und 2006 ein Implantat zur Gabe neurotroper Faktoren in das Auge operativ eingefügt wurde. Damit stimmt die Prüflintervention nicht mit der vom AS definierten Methode der TES (siehe Abschnitt 2.1.1) überein.

In die Querschnittsstudie **Fujikado 2007** [8] wurden 2 blinde RP-Patienten eingeschlossen und die Erzeugung von Phosphenen durch eine suprachoroidal-transretinale Stimulation (mittels Implantat) untersucht. Damit stimmt weder die Studienpopulation mit der vom AS definierten Zielpopulation noch die Studienmethodik mit der Methode der TES (vgl. Abschnitt 2.1.1) überein.

Bei der Studie **Morimoto 2006** [9] handelt es sich um eine Querschnittsstudie. Sie untersuchte, inwiefern die TES als diagnostische Untersuchung geeignet ist, durch die Erzeugung von Phosphenen die Netzhautfunktion zu ermitteln. Dazu wurden die Untersuchungsergebnisse einer TES mittels Kontaktlinse von gesunden Probanden und 20 Patienten mit einer Netzhautdystrophie (davon 16 mit RP) verglichen. Weil die TES in dieser Studie nicht mit einer definierten therapeutischen Stromstärke sondern mit einer variablen Stromstärke zu diagnostischen Zwecken erfolgte, bildet die Studie nicht die Fragestellung des Antrags ab.

Auch bei der Studie **Gekeler 2006** [10] handelt es sich um eine Querschnittsstudie. Sie untersuchte, inwiefern der Elektrodentyp DTL geeignet ist, um Phosphene zu diagnostischen Zwecken zu erzeugen, beispielsweise zur Feststellung der Eignung von Patienten für eine Netzhautprothese. Hierfür wurden Patienten mit einer RP-Erkrankung eingeschlossen und deren TES-Untersuchungsergebnisse mit denen von Patienten mit anderen Augenerkrankungen sowie Normalprobanden verglichen. Weil die TES in dieser Studie nicht mit einer definierten therapeutischen Stromstärke sondern mit einer variablen Stromstärke zu diagnostischen Zwecken erfolgte, bildet die Studie nicht die Fragestellung des Antrags ab.

In der einarmigen Verlaufsbeobachtung **Fujikado 2006** [11] wurden 8 Patienten mit einer nicht arteriitischen ischämischen Optikusneuropathie oder einer traumatischen Optikusatrophie eingeschlossen. Damit stimmt die Studienpopulation nicht mit der vom AS definierten Population (siehe Abschnitt 2.1.1) überein.

Zusätzlich zu den klinischen Studien gibt der AS 6 präklinische Tierstudien an (Morimoto 2007 [15], Morimoto 2010 [16], Ni 2009 [17], Schmid 2009 [18], Morimoto 2005 [19], Pardue 2005 [20]), die für die Frage eines Potenzials der Methode TES hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte keine Erkenntnisse bieten.

Für die Bewertung des Potenzials werden im Folgenden die Publikation Schatz 2011 [3] sowie das Manuskript beziehungsweise die Präsentation zur Studie EST-2 [5,6] herangezogen.

Laufende Studien

Von den 3 Registereinträgen zu laufenden Studien, die der AS angibt, handelt es sich bei 1 Studie um einen RCT und bei 2 um einarmige Verlaufsbeobachtungen.

Die randomisierte Studie **NCT02086890** [14] vergleicht in einem sechsarmigen Studiendesign die Methode TES mit einer Elektro- und einer Laserakupunktur sowie den drei jeweiligen Scheinbehandlungen. Es sollen 24 RP-Patienten rekrutiert und über 6 Wochen mittels TES (respektive einer Scheinbehandlung) beziehungsweise über 2 Wochen mittels Akupunktur (respektive einer Scheinbehandlung) behandelt werden. Der Beobachtungszeitraum beträgt 18 Wochen ab Behandlungsbeginn. Als primärer Endpunkt werden Messparameter des okularen und retinalen Blutflusses erhoben, als sekundäre Endpunkte Dunkeladaptation, ERG, Gesichtsfeld, Visus, Kontrastsensitivität und optische Kohärenztomografie. Als geplanter Studienabschluss ist Dezember 2014 angegeben. Derzeit läuft noch die Rekrutierung von Patienten. Der Registereintrag wurde letztmalig im März 2014 aktualisiert.

Die **TESOLA-Studie (NCT01835002)** [12] ist eine multizentrische Studie in Deutschland, Dänemark und Norwegen über 6 Monate und untersucht in einem einarmigen Design die Methode der TES an 100 RP-Patienten. Als geplanter Studienabschluss ist Dezember 2014 angegeben.

Die **TESOLA-UK-Studie (NCT01847365)** [13] ist eine multizentrische Studie im Vereinigten Königreich und untersucht in einem einarmigen Design die Methode der TES an 14 RP-Patienten. Als geplanter Studienabschluss ist der Februar 2015 angegeben.

Der AS ordnet den laufenden Studien die Evidenzlevel „hoch“ (TESOLA, TESOLA-UK) beziehungsweise „mittel“ (NCT02086890) zu. Diese Evidenzlevel entsprechen nicht denen der G-BA-Verfahrensordnung [1]. Als RCT ist der Studie NCT02086890 der Evidenzlevel Ib, den einarmigen Verlaufsbeobachtungen TESOLA und TESOLA-UK der Evidenzlevel IV zuzuordnen. Die Ergebnissicherheit der Studien lässt sich beim derzeitigen Stand nicht abschließend beurteilen.

Geplante Studien

Der AS führt als geplante Studie, die nicht durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurde, die Studie **„Transcorneal electrical stimulation for the treatment of retinitis pigmentosa – a safety and efficacy NSR device study“**. Zusätzlich zu den in Abschnitt 2.4.1 dargestellten Ausführungen des AS sind keine weitergehenden Studieninformationen eingereicht. Auf Basis der zur Verfügung stehenden Informationen kann weder der Evidenzlevel noch die voraussichtliche Ergebnissicherheit beurteilt werden.

2.5 Bisherige Ergebnisse der Studien

2.5.1 Darlegung des Antragstellers

Wie in Abschnitt 2.4.2 dargestellt, sind 11 der 15 eingeschlossenen Publikationen aus der Studienliste nicht geeignet, Erkenntnisse zur Bewertung des Potenzials zu liefern (siehe auch Tabelle 1). Im Folgenden werden deshalb nur die vom AS dargestellten und patientenrelevanten Endpunkte der Studie Schatz 2011 berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.1.2). Da das Manuskript beziehungsweise die Präsentation zur Studie EST-2 dem Antrag nachgereicht wurden, fanden die Ergebnisse dieser Studie keinen Eingang in die einschlägige Tabelle in Abschnitt IV.1.5. Sie werden aber in Abschnitt 2.5.2 dieser Potenzialbewertung dargestellt und für die Beurteilung des Potenzials der Methode TES herangezogen.

Endpunkt „Gesichtsfeld“

Die Studie Schatz 2011 zeigte nach Angaben des AS eine Vergrößerung des Gesichtsfelds im Interventionsarm mit 150 % Stimulationsstärke ($p = 0,027$).

2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Die Unterlagen zu der Studie Schatz 2011 enthält Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesichtsfeld, Visus, Farbwahrnehmung und unerwünschte Ereignisse, die Unterlagen zur EST-2-Studie zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesichtsfeld, Visus und unerwünschte Ereignisse.

Endpunkt „Gesichtsfeld“

Wie im Antrag dargestellt, zeigt die Studie Schatz 2011 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten der TES hinsichtlich des Endpunkts Gesichtsfeldfläche ($p = 0,027$): Patienten mit 150 % der individuellen Reizschwelle berichten über ein durchschnittlich 17 % größeres Gesichtsfeld, hingegen verkleinerte sich das Gesichtsfeld bei Patienten mit 66 % der individuellen Reizschwelle um 9 %, bei Patienten mit einer Scheinbehandlung um 6 %.

Weiterhin wurde auf Basis einer statischen Perimetrie auch die Lichtsensitivität des Gesichtsfelds erfasst: Es zeigten sich zwischen den Studienarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede in diesem Endpunkt.

Bezüglich des Endpunkts Gesichtsfeld wurden in der EST-2-Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt. Der AS beziffert im Abschnitt III.4a den p-Wert zwischen 0,05 und 0,10, in den AS-Unterlagen zur EST-2-Studie fehlt hingegen eine genaue Angabe des p-Werts. Die zahlenmäßig besten Ergebnisse wurden in der Gruppe mit 200 % der individuellen Reizschwelle beobachtet.

Endpunkt „Visus“

In der Tabelle in Abschnitt IV.1.4 wird der Endpunkt Visus in Schatz 2011 nicht aufgeführt und in Abschnitt IV.1.5 werden keine Daten zu diesem Endpunkt extrahiert. Allerdings ist Visus ein Endpunkt in dieser Studie und wird mittels des Snellen-Tests erhoben. Die Autoren berichten, dass sich diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen zeigen.

Ebenso keine statistisch signifikanten Unterschiede im Visus zeigen sich in der EST-2-Studie.

Endpunkt „Farbwahrnehmung“

Laut Angaben des AS in der Tabelle in Abschnitt IV.1.4 wird der Endpunkt Farbwahrnehmung nicht in Schatz 2011 erfasst, sodass in Abschnitt IV.1.5 keine Daten hierzu extrahiert sind. Allerdings wird Farbwahrnehmung als Endpunkt in der Studie genannt und mit 2 Tests erhoben.

Auf Basis des Farnsworth D-15-Tests zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zuungunsten der TES ($p = 0,034$): Patienten mit 150 % der individuellen Reizschwelle berichten über eine mittlere Veränderung von $-0,24$ im „Color Confusion Index“, Patienten mit 66 % der individuellen Reizschwelle über eine mittlere Veränderung von $-0,04$, sowie Patienten mit einer Scheinbehandlung über $0,058$.

Keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Farbwahrnehmung zeigten sich zwischen den Studienarmen hinsichtlich des Lanthony D-15-Tests.

Aus der EST-2-Studie liegen keine Daten zur Farbwahrnehmung vor.

Endpunkte „Kontrastwahrnehmung“ und „Dunkeladaptation“

Die vom AS in Abschnitt IV.1.1c postulierte „Verlangsamung des Sehverlusts“ sollte sich in den Endpunkten Kontrastwahrnehmung und Dunkeladaptation widerspiegeln. Zwar wird Dunkeladaptation in der Studie EST-2 erfasst, jedoch keine Daten in den AS-Unterlagen präsentiert. Der Endpunkt Kontrastwahrnehmung wird weder bei Schatz 2011 noch bei EST-2 erfasst.

Endpunkt „unerwünschte Ereignisse (insbesondere schwerwiegende)“

Zwar extrahiert der AS keine Daten zu diesem Endpunkt aus Schatz 2011 in die einschlägige Tabelle in Abschnitt IV.1.5. In Abschnitt III.4a berichtet er aber, dass „in keiner der [eingereichten] Studien schwerwiegende Ereignisse (serious adverse events) oder auch adverse events“ beobachtet wurden.

Tatsächlich wird in der Studie Schatz 2011 ohne Angabe des Studienarms über 2 Personen berichtet, die ein Fremdkörpergefühl nach der Stimulation empfanden. Unter der Annahme, dass beide unerwünschte Ereignisse im Studienarm mit 150 % der individuellen Reizschwelle auftraten, zeigten sich in eigenen Berechnungen aber keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen hinsichtlich dieses Endpunkts.

In der EST-2-Studie wird über 72 ophthalmologische und 53 nicht ophthalmologische unerwünschte Ereignisse berichtet. Jedoch werden nur – teilweise unklare – Angaben zur Anzahl von unerwünschten Ereignissen und nicht zur Anzahl von Personen mit unerwünschten Ereignissen gemacht, aus denen keine Tests zu Gruppenunterschieden berechenbar, sondern lediglich deskriptive Analysen möglich sind.

Die ophthalmologischen unerwünschten Ereignisse umfassen trockene und schmerzende Augen, Fremdkörpergefühle, okuläre Infektionen, Makulaödem, Hornhauterosion und Hautreizung durch Elektroden. In der Gruppe mit 200 % der individuellen Reizschwelle wurden 28 unerwünschte Ereignisse berichtet, in der Gruppe mit 150 % der individuellen Reizschwelle 34 unerwünschte Ereignisse sowie in der Scheinbehandlungsgruppe 10 unerwünschte Ereignisse.

Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“

In Abschnitt IV.1.1c legt der AS einen „längeren Erhalt eines weitestgehend selbstständigen Lebens“, „gesellschaftliche Teilhabe“ und ein „höchst mögliches Maß an Lebensqualität“ als Nutzen der TES dar. Zwar wird laut Registereintrag dieser Endpunkt über den Fragebogen VFQ-25 in der EST-2-Studie erfasst, jedoch keine Daten in den AS-Unterlagen präsentiert.

2.6 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials

2.6.1 Darlegung des Antragstellers

Der AS verweist in Abschnitt IV.1.6 auf ein Protokoll eines Scientific-Advisory-Board-Meetings der TESOLA-Studie vom März 2014. In dem Protokoll werden Anfragen des AS an das Advisory Board behandelt, insbesondere zur Sicherheit zur TES.

Laut AS wird in dem Protokoll berichtet, dass „das Board weder für die RP Patienten, die bereits an den Studien teilgenommen haben, noch für neue RP Patienten Sicherheitsbedenken an der Fortsetzung der TES“ sehen. Das Board rät weiterhin zu einer genauen Erläuterung des Begriffs „Anwendung in kontrollierter Umgebung“, welche eine „Untersuchung durch einen Ophthalmologen inklusive Sehschärfen-Messung, ant. + post. Segment Untersuchung wenigstens alle 6 Monate, OCT beim weiteren Abbau der Sehfähigkeit“ beinhaltet. Auch sollte der „Verkauf des Geräts und der Elektroden [...] nur auf Verordnung eines Ophthalmologen“ erfolgen.

Laut AS wird im Protokoll weiterhin berichtet, dass TES „ausschließlich bei RP getestet“ wurde. Trotzdem bestehen laut Protokoll „keine Einwände, dass die Anwendung für alle allgemeinen vererbaren Netzhaut Dystrophien vorgeschlagen werden kann“ (Abschnitt IV.1.6).

2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Das vom AS beigelegte Protokoll (siehe Anlage 18 der Antragsunterlagen) enthält keine zusätzlichen Studieninformationen, die zu einer Beurteilung des Potenzials der Methode TES beitragen können.

Die Frage, ob die Methode TES – neben der Indikation für Patienten mit RP – auch Potenzial für weitere Netzhaut-Dystrophien besitzt, ist nicht durch die Fragestellung des Antrags abgedeckt und wird daher im Rahmen dieser Potenzialbewertung nicht adressiert.

2.7 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zum Potenzial der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien

2.7.1 Darlegung des Antragstellers

Nach Einschätzung des AS belegen Forschungsergebnisse, „dass die Aktivierung mehrerer sogenannter neuroprotektiver Wachstumsfaktoren an der Netzhaut durch die transkorneale Elektrostimulation (TES) einen zellerhaltenden Effekt auf die absterbenden Netzhautzellen hat“ (Abschnitt IV.1.7).

Den Angaben des AS zu Folge zeigte die erste Pilot-Studie zu TES (Schatz 2011) trotz der „sehr begrenzten Population [...] und einem für den Krankheitsverlauf sehr kurzem Zeitraum“ vielversprechende Ergebnisse. Besonders konnte „belegt werden, dass sich im Durchschnitt das Gesichtsfeld vergrößerte“ (Abschnitt IV.1.7).

In der darauf folgenden Studie EST-2 zeigten sich zwar laut AS keine signifikanten Ergebnisse, aber „zumindest ein klarer Trend und somit klarer Hinweis dafür, dass die Progression der Krankheit in Form der Verkleinerung des Gesichtsfeldes [...] verringert werden konnte“. Auch mittels „einer Zwischenauswertung einer Anwendungsbeobachtung [...] konnte in Form eines klaren Hinweises gezeigt werden, dass durch die TES eine Verlangsamung der Progressionsrate in Bezug auf das Gesichtsfeld erreicht werden konnte“ (Abschnitt IV.1.7).

Den Ausführungen des AS folgend lassen „diese starke Hinweise [...] ein Potenzial vermuten“. Dieses sollte „jedoch aufgrund der langjährigen und auch zum Teil sprunghaften Progression der RP anhand von einer weiteren Studie über einen noch längeren Zeitraum untersucht werden [...], um dadurch die bereits ersichtlichen klaren Trends bestätigen zu können“ (Abschnitt IV.1.7).

2.7.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Wie in Abschnitt 2.4.2 erläutert, liegen zur Antragsbewertung aus 2 Studien der Evidenzstufe Ib Daten mäßiger Ergebnissicherheit vor. Es handelt sich um eine Pilotstudie und eine Folgestudie einer Forscher- beziehungsweise Autorengruppe. Beide Studien sind RCTs und untersuchen die antragsgegenständliche Methode der TES an Patienten mit RP, welche sich mit der Zielpopulation des Antrags decken. Sie liefern insofern geeignete Daten zur Beantwortung der Fragestellung des Antrags.

Wie in Abschnitt 2.5.2 dargelegt, enthalten beide Studien Daten zum patientenrelevanten Endpunkt Gesichtsfeld. In der Pilotstudie Schatz 2011 zeigte sich über eine Therapiezeit von 6 Wochen eine statistisch signifikante Vergrößerung der Gesichtsfeldfläche zugunsten der TES. In der Folgestudie EST-2 mit einer Therapiezeit von 1 Jahr ergaben die Gesichtsfeldmessungen keinen signifikanten Unterschied zwischen den TES-Gruppen und der Vergleichsgruppe. Die EST-2-Studie ist aber insbesondere aufgrund ihrer Größe nicht geeignet, das Potenzial auszuschließen, welches sich aus der Pilotstudie ableiten lässt.

Beide Studien enthalten auch Angaben zu dem Endpunkt Visus. Dort zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen hinsichtlich des Visus.

Die Studie Schatz 2011 enthält Angaben zum Endpunkt Farbwahrnehmung und zeigt in 1 von 2 Farbtests signifikante Unterschiede zuungunsten der TES. Aus der EST-2-Studie liegen keine Daten zur Farbwahrnehmung vor.

Mit Blick auf die Endpunkte Kontrastwahrnehmung und Dunkeladaptation fehlen in den AS-Unterlagen Daten, die eine Bewertung des Potenzials ermöglichen würden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse am Auge traten in den beiden Studien nicht auf. Die vorhandenen Daten zu nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bei Schatz

2011 zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die diesbezüglichen Daten bei der EST-2-Studie ließen keine statistische Analyse zu.

Für den Endpunkt Lebensqualität enthalten die AS-Unterlagen keine Daten.

2.8 Weitere übergreifende Kommentare

Es ergeben sich keine weiteren übergreifenden Kommentare.

3 Potenzialbewertung

Der vorliegende Antrag bezieht sich auf eine Potenzialbewertung nach § 137e SGB V für die Methode der transkornealen Elektrostimulation (TES) bei Patienten mit Retinopathia Pigmentosa (RP).

Zur Bewertung der TES lagen Ergebnisse aus 2 RCTs vor zu den Endpunkten Gesichtsfeld, Visus, Farbwahrnehmung und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Die Gesamtschau der beiden Studien deutet auf positive Effekte der TES bezüglich des Endpunkts Gesichtsfeld und potenziell negative Effekte bezüglich des Endpunkts Farbwahrnehmung hin.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen ein Potenzial für einen patientenrelevanten Nutzen für die TES bei Patienten mit RP ableiten, welches insbesondere auf den vorhandenen Erkenntnissen zum Endpunkt Gesichtsfeld beruht.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

4.1 Darlegung des Antragstellers

Der AS hat zu den Eckpunkten einer Erprobungsstudie neben den Angaben in Abschnitt V des Antrags weitere Unterlagen eingereicht: ein Prüfplan zur Erprobungsstudie (Anlage 19 des Antrags) sowie eine Kostenschätzung der Erprobungsstudie (Anlage 20 des Antrags). Diese Unterlagen werden im Weiteren nicht vollständig, sondern nur insoweit dargestellt, als dass die Eckpunkte der Erprobungsstudie betroffen sind.

Die Vorschläge des AS zu einer möglichen Erprobungsstudie sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studientyp

Vorgeschlagen wird ein RCT mit 2 Studienarmen (TES mit 200 % der individuellen Reizschwelle versus Scheinbehandlung). Das Studienziel liegt in der „Bestätigung und Festigung der Wirksamkeit und Sicherheit der TES Therapie“ (Abschnitt V.1).

Zur Verblindung innerhalb der Studie gibt der AS an, dass die Studie teilweise verblindet sein soll.

Zielpopulation

Für die Studie kommen laut AS Patienten mit RP infrage, die im Wesentlichen folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- erwachsene Patienten mit einer Stäbchen-Zapfen-Dystrophie im Rahmen einer RP
- Visus $\geq 0,1$

Als Ausschlusskriterien nennt der AS im Wesentlichen verschiedene ophthalmologische Erkrankungen, die die Wirksamkeit der Prüfintervention oder die Erhebung von Endpunktdaten beeinflussen könnten (Abschnitt V.2).

Prüfintervention

Als Prüfintervention definiert der AS die TES mit einer individuellen Reizschwelle von 200 %. Jeder Patient soll 1-mal pro Woche 30 Minuten lang über insgesamt 208 Wochen stimuliert werden.

Angemessene Vergleichsintervention(en)

Als Vergleichsintervention schlägt der AS mit Verweis auf die Beratung durch den G-BA vor, eine Scheinstimulation zu verwenden (Abschnitt V.3).

Studienhypothese, Endpunkte, Fallzahlabschätzung

Die vom AS vorgeschlagene Studie hat das Ziel „der Bestätigung und Festigung der Wirksamkeit und Sicherheit der TES“ (Abschnitt V.1).

Als primärer Endpunkt wird im Antrag die „Verringerung der Progressionsrate bezüglich Gesichtsfeld im Vergleich zu Scheinstimulations-Patienten“ genannt (Abschnitt V.4). Als weiterer primärer Endpunkt wird Patientenzufriedenheit genannt. Sekundäre Endpunkte sind gemäß AS der „Ausschluss von stimulationsbedingten, unerwünschten Wirkungen [und] signifikante Verschlechterungen einzelner untersuchter Parameter“ (Abschnitt V.4). Diese Endpunkte sollen einmalig „zum Screening, dann 6-monatlich bis zum Studienende“ erhoben werden (Abschnitt V.4). Des Weiteren sind Erhebungen nach 3 und 6 Monaten nach Behandlungsende geplant.

Zur detaillierten Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Methode werden eine genetische Analyse, allgemeine ophthalmologische Untersuchungen, Analysen des Visus, Spaltlampenmikroskopie, Augeninnendruck sowie optische Kohärenztomografie genannt. Diese Untersuchungen sollen – mit Ausnahme der genetischen Analyse – ebenfalls alle 6 Monate durchgeführt werden. Eine zusätzliche Farbfundusfotografie soll zu Studienbeginn und Behandlungsende sowie zur letzten Nachkontrolle gemacht werden (Abschnitt V.4).

Zur Fallzahlplanung gibt der AS im Prüfplan zur Erprobungsstudie eine Zahl von „bis zu 450 Patienten“ an. Diese sollen sich gemäß AS zu zwei Drittel auf den aktiven Studienarm sowie zu einem Drittel auf die Scheinstimulation verteilen. Der AS macht keine Angaben zum angenommenen Signifikanzniveau, zur Power sowie zur erwarteten Effektgröße. Gemäß AS sollen „drop-outs und withdrawals [...] bis zu einer Anzahl von 10 % ersetzt“ werden (siehe Prüfplan zur Erprobungsstudie). Zur Analyse der Hypothese sollen die Ergebnisse aller Patienten, bei denen nicht mehr als 20 % der geplanten Stimulationssitzungen ausgefallen sind, ausgewertet werden.

Studiendurchführung und -dauer

Der AS geht von einer multizentrischen Studie aus, die an „circa 10 Zentren (ambulant)“ durchgeführt wird (Abschnitt V.5). Die vom AS beantragte Studiendauer pro Patient beträgt 4 Jahre, die Rekrutierungsphase soll bis zu 1 Jahr dauern, die Nachbeobachtung weitere 6 Monate. Aus den Angaben des AS geht ferner hervor, dass die Studie GCP Standards (Good Clinical Practice) entsprechen soll.

Studienkosten

Der AS macht keine Angaben zu den möglichen Gesamtkosten der Erprobungsstudie. Jedoch führt er in der Anlage 20 des Antrags die Kosten der einzelnen Posten auf, so dass eine Kalkulation der Gesamtkosten möglich ist. Unter der Annahme, dass die Studie 450 Patienten einschließt, im günstigsten Fall 6 Jahre dauert, jedes der 10 Studienzentren jeweils 1-mal geschult wird sowie 1 Prüfarzt pro Studienzentrum an den jährlichen Treffen teilnimmt, lassen sich mögliche Gesamtkosten der Erprobungsstudie von circa 3,8 Mio. € errechnen. Dies entspricht einem Aufwand pro Patient von 8500 €

4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Im Folgenden wird die beantragte Studie in ihren Eckpunkten kommentiert, gefolgt von einer zusammenfassenden Darstellung der Konsequenzen.

Studientyp

Das vom AS gewählte Studiendesign ist im Grundsatz nachvollziehbar und erscheint sinnvoll.

Die vorgeschlagene Studie erreicht aufgrund ihres randomisierten Designs das ausreichend sichere Erkenntnisniveau, das als Ziel der Erprobung anzustreben ist [1]. Allerdings ist anstatt der vorgeschlagenen einfachen Verblindung eine doppelte Verblindung (Verblindung der Studienteilnehmer sowie verblindete Endpunkterhebung) möglich und anzustreben, um subjektive Beeinflussungen der Endpunkte zu vermeiden.

Zielpopulation

Die vom AS gewählte Definition der Zielpopulation ist weitgehend nachvollziehbar und erscheint grundsätzlich sinnvoll.

Gefolgt werden kann dem Vorschlag des AS, Patienten mit einer Stäbchen-Zapfen-Dystrophie einzuschließen sowie Patienten mit einer Zapfen-Stäbchen-Dystrophie auszuschließen.

Unter der Annahme, dass die Prüfintervention bei fortgeschrittenen Stadien der RP weniger wirksam ist, sollte neben dem vom AS genannten Kriterium eines Visus $\geq 0,1$ auch eine Mindestgröße des Gesichtsfelds als Einschlusskriterium berücksichtigt werden.

Prüfintervention

Die vom AS gewählte Prüfintervention der TES mit einer Stimulationsstärke von 200 % der individuellen Reizschwelle ist grundsätzlich nachvollziehbar und sinnvoll. Alternativ könnte auch eine Stimulationsstärke von 150 % zur Anwendung kommen.

Angemessene Vergleichsintervention(en)

Dem Vorschlag des AS, die Scheinbehandlung als Vergleichsintervention zu verwenden, wird gefolgt. Der bereits erwähnte Punkt der Verblindung der Studienärzte sollte jedoch berücksichtigt werden.

Studienhypothese, Endpunkte, Fallzahlabeschätzung

Die Angaben des AS zu Studienhypothese und Endpunkten sind nur teilweise nachvollziehbar. Die Angaben des AS zur Fallzahlabeschätzung bedürfen grundlegenderer Kommentierung.

Die vom AS vorgeschlagene Überlegenheitsfragestellung entspricht dem Ziel der Erprobung, auf Basis des festgestellten Potenzials einen patientenrelevanten Nutzen der neuen Intervention nachzuweisen. Die Studienhypothese sollte jedoch auf den Endpunkt der

Gesichtsfeldfläche allein eingegrenzt werden. Bezüglich des zweiten vorgeschlagenen primären Endpunkts Patientenzufriedenheit sind den AS-Unterlagen keine weitere Angaben, insbesondere zur möglichen Operationalisierung, zu entnehmen. Damit ist die Relevanz des Endpunkts fraglich. An dessen Stelle wird vorgeschlagen, in der Erprobungsstudie gesundheitsbezogene Lebensqualität als sekundären Endpunkt zu erfassen. Mit dem Fragebogen Visual Functioning Questionnaire VFQ-25 existiert ein etabliertes Maß zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität im Kontext von Augenerkrankungen [22].

Des Weiteren lassen die vorhandenen Daten vermuten, dass sich für TES gegenüber einer Scheinbehandlung sowohl Vorteile als auch Nachteile ergeben. Das Ziel der Erprobungsstudie sollte darin bestehen, die möglichen Vorteile aber auch Nachteile mit hinreichender Genauigkeit zu charakterisieren, damit eine Gesamtabwägung zu Nutzen und Schaden der TES möglich wird.

So manifestiert sich der natürliche Verlauf der RP üblicherweise in einer Verringerung des Gesichtsfelds, einer Störung des Kontrast- oder Farbsehens und einem Visusverlust. Es sind somit Endpunkte zu wählen, die den möglichen Nutzen und Schaden der TES in deren Gesamtheit erfassen können. In Anlehnung an die Vorgängerstudien Schatz 2011 und EST-2 erscheint es daher angebracht und notwendig, in der Erprobungsstudie desweiteren folgende sekundäre Endpunkte zu betrachten:

- Visus
- Farbwahrnehmung
- Kontrastwahrnehmung
- Dunkeladaptation

Mit den vom AS vorgeschlagenen genetischen Analysen lassen sich möglicherweise Subgruppen identifizieren, in denen die Effekte der TES besonders groß oder klein sind. Weil diese Analysen jedoch zum jetzigen Zeitpunkt rein explorativer Natur sind, sollte dies nicht im Rahmen der Erprobungsstudie selbst erfolgen, sondern allenfalls im Rahmen einer zusätzlichen Teilstudie.

Als nicht nachvollziehbar sind die Ausführungen des AS zur Fallzahlabeschätzung zu bewerten: Es wird aus den Unterlagen nicht ersichtlich, auf Basis welcher Kalkulation der AS zu einer Fallzahlplanung von 450 Patienten gelangt. Angeführt wird lediglich die Zahl von 10 % potenzieller Studienabbrecher (drop-outs und withdrawals), welche laut AS ersetzt werden können. Zudem fehlen in den antragsrelevanten Abschnitten zur Erprobungsstudie Angaben zum angenommenen Fehlerniveau der ersten und zweiten Art sowie zur angenommenen Effektstärke der TES, auf deren Basis eine Fallzahlabeschätzung erst möglich ist.

Im Folgenden wird daher eine orientierende Fallzahlplanung, die sich wesentlich auf die vom AS präsentierten Daten stützt, vorgestellt.

Die notwendige Annahme über die Größe des Effekts der TES erfolgt primär auf Basis der Befunde der Vorgängerstudie Schatz 2011, nämlich dass die Gesichtsfeldfläche in der Gruppe mit 150 % Reizschwelle über den Untersuchungszeitraum um circa 500 deg² (Quadratgrad) zunahm, in der Gruppe mit Scheinbehandlung um circa 450 deg² abnahm. Zur Prüfung des Einflusses potenziell kleinerer nachzuweisender Effekte wird daneben eine halbierte Effektgröße zugrunde gelegt; dies unter anderem vor dem Hintergrund, dass sich in der Folgestudie EST-2 keine signifikanten Effekte zeigten.

Aufgrund fehlender Angaben in der Studie zur Standardabweichung (SD) der Change-Werte, das heißt der Differenz zwischen Baseline- und Endwerten, wird diese für die Fallzahlabeschätzung geschätzt: Hierzu wird eine gepoolte SD der Behandlungsgruppen für Baseline- und Endwert und unter Annahme einer Korrelation von $r = 0,8$ zwischen Baseline und Endwert die SD des Change-Werts berechnet.

Es werden Szenarien basierend auf einer gleichmäßigen Verteilung der Patienten sowie auf einer Verteilung von 2:1 auf die Gruppen, wie sie vom AS vorgeschlagen wird, vorgestellt.

Im Einzelnen gelten folgende Annahmen für die Fallzahlabeschätzung:

- Signifikanzniveau (α): Als Signifikanzniveau für die Fragestellung wird ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ festgelegt.
- Power ($1-\beta$): Die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art, β , wird auf 20 % festgelegt, sodass die Power bei 80 % liegt.
- Therapieeffekt: Differenz der Change-Werte zwischen den Behandlungsgruppen gemäß Schatz 2011 (Szenarien 1 & 3); 50 % dieser Differenz der Change-Werte zwischen den Behandlungsgruppen (Szenarien 2 & 4)
- Randomisierungsverhältnis: gleichmäßige Verteilung der Patienten auf die Gruppen (Szenarien 1 & 2); Randomisierungsverhältnis von 2:1 (Szenarien 3 & 4)
- Analysemethodik: Die Hypothese wird parametrisch getestet.
- Anstelle der vom AS vorgeschlagenen Per-Protocol-Analyse müssen die Auswertungen auf den Befunden aller Patienten beruhen (nach intention to treat).
- Therapie- und Studienabbrecher werden hier nicht berücksichtigt.

Auf der Basis der obigen Annahmen ergeben sich rechnerisch die in Tabelle 2 dargestellten Fallzahlen für die verschiedenen Szenarien.

Tabelle 2: Fallzahlplanung zu einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ und einer Power von $1-\beta = 80\%$

Szenario	Beschreibung	Erforderliche Fallzahl n
1	Effekt: Differenz der Change-Werte (Therapieende – Baseline), Ratio 1:1	248
2	Effekt: 50 % Differenz der Change-Werte (Therapieende – Baseline), Ratio 1:1	980
3	Effekt: Differenz der Change-Werte (Therapieende – Baseline), Ratio 2:1	278
4	Effekt: 50 % Differenz der Change-Werte (Therapieende – Baseline), Ratio 2:1	1103

Die Variation von Effektgrößen und Randomisierungsverhältnissen führt zu Fallzahlen im Bereich von ca. 250 bis 1100 Patienten. In der Tabelle 2 ist erkennbar, dass die Größenordnung der notwendigen Fallzahl maßgeblich von der Größe des nachzuweisenden Effekts abhängt. Bei Annahme einer Effektgröße, die der Studie Schatz 2011 entspricht, ergeben sich geringe Fallzahlen, die unter der Fallzahlangabe des AS liegen. Die Halbierung der Effektgröße führt zu einer Erhöhung der notwendigen Fallzahl um etwa den Faktor 4. Nur einen sehr geringen Anteil an den Unterschieden der Fallzahlen hat das Randomisierungsverhältnis.

Studiendurchführung und -dauer

Dem Vorschlag des AS, die Studie multizentrisch durchzuführen, wird gefolgt.

Der AS macht keine genauen Angaben zur erwarteten Studiendauer der Erprobungsstudie. Aus seinen Unterlagen wird aber ersichtlich, dass der AS pro Patient eine Studiendauer von mindestens 5,5 Jahren erwartet (inklusive Rekrutierungsphase, Behandlungsphase und Nachbeobachtungsphase). Diese Kalkulation umfasst noch nicht die Studienausswertung. Berücksichtigt man die hohe Patientenzahl sowie den Aufwand von Studienvorbereitung und -auswertung, so ist eine minimale Studiendauer von 6 Jahren erwartbar.

Vor dem Hintergrund dieser langen Studiendauer erscheint eine Interimsanalyse für den primären Endpunkt Gesichtsfeld sinnvoll, die nach der Hälfte der Zeit, also nach 2 Jahren Behandlung mit TES, durchgeführt werden sollte. Die Interimsanalyse sollte einen Studienabbruch bei klar erkennbarer Über- oder Unterlegenheit aber auch bei Futilität erlauben. Eine solche Interimsanalyse hinsichtlich des primären Endpunkts würde die Fallzahlabstimmung gemäß der O'Brian-Fleming-Methode um den Faktor 1,01 erhöhen [23].

Die Studie ist – wie vom AS vorgeschlagen – unter Einhaltung der Regeln der GCP durchzuführen. Eine Genehmigung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erscheint gemäß § 23b MPG erforderlich, weil es im Rahmen der Studie durch die Scheinbehandlung zu einer zusätzlichen studienbedingten invasiven Intervention kommt.

Studienkosten

Auf Basis der Ausführungen des AS zu Studienkosten sowie der Berechnung der Fallzahlen lässt sich ein Gesamtaufwand der Studie je nach Szenario von 2,3 Mio. € bis 8,7 Mio. € berechnen. Je nach Szenario liegt der Aufwand je Proband bei bis zu 9300 € und ist als sehr hoch einzuschätzen.

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

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der TES zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Die Erfolgsaussichten einer Erprobung werden durch die folgenden Rahmenbedingungen beeinflusst:

Die technischen und fachlichen Voraussetzungen für die Erprobungsstudie werden als gut angesehen, da die TES neben einer ambulanten Anwendung in Augenkliniken und bei Fachärzten ebenso bei Optikern oder – nach Schulung der Patienten – auch in einer Heimselbstbehandlung durchgeführt werden kann. Zudem besitzt der AS – wie die EST-2-Studie demonstriert – Erfahrungen mit der Konzeption und Durchführung dieser Art Studien.

Dadurch, dass bereits bestehende Organisationsstrukturen des AS beziehungsweise der beteiligten Studienzentren benutzt werden können, erscheint ein breiter und schneller Start der Erprobungsstudie als möglich. Auch auf Seiten der Patienten dürfte ein hohes Interesse an einer Studienteilnahme bestehen, da es bei RP derzeit keine Therapiealternativen mit einem erwiesenen Nutzen gibt.

Vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung ist die Fallzahlplanung von besonderer Bedeutung. Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts maßgeblich. Unter Annahme einer Effektstärke, wie sie aus den Antragsunterlagen abgeleitet werden kann, liegen die Fallzahlen in der Größenordnung der Fallzahlangaben des AS und lassen es als machbar erscheinen, dass eine genügend große Zahl von Patienten für eine Erprobungsstudie in der geplanten Zeit zu rekrutieren ist.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 08.05.2014 [Zugriff: 12.05.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO_2014-03-20.pdf.
2. Rayapudi S, Schwartz SG, Wang X, Chavis P. Vitamin A and fish oils for retinitis pigmentosa. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (12): CD008428.
3. Schatz A, Rock T, Naycheva L, Willmann G, Wilhelm B, Peters T et al. Transcorneal electrical stimulation for patients with retinitis pigmentosa: a prospective, randomized, sham-controlled exploratory study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(7): 4485-4496.
4. Okuvision GmbH. Transcorneal electrostimulation for therapy of retinitis pigmentosa: full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 28.04.2014 [Zugriff: 07.07.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01837901>.
5. Gosheva M, Schatz A, Zrenner E, Bartz-Schmidt KU, Gekeler F. Transkorneale Elektrostimulation zur Therapie bei Retinitis pigmentosa: eine prospektive, randomisierte, einfach-blinde Folgestudie EST-II: Gesichtsfeldbefunde [Manuskript].
6. Gekeler F, Gosheva M, Pach M, Schatz A, Willmann G. Transcorneal electrical stimulation in patients with retinitis pigmentosa: first results from the sham-controlled, masked EST2 trial with 60 patients treated weekly for 1 year [Präsentationsfolien]. *EURETINA*; 26.-29.09.2013; Hamburg, Deutschland.
7. National Eye Institute. Evaluation of safety of ciliary neurotrophic factor implants in the eye: full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 03.03.2008. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00063765>.
8. Fujikado T, Morimoto T, Kanda H, Kusaka S, Nakauchi K, Ozawa M et al. Evaluation of phosphenes elicited by extraocular stimulation in normals and by suprachoroidal-transretinal stimulation in patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245(10): 1411-1419.
9. Morimoto T, Fukui T, Matsushita K, Okawa Y, Shimojyo H, Kusaka S et al. Evaluation of residual retinal function by pupillary constrictions and phosphenes using transcorneal electrical stimulation in patients with retinal degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244(10): 1283-1292.
10. Gekeler F, Messias A, Ottinger M, Bartz-Schmidt KU, Zrenner E. Phosphenes electrically evoked with DTL electrodes: a study in patients with retinitis pigmentosa, glaucoma, and homonymous visual field loss and normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(11): 4966-4974.
11. Fujikado T, Morimoto T, Matsushita K, Shimojo H, Okawa Y, Tano Y. Effect of transcorneal electrical stimulation in patients with nonarteritic ischemic optic neuropathy or traumatic optic neuropathy. *Jpn J Ophthalmol* 2006; 50(3): 266-273.

12. Okuvision GmbH. Transcorneal electrical stimulation: multicenter safety study; full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 28.04.2014 [Zugriff: 07.07.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01835002>.
13. University of Oxford. TES for the treatment of RP (TESOLAUK): full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 24.06.2014 [Zugriff: 07.07.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01847365>.
14. Nova Southeastern University. Electro-acupuncture and Transcorneal Electrical Stimulation (TES) for the treatment of vision loss due to retinitis pigmentosa: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 11.03.2014 [Zugriff: 07.07.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02086890>.
15. Morimoto T, Fujikado T, Choi JS, Kanda H, Miyoshi T, Fukuda Y et al. Transcorneal electrical stimulation promotes the survival of photoreceptors and preserves retinal function in Royal College of Surgeons rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(10): 4725-4732.
16. Morimoto T, Miyoshi T, Sawai H, Fujikado T. Optimal parameters of transcorneal electrical stimulation (TES) to be neuroprotective of axotomized RGCs in adult rats. *Exp Eye Res* 2010; 90(2): 285-291.
17. Ni YQ, Gan DK, Xu HD, Xu GZ, Da CD. Neuroprotective effect of transcorneal electrical stimulation on light-induced photoreceptor degeneration. *Exp Neurol* 2009; 219(2): 439-452.
18. Schmid H, Herrmann T, Kohler K, Stett A. Neuroprotective effect of transretinal electrical stimulation on neurons in the inner nuclear layer of the degenerated retina. *Brain Res Bull* 2009; 79(1): 15-25.
19. Morimoto T, Miyoshi T, Matsuda S, Tano Y, Fujikado T, Fukuda Y. Transcorneal electrical stimulation rescues axotomized retinal ganglion cells by activating endogenous retinal IGF-1 system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(6): 2147-2155.
20. Pardue MT, Phillips MJ, Yin H, Fernandes A, Cheng Y, Chow AY et al. Possible sources of neuroprotection following subretinal silicon chip implantation in RCS rats. *J Neural Eng* 2005; 2(1): S39-S47.
21. Okuvision GmbH. Transcorneal electrical stimulation therapy for retinal disease: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 03.03.2012 [Zugriff: 07.07.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00804102>.
22. Orr P, Rentz AM, Margolis MK, Revicki DA, Dolan CM, Colman S et al. Validation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(6): 3354-3359.
23. Wittes J. Sample size calculations for randomized controlled trials. *Epidemiol Rev* 2002; 24(1): 39-53.