



# Zusammenfassende Dokumentation

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

Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter  
Epilepsie

Vom 21.03.2024

Unterausschuss Methodenbewertung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)



## Inhalt

<b>A</b>	<b>Beschluss und Tragende Gründe</b> .....	<b>6</b>
<b>A-1</b>	<b>Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Absatz 1 SGB V</b> .....	<b>6</b>
<b>A-2</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>6</b>
A-2.1	Auslöser der Beratungen zu einer Erprobungs-Richtlinie .....	6
A-2.2	Ankündigung des Bewertungsverfahrens .....	6
A-2.3	IQWiG-Beauftragung und Bericht zur Potenzialbewertung .....	7
<b>B</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>8</b>
<b>B-1</b>	<b>Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen</b> .....	<b>8</b>
<b>B-2</b>	<b>Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>8</b>
<b>B-3</b>	<b>Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer</b> .....	<b>8</b>
<b>B-4</b>	<b>Übersicht</b> .....	<b>9</b>
B-4.1	Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde .....	9
B-4.2	Nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen .....	11
<b>B-5</b>	<b>Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>11</b>
<b>B-6</b>	<b>Schriftliche Stellungnahmen</b> .....	<b>11</b>
B-6.1	Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen .....	12
<b>B-7</b>	<b>Mündliche Stellungnahmen</b> .....	<b>42</b>
B-7.1	Teilnahme und Offenlegung von Interessenkonflikten.....	42
B-7.2	Wortprotokoll der Anhörung zum Stellungnahmeverfahren.....	43
B-7.3	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen.....	44
<b>B-8</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen</b> .....	<b>44</b>
<b>C</b>	<b>Anlagen</b> .....	<b>45</b>
<b>C-1</b>	<b>Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung</b> .....	<b>45</b>
C-1.1	Einleitung des Beratungsverfahrens .....	45
C-1.2	Bekanntmachung im Bundesanzeiger (BAnz AT 16.10.2017 B4) .....	45
C-1.3	Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen .....	45
C-1.4	Eingegangene Einschätzungen .....	45
<b>C-2</b>	<b>Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>45</b>
C-2.1	Beschlussentwurf (BE) über die Erprobungs-Richtlinie (Erp-RL): Transkutane Vagusnervstimulation.....	45
C-2.2	Tragende Gründe (TG) zum BE Erp-RL.....	45
C-2.3	Schriftliche Stellungnahmen.....	45
C-2.4	Wortprotokoll zum Stellungnahmeverfahren .....	45
<b>C-3</b>	<b>Beschluss</b> .....	<b>45</b>
<b>C-4</b>	<b>Tragende Gründe</b> .....	<b>45</b>



## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BAnz	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 Beschluss und Tragende Gründe**

Der Beschluss zur Erprobungs-Richtlinie und die Tragenden Gründe zum Beschluss sind im Kapitel C abgebildet.

Das Beratungsverfahren ist unter folgendem Link dokumentiert: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/121/>.

### **A-1 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 in Kapitel C abgebildet.

## **A-2 Anhang**

### **A-2.1 Auslöser der Beratungen zu einer Erprobungs-Richtlinie**

Der G-BA hat am 7. Juli 2016 den Antrag auf Erprobung der transkutanen Vagusnervstimulation (t-VNS) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, positiv beschieden. Danach weist die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative im Vergleich zu alleiniger Pharmakotherapie auf.

Gleichzeitig hat der G-BA festgestellt, dass auf Basis der mit dem Antrag eingereichten Unterlagen eine Erprobungsstudie konzipiert werden kann, die eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 17. August 2017 beschlossen, das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der t-VNS zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, einzuleiten (s. Kapitel C-1). Zuvor und erneut vor Beschluss der Richtlinie zur Erprobung hatte sich der G-BA versichert, dass zu dem jeweiligen Zeitpunkt keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien vorlagen, die grundsätzlich geeignet wären, derzeit oder in naher Zukunft einen Nachweis des Nutzens dieser Methode zu liefern. In den Jahren 2018 bis 2020 ruhten die Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie aufgrund einer unklaren Versorgung mit dem Medizinprodukt, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode maßgeblich beruht.

### **A-2.2 Ankündigung des Bewertungsverfahrens**

#### **A-2.2.1 Ankündigung im Bundesanzeiger über die Aufnahme von Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung**

Die Bundesanzeiger-Veröffentlichung zur Ankündigung über die Aufnahme von Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung ist in Kapitel C-1 abgebildet.

#### **A-2.2.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen**

Der Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen ist in Kapitel C-1 abgebildet.

#### **A-2.2.3 Eingegangene Einschätzungen**

Die eingegangenen Einschätzungen sind in Kapitel C-1 abgebildet.

### **A-2.3 IQWiG-Beauftragung und Bericht zur Potenzialbewertung**

Mit Beschluss vom 27. Februar 2020 und vom 24. August 2023 wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, ein erneute systematische Erfassung und Bewertung der Evidenz der transkutanen Vagusnervstimulation zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind, oder diesen ablehnen, durchzuführen. Zuletzt sollten ergänzend die vom Hersteller des für die technische Anwendung der Methode maßgeblichen Medizinprodukts vorgelegten Unterlagen daraufhin geprüft werden, ob sich daraus Änderungsbedarf an den im Entwurf der Erprobungs-Richtlinie zur transkutanen Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie (in der Fassung vom 31.03.2022, nach Stellungnahmeverfahren) vorgesehenen Eckpunkten ergibt.

Die Beschlüsse zur Beauftragung des IQWiG sind unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/121/> abrufbar.

Die Berichte des IQWiG zur Transkutanen Vagusnervstimulation zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie E16-03, E16-04, E20-06 sowie E23-07 sind abrufbar unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de).

Sie wurden 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. April 2021 den in Kapitel B-4.3 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-4.3 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V (Sitzung am 22. April 2021);
- Betroffenheit der in Kapitel B-4.3 genannten Medizinproduktehersteller (Sitzung am 22. April 2021).

### **B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens**

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 22.04.2021 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen (s. Kapitel C-2) wurden den Stellungnahmeberechtigten am 22.04.2021 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 schriftlichen Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesärztekammer (BÄK)	20.05.2021	Verzicht auf Abgabe einer SN
<b>Fachgesellschaften</b>		
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)		Keine SN eingegangen
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)	18.05.2021	
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)	20.05.2021	
Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN)	20.05.2021	gemeinsame Stellungnahme von DGN und DGKN
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)	18.05.2021	Verzicht auf Teilnahme an der Anhörung
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	20.05.2021	gemeinsame Stellungnahme von DGN und DGKN
Deutsche Gesellschaft für Neurologische Rehabilitation (DGNR)		Keine SN eingegangen
Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN)		Keine SN eingegangen
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM)		Keine SN eingegangen
Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)	27.05.2021	Verfristet eingegangene Stellungnahme
<b>Betroffene Medizinproduktehersteller</b>		
electroCore LLC		Keine SN eingegangen
Livanova Deutschland GmbH	20.05.2021	
tVNS Technologies GmbH	02.05.2021	

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der schriftlichen Stellungnahme	Bemerkungen
Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller		
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland)		Keine SN eingegangen
Bundesverband der Hörgeräte-Industrie e.V. (BVHI)		
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)		
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)		
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)		
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.		
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)		
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)		
Deutscher Bundesverband der Epithetiker e.V. (dbve)		
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)		
Verband CPM Therapie e.V.		
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)		
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)		
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)		
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)		
Zentralvereinigung medizinischer Fachhändler,		

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der schriftlichen Stellungnahme	Bemerkungen
Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)		

#### **B-4.2 Nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen**

Die folgenden nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen haben unaufgefordert eine Positionierung eingereicht:

Organisation/Institution	Eingang der Positionierung
Deutscher Bundesverband der Epithetiker (dbve)	25.04.2021

#### **B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Die Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens sind in Kapitel C-2 abgebildet.

#### **B-6 Schriftliche Stellungnahmen**

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind in Kapitel C-2 abgebildet

### 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 Kapitel C-2 abgebildet. In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
<b>Vorbemerkung/Allgemein</b>					
1	dbve	Es werden keine Änderungen oder Ergänzungen vorgeschlagen	Es liegen uns keine Kenntnisse vor, die uns eine qualifizierte Stellungnahme oder Änderungsvorschläge ermöglichen	Kenntnisnahme	Keine Änderung
2	DGN, DGKN	Die DGN und DGKN schließen sich der ausführlichen Stellungnahme der DGfE in dem meisten Punkten an. Hier werden aber zusätzlich einzelne darüberhinausgehende Punkte und ggf. Dissens dargestellt.	Es besteht Übereinstimmung mit den meisten von der DGfE getätigten Stellungnahmen.	Kenntnisnahme	Keine Änderung
3	GNP	Die GNP begrüßt den Entwurf zur Erprobung der tVNS sehr, da das Verfahren wegen seiner Non-Invasivität und der einfachen Beendigung der Therapie bei fehlendem Effekt deutliche Vorteile gegenüber der implantierten VNS hat und im Falle einer nachgewiesenen Wirksamkeit eine interessante		Kenntnisnahme	Keine Änderung

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		Alternative bei der Behandlung therapierefraktärer Epilepsien wäre.			
4	tVNS Technologies GmbH	Die Beschlussvorlage unterstütze ich in der vorliegenden Form ohne jeglichen Änderungswunsch.		Kenntnisnahme	Keine Änderung
5	DGKJ	Grundsätzlich unterstützen wir die vorgelegte Richtlinie und haben keinerlei Einwände. Wir verweisen jedoch zusätzlich auf das kürzlich veröffentlichte Konsensuspapier zur Qualität des Reportings. Dieses erhalten Sie in der Anlage. Wir empfehlen, bei der Aufstellung der tragenden Gründe auch explizit auf das Konsensuspapier hinzuweisen und diesem entsprechend im Verfahren Rechnung zu tragen.	Konsensuspapier: Farmer et al.: International Consensus Based Review and Recommendations for Minimum Reporting Standards in Research on Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (Version 2020). Frontiers in Human Neuroscience, March 2021, Volume 14, Article 568051	Die Tragenden Gründe werden zum § 8 der Erprobungs-Richtlinie mit einem Hinweis auf die Publikation von Farmer et al. (Konsensuspapier) ergänzt.	Keine Änderung
<b>Zu § 1 Zielsetzung</b>					
6	DGfE, DGN, DGKN	Die DGfE, DGN und DGKN stimmen der Zielsetzung der Schaffung einer besseren Datenlage zur Beurteilung des Nutzens der Behandlung mit tVNS zu.	Die Verwendung von Outcome-Maßen, die auf einer Reduktion der Anfallsfrequenz beruhen, sind aus Sicht der DGfE, DGN und DGKN grundsätzlich geeignet, um einen Nutzen einer Behandlungsmethode zu belegen.	Kenntnisnahme	Keine Änderung

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
7	DGfE	Die hierfür Tragenden Gründe werden jedoch nur teilweise geteilt.	Die in den randomisierten Studien aus China und Deutschland berichteten Fallzahlen und Ergebnisse differieren jedoch erheblich. Insofern erscheint eine Bestätigung der teils berichteten sehr guten Wirksamkeit sinnvoll.	Kenntnisnahme	Keine Änderung
8	DGN, DGKN	Darüber hinaus wären sekundäre Studienendpunkte in den Domänen Kognition und Stimmung sinnvoll.	Da 1. auf diesen Gebieten um häufige und relevante Komorbiditäten auftreten und 2. die invasive VNS mittlerweile auch zur Therapie der Depression zugelassen ist, sodass hier positive Effekte zu erwarten sind. Anmerkung die Studie Bauer et al liegt nun in publizierter Form vor: Bauer S. et al. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (cMPsE02). Brain Stimul. 2016 May-Jun;9(3):356-363. doi: 10.1016/j.brs.2015.11.003 .	siehe Auswertung zu Nummer 37	Siehe Nummer 37
9	DGfE, DGN, DGKN	Die Durchführung der Studie durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) ist eine Forderung, die grundsätzlich unterstützt wird. Es sollte jedoch definiert werden, um was für eine Institution es sich handeln soll (Universitäres Studienzentrum, andere Institutionen?), welche	Die Durchführung produktbezogener Studien durch unabhängige Institutionen und nicht durch einen privaten Sponsor ist eine Forderung des G-BA, die von der üblichen Praxis von Medizingerätstudien abweicht und daher einer Spezifizierung bedarf.	Dass die Studie durch eine UWI durchzuführen ist, fordert der Gesetzgeber im § 137e Absatz 5 SGB V: „Der G-BA schließt für die wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung mit den maßgeblichen Wissenschaftsverbänden einen Rahmenvertrag, der insbesondere die Unabhängigkeit der	Keine Änderung

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		<p>Qualifikationen hier erwartet werden, ob dies sich auf Finanzierungsaspekte auswirkt und in welcher Form hierbei eine Kooperation zwischen der Institution und dem Produkthersteller vorgesehen ist.</p>		<p>beteiligten wissenschaftlichen Institutionen gewährleistet, oder beauftragt eigenständig eine UWI. An der Erprobung beteiligte Medizinproduktehersteller oder Unternehmen, die als Anbieter der zu erprobenden Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, können auch selbst eine UWI auf eigene Kosten mit der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung der Erprobung beauftragen.“</p> <p>Die Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung, die von der UWI zu erfüllen sind, werden im § 8 der Erprobungs-Richtlinie geregelt und entsprechen dem 2. Kapitel § 26 Absatz 4 der Verfahrensordnung des G-BA.</p> <p>Wenn der G-BA die UWI beauftragt, wird diese im Rahmen eines Vergabeverfahrens ermittelt. In den Ausschreibungsunterlagen erfolgen dann weitere Konkretisierungen zu den</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
				Aufgaben und Anforderungen an die UWI.	
10	DGN, DGKN	Zudem sollte geklärt werden ob hier auch von Fachgesellschaften etablierte Studienzentren vorgesehen sind.	Fachgesellschaften verfügen über das spezifische Wissen und ihre Mitgliedschaft verfügt über Zugang zu den zu untersuchenden Patientinnen und Patienten.	Die Leistungserbringer (Studienzentren) werden von der UWI ausgewählt (siehe § 8 Absatz 1 Buchstabe f der Erprobungs-Richtlinie).	Keine Änderung
11	DGNC	Grundsätzlich befürwortet die DGNC die Zielsetzung zur Erarbeitung einer besseren Datenlage zur Beurteilung des Nutzens der Behandlung mit tVNS. Die Domäne der Neurochirurgen ist die Implantation der klassischen VNS, an der transdermalen (t) VNS werden Neurochirurgen nur ggf. kooperativ beteiligt sein. In den bisherigen Ausführungen ist unklar, welche Institutionen eine entsprechende Studie durchführen können und wie diese Studie finanziert sein wird. Grundsätzlich wird eine unabhängige Studie zur Wirksamkeitsbeurteilung befürwortet, zumal mit der klassischen VNS ein wirksames, sicheres und erprobtes Verfahren zur Verfügung steht.	Die Reduktion der Anfallsfrequenz als Maß der Effektivität ist nach Einschätzung der DGNC grundsätzlich geeignet, um einen Nutzen einer Behandlungsmethode zu belegen. Bisherige Ergebnisse waren sehr divergent, insofern ist eine abschließende Beurteilung derzeit noch nicht möglich. Der GBA fordert hier Studien durch unabhängige Institutionen und nicht durch einen privaten Sponsor. Dies sollte näher spezifiziert werden.	Zu der Frage, welche Institutionen eine entsprechende Studie durchführen können: siehe Auswertung zu Nr. 9 Zur Finanzierung der Studie: Derjenige, der die UWI beauftragt, finanziert die Studie. An der Erprobung beteiligte Medizinproduktehersteller oder Unternehmen, die als Anbieter der zu erprobenden Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, oder der G-BA können die UWI beauftragen.	Keine Änderung

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
12	LivaNova	<p>Wir stimmen grundsätzlich dieser Zielsetzung zur Generierung von belastbarer Evidenz durch eine randomisiert-kontrollierte Studie (RCT) für die tVNA Therapie überein, sind jedoch der Ansicht, dass die gegebene Referenzgrundlage aus den drei benannten Studien nur sehr bedingt belastbar ist, um eine Erprobungsstudie daraus abzuleiten.</p> <p><b>Änderungsvorschlag:</b> Der G-BA wird gebeten, die Evidenz-Grundlage welche zur Erprobungsrichtlinie geführt hat, noch einmal kritisch zu begutachten und sicherzustellen, dass diese für die getroffenen Entscheidungen ausreicht.</p>	<p>Die Rong et al. (2014) Studie ist definitiv keine RCT Studie. Die Patienten werden im beschriebenen Studien-Design lediglich im ‚Kontrollarm‘ mit sich selbst verglichen. Im Studienartikel wird der Anspruch auf einen randomisierten Studienansatz erhoben, welcher jedoch nicht mit der tatsächlichen Studienumsetzung nachzuvollziehen ist. Unter Umständen wurde die unklare Darstellung sowie Formulierungen wie ‚Methods: A total of 50 volunteer patients [...] were selected for a random clinical trial“ bzw. [...] the type and dose [...] were kept unchanged in both the control group and the treatment group.‘ sowie ‚Patients [...] were selected randomly [...]‘ bewusst verwendet, um den Eindruck einer RCT zu vermitteln.</p> <p>Aus unserer Sicht hätte diese Studie bereits bei der Potentialbewertung ausgeschlossen werden müssen, da die Publikation aufgrund von Irreführung bzw. aus wissenschaftlich methodischer Sicht als mangelhaft bezeichnet werden muss.</p> <p>Des Weiteren sind in der Studie keine genauen Angaben zur</p>	<p>In den Tragenden Gründen wurde auf die falsche Publikation von Rong et al. 2014 verwiesen. Die Fußnote 2 der Tragenden Gründe wird korrigiert.</p> <p>Der G-BA hat die in den Tragenden Gründen genannten Studien geprüft und in den Studien Aihua 2014 und Rong 2014b statistisch signifikante Effekte zugunsten der t-VNS gesehen. Der Effekt in der Studie Bauer 2015 ist zwar nicht statistisch signifikant, geht allerdings in dieselbe Richtung. Vor diesem Hintergrund wurde das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative angenommen. Klarstellend sei darauf hingewiesen, dass die Anforderungen des G-BA zur Potenzialfeststellung im Vergleich zu einer Nutzenfeststellung geringer sind.</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>Stimulationslokation zu finden. So zeigt die Abbildung (Fig. 2) zur Stimulationsumsetzung das rechte Ohr mit der effektiven Zone für den t-VNS Angriffspunkt. Es ist nicht klar, ob tatsächlich der rechte Vagus Nerv im Ohr stimuliert wurde, da im Publikationstext dazu keine Angaben zu finden sind.</p> <p>Für die Orientierung zur Konzeption einer Erprobungsstudie ist aus unserer Sicht lediglich nur die Studie von Bauer et.al (2015) eine belastbare Studienreferenz. Nachdem dort jedoch kein signifikanter Unterschied gezeigt werden konnte, stellt sich die Frage, ob die Methode der t-VNS Therapie in der Epilepsie im Ergebnis eine gerechtfertigte Behandlungsalternative vermuten lässt.</p>		
13	GNP	Bezüglich der Zielsetzung gibt es keine Änderungsvorschläge.		Kenntnisnahme	Keine Änderung
<b>Zu § 2 Fragestellung</b>					
14	DGfE, DGN, DGKN	Die DGfE, DGN und DGKN sind mit der Form der Fragestellung einverstanden.	Das Stimulationssystem ist zur zusätzlichen Anwendung bei bestehender Pharmakotherapie vorgesehen. Es ist davon auszugehen, dass die Effektivität sich als geringer als bei epilepsiechirurgischen	Kenntnisnahme	Keine Änderung

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			Eingriffen darstellen wird. Daher ist die vorherige Beurteilung einer fehlenden Eignung zur epilepsiechirurgischen Behandlung angemessen.		
15	DGfE, DGN, DGKN	Zur Überlegenheitsfragestellung werden im Folgenden Anmerkungen gemacht, die sich auf das Studiendesign beziehen.			
16	DGNC	Die Fragestellung ist vernünftig und wird bei Nachweis der Effektivität die Behandlung von Patienten mit therapierefraktären Epilepsien ergänzen können.	Bei nachgewiesener Effektivität könnte zukünftig ein Teil der heute invasiven klassischen VNS Implantationen möglicherweise vermieden werden. Grundsätzlich ist die Anwendung neben der Pharmakotherapie vorgesehen, wie auch bei der klassischen VNS.	Kenntnisnahme	Keine Änderung
17	DGNC	Effektive etablierte Therapieformen müssen weiter Vorrang haben und auch vor Studieneinschluss erwogen sein.	Die Effektivität der tVNS wird sicher unter der von resektiven oder diskonnektierenden epilepsiechirurgischen Eingriffen liegen. Die Option auf mögliche wirksamere epilepsiechirurgische Interventionen sollten vor Einsatz der tVNS abgeklärt werden.	Da in die Studie nur Patientinnen und Patienten, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, eingeschlossen werden, hat der epilepsiechirurgische Eingriff Vorrang vor der tVNS	Keine Änderung
18	LivaNova	Wir stimmen mit der Fragestellung überein. Änderungsvorschlag: Wir sind jedoch der Ansicht, dass die derzeit zur Verfügung stehenden Informationen nicht	Die zur Potenzialableitung zur Verfügung stehenden Studien, Rong et al., Aihua et al. sowie auch Bauer et al. liefern nur sehr eingeschränkte und nicht konsistente Informationen und schaffen dadurch nur bedingt	Um die abschließende Bewertung des Nutzens der t-VNS zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie zu ermöglichen soll eine Erprobungsstudie durchgeführt werden. Dabei geht es nicht um die	Keine Änderung

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		ausreichen, um eine lokale t-VNS Studie im geforderten Aussagewert planen zu können.	eine Grundlage zur Ergebnissicherheit. Das bedeutet letztendlich, ob es möglich ist, ein zielführendes Erprobungsstudienprotokoll zu erstellen und zu klären, ob t-VNS als ADD-ON-Therapie zur Pharmakotherapie gegenüber alleiniger Pharmakotherapie zur Reduzierung der Häufigkeit epileptischer Anfälle geeignet ist. Um für die Fragestellung ein geeignetes Studien-Design abzuleiten, ergeben sich eine Vielzahl von Variablen, welche in der Zweckmäßigkeit für die Ergebnissicherheit überlegt werden müssen.	Bewertung eines bestimmten Medizinproduktes, sondern um die Bewertung einer Methode für deren Anwendung mehrere entsprechende Medizinprodukte zur Verfügung stehen können, sofern diese dieselben Kernmerkmale (u.a. Stimulation des aurikulären Astes des Nervus vagus) aufweisen. In der Gebrauchsanweisung des jeweiligen Produktes werden die Anwendungsbedingungen beschrieben, unter denen die Wirksamkeit und Sicherheit belegt wurde.	
19	LivaNova	<b>Stimulationsort:</b> Ist es der rechte (Rong et al.) oder der linke Vagus-Nerv (Bauer et al. bzw. Rong et al.) im Ohr oder ist ein bilateraler Ansatz (Aihua et al.) zielführend? Die drei Referenzstudien geben dazu keine konsistente Information.	In den tragenden Gründen wird bzgl. den Stimulationseinstellungen auf die Gebrauchsanweisung des Herstellers verwiesen. Diese lag jedoch den Unterlagen zum Stellungnahmeverfahren nicht bei. Eine Bewertung der Zweckmäßigkeit der Stimulationsparameter, operationalisiert durch das eingesetzte Medizinprodukt im Rahmen der Erprobungsstudie und die zu Grunde liegende Evidenz für die	siehe Auswertung zu Nummer 18	
20	LivaNova	<b>Stimulationsart:</b> • Bauer et al.: konstante Stimulationsfrequenz von 25 Hz mit einer Pulsdauer von		siehe Auswertung zu Nummer 18	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		<p>0,25 ms umgesetzt in einem ,30sec An / 30 sec Aus' Rhythmus über täglich 4 Stunden, bei patientenindividuell eingestellter Stromintensität.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rong et al: konstante Intensität von 1mA Stromstärke, Stimulationsfrequenz von 20-30 Hz mit einer Pulsdauer <math>\leq 1</math>ms, bei einer zweimal 30-Minuten-Anwendung am Tag.</li> <li>• Aihua et al: konstante Frequenz von 20 Hz und einem Pulsdauer von 0.2s sowie einer in 2mA Schritten gesteigerte Stromintensität; jeweils drei 20-Minuten-Anwendungen am Tag.</li> </ul>	<p>t-VN-Stimulationsmethode ist somit an dieser Stelle nicht möglich.</p> <p>In einer 2020 publizierten Übersichtsarbeit (Jonathan Y.Y. Yap et al., Critical Review of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation: Challenges for Translation to Clinical Practice' /publiziert am 28.April 2020 in frontiers in Neuroscience) analysierte ein australisches Wissenschaftsteam den aktuellen Stand der Forschung zur t-VNS bzw. welche Parameter für die t-VN-Stimulation eine Rolle spielen. Als Schlussfolgerung der Untersuchung wird festgestellt, dass die Auswirkung der einzelnen Stimulationsparameter nicht schlüssig ist. Das hat zur Folge, dass die t-VN-Stimulation mit der jeweils eingestellten Frequenz, der Stromstärke bzw. Intensität oder der Pulsdauer in der therapeutischen Wirkung bisher noch nicht validiert werden konnte, jedoch für bestimmte eingestellte Werte auf eine Ergebnissicherheit übertragen werden müsste, um eine tragfähige Untersuchung durchführen zu können.</p> <p>In der Konsequenz ist somit zu vermuten, dass für die Methode der t-</p>		
21	LivaNova	<p>In einer ähnlichen Betrachtung ist auch, für die als ,wirkungslos' definierte <b>Stimulation im Vergleichsarm</b> zu hinterfragen.</p>	<p>werden konnte, jedoch für bestimmte eingestellte Werte auf eine Ergebnissicherheit übertragen werden müsste, um eine tragfähige Untersuchung durchführen zu können.</p> <p>In der Konsequenz ist somit zu vermuten, dass für die Methode der t-</p>	siehe Auswertung zu Nummer 18	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			VNS noch – mindestens teilweise – Grundlagenforschung zu betreiben ist. Wir sind überzeugt, dass eine Erprobungsstudie zur t-VNS entweder Ergebnisse dieser Grundlagen abwarten sollte oder die verschiedenen Stimulationsarten im Studiendesign Berücksichtigung finden sollten, um die vom G-BA geforderte „Überlegenheitsfragestellung“ zur t-VNS beantworten zu können. Hierzu wäre eine erneute Power Berechnung vorzunehmen. Eine Studie ist, nach unserer Ansicht, mit Stand der aktuellen Erkenntnisse nur schwierig realisierbar und kann in der Umsetzung die Studienkosten deutlich in die Höhe treiben.		
22	GNP	keine Änderungsvorschläge		Kenntnisnahme	Keine Änderung
Zu § 3 Population					
23	DGfE, DGN, DGKN	Die DGfE, DGN und DGKN stimmen grundsätzlich der gewählten Population zu.		Kenntnisnahme	Keine Änderung
24	DGfE, DGN, DGKN	Die Formulierung „ <b>die eine konstante Dosis von oralen Anti-Epileptika erhalten und bei denen keine Änderung der medikamentösen Therapie vorgesehen ist</b> “ wird	In der empfohlenen Studie wird von einer Placebo-Behandlung über einen Zeitraum von einem Jahr ausgegangen. Es ist jedoch bereits bei kürzer dauernden Placebo-kontrollierten	Mit Blick auf die Veränderung im Anfallsgeschehen aber auch zur besseren Einschätzung der Sicherheitsaspekte war vorgesehen, dass von der UWI ein Zeitraum bis zum	Der 2. Spiegelstrich wird gestrichen.

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		<p>problematisch bei Integration eines Placebo-Armes über einen langen Behandlungszeitraum</p>	<p>Studien bei Patienten mit pharmakorefraktären Epilepsien bekannt, dass Patienten im Placeboarm einem erhöhten Risiko eines SUDEP ausgesetzt sind (SUDEP: plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsiepatienten; Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. Lancet Neurol 2011;10:961-8).</p> <p>Eine Nicht-Anpassung einer bekanntermaßen zur Anfallskontrolle unzureichenden antiepileptischen Medikation ist daher ethisch problematisch. Diese Problematik verschärft sich bei der in dem Studiendesign geplanten Studiendauer von einem Jahr. Die Vorstellung einer über einen Zeitraum von einem Jahr unveränderten Studienmedikation bei einer Anfallsfrequenz von 3/Monat im Placeboarm erscheint darüber hinaus unrealistisch und wird zu Verletzungen des Designs oder zu einer hohen Dropoutrate im Placeboarm führen, die das Ergebnis</p>	<p>Studieneinschluss festzulegen ist, in dem die Patientinnen und Patienten eine konstante Dosis von oralen Anti-Epileptika erhalten. Grundlage für diese Vorgabe war die Überlegung, dass bei Einnahme einer konstanten Dosis von oralen Anti-Epileptika, die Endpunkte aussagekräftiger sind, als wenn im Laufe der Studie noch <b>vorhersehbar</b> ein Wechsel notwendig wird. Der G-BA geht nun jedoch davon aus, dass eine entsprechende Forderung verzichtbar ist.</p> <p>Seitens des G-BA war es durch seine Regelung auch nicht intendiert, dass erforderliche Anpassungen in der Medikation in der Interventions- und Kontrollgruppe unterbleiben. Vielmehr sollte zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie nicht schon eine vorgesehene Änderung der Medikation im Studienzeitraum geplant sein. Da das Einschlusskriterien aber offenbar missverständlich formuliert ist und auch fraglich ist, inwiefern dieses Kriterium von</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>der Studie infrage stellen kann. Zudem ist von einem Rekrutierungsproblem bei erforderlicher Einwilligung in eine einjährige Placebo-Behandlung auszugehen.</p> <p>Die DGFE, DGN und DGKN halten daher die Vorgabe einer für ein Jahr vorgesehenen konstanten Antiepileptikagabe trotz unzureichender Anfallskontrolle für nicht geeignet und schlägt Modifikationen des Studiendesigns vor (s.u.; Hamer HM, Holtkamp M, Kaiser T, Fey S, Rozinat K, Mayer T, Schulze-Bonhage A. Position paper of a German interdisciplinary round table on future designs of trials on adjunctive treatment with antiseizure drugs. <i>Seizure</i> 2020;78:53-56).</p>	<p>der UWI sinnhaft operationalisiert werden kann, sieht der G-BA von der Vorgabe, dass keine Änderung der medikamentösen Therapie vorgesehen ist, ab.</p> <p>Zudem wird eine klarstellende Regelung im Richtlinienentwurf aufgenommen, dass Änderungen in der Pharmakotherapie in beiden Studienarmen möglich sind.</p> <p>Dadurch soll der erhöhten Gefahr plötzlicher Todesfälle in der Kontrollgruppe der Erprobungsstudie vorgebeugt werden.</p>	
25	DGfE	Der Formulierung „Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Komorbiditäten) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Satz 1 ermöglicht wird“ stimmt die DGfE explizit zu.	Die DGfE weist darauf hin, dass eine Repräsentativität der Studienpopulation für die Zielpopulation ein Einschließen auch von Patienten mit Komorbiditäten impliziert. Wir schlagen vor, dies explizit zu machen.	Kenntnisnahme	Keine Änderung
26	DGNC	Die DGNC hält die Studien Population für geeignet.		Kenntnisnahme	Keine Änderung

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
27	DGNC	Es werden Rahmenbedingungen genannt, die aus Sicht der der DGNC in Anbetracht der langen Studiendauer <b>problematisch</b> sind: - keine Änderung der medikamentösen Therapie vorgesehen - Placebo-Arm	Bei pharmakoresistenten Epilepsien besteht im Placeboarm ein erhöhtes Risiko für plötzliche unerwartete Todesfälle (SUDEP). Je länger der Zeitraum ist, umso höher das Risiko (hier 1 Jahr). Die DGNC befürwortet die Option zur Anpassung der antiepileptischen Medikation - Weil dies ethisch erforderlich ist - Weil die Compliance der Patienten sonst nicht aufrecht erhalten werden kann	siehe Nr. 24	
28	DGNC	Keine Änderung: „Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Komorbiditäten) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Satz 1 ermöglicht wird“	Die DGNC stimmt hier zu. Die Auswahl der Studienpopulation sollte nahe an der typischerweise gerade auch psychiatrischen und anderen Komorbiditäten ausgesetzten Zielpopulation liegen.	Kenntnisnahme	Keine Änderung
29	LivaNova	Die Definition der Studienpopulation lässt in den Leitlinien bereits etablierte Verfahren außer Acht und hat somit aktuell zu breite Einschlusskriterien. Änderungsvorschlag: Im Rahmen der Erprobungsstudie sollte	Im Rahmen der Erprobungsstudie ist vorgesehen folgende Patientenpopulation für einen t-VNS Therapieversuch einzuschließen: Patient*innen • mit pharmakoresistenter Epilepsie und • die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen	Für Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen besteht auch die Möglichkeit der tiefen Hirnstimulation oder der invasiven Vagusnervstimulation. Es ist davon auszugehen, dass im Rahmen des	Keine Änderung

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		<p>folgende Patientenpopulation eingeschlossen werden: Patient*innen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mit pharmakoresistenter Epilepsie und</li> <li>• die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen</li> </ul> <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• über etablierte, alternative nicht-medikamentöse Verfahren (i-VNS, DBS) informiert wurden und für diese nicht in Frage kommen oder diese ablehnen.</li> </ul>	<p>Neben dem epilepsiechirurgischen Eingriff stehen derzeit für die pharmakoresistente Patientenpopulation schon etablierte, alternative, nicht-medikamentöse Behandlungsverfahren zu Verfügung, welche in der aktuellen S1-Leitlinie der DGN verankert sind und seit langem als Therapie bei pharmakoresistenter Epilepsie zum Einsatz kommen. Diese alternativen Verfahren sind die Deep Brain Stimulation (DBS) sowie das implantierbare Vagus-Nerv Stimulationssystem (i-VNS) als ADD-ON-Therapie zur medikamentösen Therapie bei pharmakoresistenter Epilepsie.</p> <p>Deshalb sollte die Population hinsichtlich der Auswahl so gestaffelt werden, dass Patienten nur unter einer bestimmten Voraussetzung in die t-VNS-Studie eingeschlossen werden können. Das heißt, ein t-VNS Therapieversuch sollte nur diesen Patientinnen und Patienten angeboten werden, welche für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen oder die implantierbare VNS-Therapie</p>	<p>Aufklärungsgesprächs zur Studienteilnahme eine entsprechende Information stattfindet. Diese Information ist jedoch nicht Bestandteil der Eckpunkte einer Erprobungsstudie.</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			(i-VNS) ablehnen oder dafür nicht die Voraussetzung gegeben ist.		
30	GNP	keine Änderungsvorschläge		Kenntnisnahme	Keine Änderung
<b>Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention</b>					
31	DGfE, DGN, DGKN	Die DGfE, DGN und DGKN halten die vorgesehene Verum-Behandlung für adäquat. Die vorgesehene <b>Placebo-Behandlung</b> ist jedoch aus oben genannten Gründen im vorgesehenen Design <b>problematisch</b> .	S.o., Patienten des Placeboarms werden einem erhöhten SUDEP-Risiko ausgesetzt, welches über einen Zeitraum von einem Jahr als ethisch nicht vertretbar angesehen wird.	Eine Sham-Behandlung ist nicht mit einer Placebo-Behandlung gleichzusetzen. Es ist bekannt, dass gerätegestützte Verfahren eine über den Placeboeffekt hinausgehende Wirkung haben können. Siehe zudem Auswertung zu 24.	In § 4 wird der Absatz 2 wie folgt gefasst: „Als Vergleichsintervention soll eine Scheinbehandlung vorgesehen werden. Dafür kann durch die Patientinnen und Patienten eine Elektrode am Ohr platziert werden, mit welcher der aurikuläre Ast des Vagusnervs nicht oder nicht ausreichend stimuliert wird. Die Scheinbehandlung soll als Add-on-Therapie zusätzlich zur bestehenden Pharmakotherapie durchgeführt werden.“

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
32	DGN, DGKN	Aus Sicht von DGN und DGKN ist es wichtig die kürzlich publizierten Empfehlungen zu „ <b>Minimum Reporting Standards in Research on Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (Version 2020)</b> “ zu beachten, bzw. diese Beachtung für die Erstellung von Studiendesigns vorschreiben (Farmer AD et al. International Consensus Based Review and Recommendations for Minimum Reporting Standards in Research on Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (Version 2020) Front Hum Neurosci. 2021 Mar 23;14:568051. doi: 10.3389/fnhum.2020.568051).	Die Technik der tVNS erlaubt unzählige Variationen in der Applikation der Intervention in klinischen Studien, welche häufig Einfluss auf die Effekte dieser Therapieform haben und welche ohne Kenntnis und detaillierte Beschreibung dieser Details nicht nachvollziehbar sind. Das wiederum erschwert die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in weiteren Studien, vor allem aber auch in der Anwendung an Patienten erheblich. Somit wird ohne diese minimalen Berichtsstandards die Translation von nachgewiesenen Effekten in die Praxis gefährdet.	Siehe Auswertung zu Nr. 5 und 18.	
33	DGNC	Die DGNC hält die vorgesehene tVNS-Behandlung für angemessen und umsetzbar, <b>den Placeboarm so nicht.</b>	Wie oben erwähnt, sollte der Placeboarm im Hinblick auf Dauer und Möglichkeit der Medikamentenanpassungen modifiziert werden. Dies erscheint der DGNC wegen Compliance und ethischer Vertretbarkeit erforderlich.	Anpassungen der Medikation sind in beiden Studienarmen möglich (siehe Nr. 24).	Ergänzung des Absatzes 3: „Sofern aus medizinischer Sicht notwendig, kann die bestehende medikamentöse Therapie in beiden Studienarmen individuell angepasst werden. Änderungen in der

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
					medikamentösen Therapie sind zu dokumentieren.“
34	LivaNova	<p>Die Intervention ist nicht genau genug beschrieben.</p> <p>Änderungsvorschlag: Die genutzte Technologie muss offengelegt werden bzw. muss ein in der Epilepsie CE-zertifiziertes Medizinprodukt sein, da das verwendete Medizinprodukt die technische Anwendung repräsentiert, auf welcher die t-VNS Behandlungsmethode maßgeblich beruht.</p>	<p>Zitat G-BA TrG 2.5: „Die Intervention ist die t-VNS. Dabei kommt ein Medizinprodukt zum Einsatz, welches aus einer Ohrelektrode und einem Stimulationsgerät besteht“.</p> <p>Die t-VNS erfolgt mittels eines Medizinproduktes auf dessen Einsatz die Methode maßgeblich in der Anwendung bzw. Therapiedurchführung beruht.</p> <p>Im Rahmen der Rong et al. Studie (Suzhou Medical Appliance, China) wie auch in der Aihua et al. Studie (TENS-200, Hua Tuo). wurde dazu ein sogenanntes TENS-Gerät verwendet In Deutschland sind TENS-Geräte für die Schmerztherapie zugelassen und werden hierfür eingesetzt. Diese Geräte enthalten i.d.R. jedoch einen Warnhinweis für Menschen mit Epilepsie, bei fehlender Gerätezulassung für diese Indikation. Das heißt, die genutzte TENS-Technologie in der Rong und Aihua Studie kann in Deutschland nicht ohne weiteres für die t-VNS Therapie zum Einsatz kommen, da nur für die Vagusnervstimulation in der Epilepsie</p>	<p>Bei dem Einsatz der Medizinprodukte sind zusätzlich zur Erprobungs-Richtlinie alle gesetzlichen Vorgaben zu beachten. Dazu gehört auch, dass nur in Deutschland verkehrsfähige Medizinprodukte eingesetzt werden können.</p>	Keine Änderung

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>zugelassene (CE zertifizierte) Gerätetechnologie verwendet werden kann.</p> <p>In der Bauer-et-al.-Studie wurde das in der Epilepsie CE-zertifizierte NEMOS Gerät eingesetzt.</p> <p>Aufgrund einer unklaren Versorgung mit dem Medizinprodukt ruhte in den Jahren 2018 bis 2020 die Beratung zur Erprobungsrichtlinie, laut G-BA.</p> <p>Die zur Verfügung gestellten Unterlagen für das aktuelle Stellungnahmeverfahren beinhalten zwar einen Verweis auf die Gebrauchsanweisung des Medizinprodukts zur Umsetzung der t-VNS, jedoch wurde die erwähnte Gebrauchsanweisung vom G-BA nicht offengelegt</p> <p>Es stellt sich somit die Frage mit welchem Medizinprodukt die Erprobung geplant ist. Prinzipiell kann nur ein in der Epilepsie zugelassenes bzw. CE zertifiziertes und auch verfügbares t-VNS Gerät die Durchführung einer lokalen Erprobungsstudie ermöglichen.</p> <p>Wie bereits erwähnt, zeigt darüber hinaus die Studie von Yap et.al. 2020, dass eine Fülle von Parametern für den Erfolg der t-VNS bei Epilepsie eine</p>		

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>Rolle spielen. Deshalb möchte wir an dieser Stelle nochmals betonen, dass jedes in der Studie eingesetzte Medizinprodukt klinische Daten vorweisen muss, welche in der Methode t-VNS zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, zumindest das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative erkennen lassen.</p> <p>Wie bereits ausgeführt besteht bei der t-VNS ein sehr starker Zusammenhang zwischen dem verwendeten Gerät und dem therapeutischen Effekt, so dass man nur sehr eingeschränkt von einer Methode sprechen kann, bei der z.B. mehrere ähnlich Medizinprodukte zum Einsatz kommen können.</p>		
35	GNP	<p>Bei der Anwendung sollte die <b>Dauer der tatsächlich durchschnittlich erreichten Stimulationszeit pro Tag</b> (also der Zeit, wo tatsächlich ein Stromfluss zwischen den Elektroden und Patient stattfand) erfasst werden. Einige Gräte (z.B. NEMOS) können diese Daten liefern.</p>	<p>Kinder mit therapierefraktären Epilepsien sind häufig nicht altersgerecht entwickelt und zeigen häufig ein komorbides motorisch hyperaktives Verhalten. Dadurch kommt es leicht zu Verschiebungen der Stimulationselektroden, die zu einer Unterbrechung oder Verminderung des Stromflusses und damit zu einer fehlenden Stimulation</p>	<p>Kenntnisnahme. Der UWI steht es frei – sofern technisch möglich – die Stimulationszeiten im Rahmen der Studie zu erfassen. Es obliegt der UWI festzulegen, dass auch Kinder in die Erprobungsstudie eingeschlossen werden. Sofern dieses vorgesehen wird sind entsprechend auch alle</p>	Keine Änderung

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			führen können. Dies könnte die Wirksamkeitsdaten in der Kinderpopulation verfälschen.	relevanten Aspekte bei der Studiendurchführung im Studienprotokoll zu beschreiben. Diese Ausführungen sind jedoch nicht Bestandteil der Eckpunkte der Erprobungsstudie.	
<b>Zu § 5 Endpunkte</b>					
36	DGfE, DGN, DGKN	Die DGfE, DGN und DGKN halten die vorgeschlagenen Endpunkte grundsätzlich für geeignete Endpunkte von Therapiestudien bei Epilepsiepatienten und begrüßt ausdrücklich die Einbeziehung auch der angeführten sekundären Endpunkte. Es wird vorgeschlagen, <b>Anfallsfreiheit als zusätzlichen sekundären Endpunkt hinzuzufügen.</b>	Anfallsfreiheit ist der in einer Vielzahl von Studien nachgewiesene Endpunkt mit der größten Auswirkung auf Lebensqualität und Epilepsie-assoziierte Risiken.	Die Anfallsfreiheit wurde als sekundärer Endpunkt hinzugefügt.	In § 5 Absatz 2 Satz 1 wird als weiterer Spiegelstrich „Anfallsfreiheit“ eingefügt.
37	DGN, DGKN	Auch <b>Depression und Stimmung sowie die Ergebnisse kognitiver Leistungstest</b> sollten als <b>sekundäre Endpunkte</b> berücksichtigt werden.	Depression und Stimmung sowie kognitive Leistungstests sollten als sekundäre Endpunkte berücksichtigt werden, da die invasive VNS für die Therapie der Depression zugelassen ist und da diese Komorbiditäten bei Epilepsie häufig sind	In der Auflistung der sekundären Endpunkte ist bereits „Morbidität, zum Beispiel Depression“ aufgeführt. Die Liste ist nicht abgeschlossen, die Formulierung „Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen ...“ weist auf die Möglichkeit der Ergänzung durch die UWI hin.	Keine Änderung

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
38	DGfE, DGN, DGKN	<p>Da das Studiendesign einer über ein Jahr ausgelegten Placebo-Doppelblindstudie jedoch problematisch ist, schlagen die DGfE, DGN und DGKN alternative Endpunkte vor.</p> <p>1. Die DGfE, DGN und DGKN schlagen als ein alternatives Design eine <b>modifizierte Form historischer Kontrollen</b> vor.</p>	<p>Dieses Verfahren ist in den USA bei Monotherapiestudien bereits etabliert (French et al. Historical control monotherapy design in the treatment of epilepsy. Epilepsia. 2010;51:1936-43). Es beruht auf einem Vergleich der Effektivität in einer prospektiv durchgeführten Behandlung mit historischen Kontrollen aus Placeboarmen statt der Einbeziehung eines neuen Placeboarms. Dieses Design vermeidet das Risiko von Patienten, die sonst in einem Placeboarm behandelt würden.</p>	<p>Der G-BA hält an seinem RCT-Studiendesign fest, da dieses Design höchste Ergebnissicherheit zur Bewertung des Nutzens der Methode sicherstellt. Durch die Klarstellung mit Blick auf die Anpassungsmöglichkeiten der pharmakologischen Therapie (siehe Auswertung zu 24) soll der vorgetragene Sorge mit Blick auf Placebostudien begegnet werden. Im Rahmen der mündlichen Anhörung haben die Stellungnehmenden erneut den bereits zuvor schriftlich dargelegten Vorschlag betont, für die Erprobungsstudie ein time-to-event-Design vorzusehen. Bei der Auswertung der Stellungnahmen hat der G-BA sich ausführlich mit dieser methodischen Frage befasst, ist jedoch zu dem Ergebnis gekommen, dass ein time-to-event-Design nicht sinnvoll ist, weil eine patientenrelevante Operationalisierung eines für dieses Studiendesign geeigneten primären Endpunkts nur sehr schwer möglich wäre. Der G-BA</p>	<p>Der Absatz 1 wird wie folgt gefasst: „Als primärer Endpunkt soll das Ausmaß der Beeinflussung der epileptischen Anfälle durch die zusätzliche t-VNS 52 Wochen nach Behandlungsbeginn ermittelt werden. Dies soll operationalisiert werden als Anteil von Patientinnen und Patienten, die eine bestimmte prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit erreichen. Dabei ist die Höhe der prozentualen Reduktion von der UWI so festzulegen, dass auf eine patientenrelevante Beeinflussung der Morbidität</p>

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
				<p>sieht weiterhin eine Reduktion der Anfallshäufigkeit als den geeigneten primären Endpunkt. Die Retention wird als zusätzlicher sekundärer Endpunkt aufgenommen.</p>	<p>geschlossen werden kann. Die Festlegung der Höhe der Reduktion ist gegenüber dem G-BA zu begründen.“  Als sekundäre Endpunkte werden in Absatz 2 ergänzt:  „- Anfallsfreiheit,  - Retention (im Sinne der Zeit unter Therapie; die konkrete Operationalisierung des Endpunkts obliegt der UWI und ist gegenüber dem G-BA zu begründen),“</p>
39	DGfE, DGN, DGKN	2. Falls das unter 1. vorgeschlagene Design vom GBA nicht gewählt wird, schlagen die DGfE, DGN und DGKN ein modifiziertes Design einer Placebo-kontrollierten Studie vor („time-to-event Design“), bei	Dieses Design vermindert einerseits das Risiko von Patienten, die im Placeboarm behandelt werden und verkürzt die Studiendauer für Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen. Andererseits aber trägt das Design der verzögerten Entwicklung der Wirksamkeit von Neuromodulationsverfahren bei	siehe Auswertung zu 38	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		der <b>Exit-Kriterien für Non-Responder</b> definiert werden (z.B. Anfallsreduktion < 30% nach 4 Monaten Behandlung und Anfallsreduktion <50% nach 8 Behandlungsmonaten).	Epilepsien Rechnung. Eine signifikante Wirksamkeit würde hier über eine unterschiedliche Retention im Verum- vs. Placebo-Arm nachgewiesen, die wiederum auf patientenbezogenen relevanten Parametern beruht.		
40	DGN, DGKN		Dieses Design ist etabliert und von der FDA/EMA anerkannt und wurde bereits in Epilepsiestudien eingesetzt (Vossler DG et al Efficacy and safety of adjunctive lacosamide in the treatment of primary generalised tonic-clonic seizures: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020 Oct;91(10):1067-1075. doi: 10.1136/jnnp-2020-323524)	siehe Auswertung zu 38	
41	DGNC	Primäre und sekundäre Endpunkte sind angemessen gewählt. Es fehlt: <b>Anfallsfreiheit</b>	Obwohl Anfallsfreiheit bei der tVNS Methode nicht erwartet werden kann, sollte sie als <b>sekundäre Ziel</b> aufgenommen werden, weil sie in vielen Studien den größten Effekt auf Lebensqualität und z.B. reduzierte SUDEP Ereignisse hat.	siehe Nr. 36	
42	DGNC	Erwägung historischer Kontrollen?	Eine sich über ein Jahr bei unveränderter Medikation hinziehende Plazebobehandlung sollte nach Ansicht der DGNC vermieden werden. Historische Kontrollen oder erweiterte Exit Kriterien sowie die Möglichkeit zur Anpassung der	siehe Nr. 38	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			Medikation erscheinen hier aus o.g. Gründen sinnvoll.		
43	LivaNova	Die spezifisch geforderten sekundären Endpunkte sind nicht vollständig. Änderungsvorschlag: Als sekundärer Endpunkt sollte SUDEP miterfasst werden.	Studien (beispielsweise Ryvlin et al. 2018: Long-term surveillance of SUDEP in drug-resistant epilepsy patients treated with VNS therapy) zeigen, dass in Langzeitbeobachtungen bei Patientinnen und Patienten mit i-VNS das SUDEP-Risiko (sudden unexpected death in epilepsy / plötzliche und unerwartete Todesfälle bei Epilepsiepatienten) signifikant gesenkt ist. Dies sollte auch für die t-VNS explizit erfasst werden.	Der Vorschlag wird umgesetzt.	Ergänzung im Absatz 2: „SUDEP (Sudden unexpected death in epilepsy)“
44	GNP	Als zusätzlicher Endpunkt wäre die Durchführbarkeit der Therapie bei Kindern und Jugendlichen interessant.	Es ist zu erwarten, dass die ja mit leichten Missempfindungen verbundene tVNS am Ohr von einer größeren Anzahl von Kindern nicht toleriert wird. Es ist wahrscheinlich, dass Kinder mit normaler kognitiver Entwicklung eher bereit sein werden, als Kinder, die kognitiv nicht in der Lage sind, den Nutzen der Maßnahme zu erfassen. Die Quote der nicht tolerierten Therapieversuche sollte in Abhängigkeit vom Alter und einer eventuellen geistigen Behinderung in der pädiatrischen Population als Nebenendpunkt erfasst werden.	Der UWI steht es frei, weitere sekundäre Endpunkte zu erfassen, sofern dies gegenüber dem G-BA plausibel begründet wird.	Keine Änderung

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
45	DGfE, DGN, DGKN	In dem in Nr. 24 erwähnten Positionspapier (Hamer et al. 2020) wurde eine 50%-Reduktion der Anfallshäufigkeit als Responseschwelle als nicht patientenrelevant abgelehnt.		Kenntnisnahme. Der G-BA sieht sich in seiner Regelung bestärkt, die Festlegung einer patientenrelevanten Responseschwelle der UWI zu übertragen.	keine Änderung
<b>Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>					
46	DGfE, DGN, DGKN	Zum Studientyp siehe unsere obigen Anmerkungen. Eine <b>Placebobehandlung über ein Jahr ohne Exitkriterien für Non-Responder</b> erscheint der DGfE, DGN und DGKN nicht verantwortbar und eine solche Studie praktisch nicht realisierbar.	s.o., Rekrutierungsprobleme, SUDEP-Risiken, erwartete Dropout-Raten.	Siehe Auswertung zu 38	
47	DGfE, DGN, DGKN	Eine Placobo-kontrollierte, doppelblinde und randomisierte Studie erscheint akzeptabel, falls <b>Exit-Kriterien für Non-Responder</b> einbezogen werden bzw. im Rahmen eines <b>time-to-event Designs</b> .	s.o., Minderung des Risikos für im Placeboarm behandelte Patienten	siehe Nr. 38	
48	DGfE, DGN, DGKN	Bevorzugt wird von der DGfE, DGN und DGKN ein modifiziertes Studiendesign basierend auf einem statistischen Vergleich mit historischen Kontrollen aus	s.o., Vermeidung des Risikos Placebo-behandelter Patienten.	siehe Nr. 38	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		Placeboarmen aus Add-on-Behandlungsstudien.			
49	DGNC	Eine längere Placebobehandlung ohne Anpassung der Medikation ist unrealistisch.	Ethisch nicht tragbares Risiko von Zwischenfällen (SUDEP), Ausfallrate, Adhärenz zur Studie gefährdet	Siehe Auswertung zu 24	
50	DGNC	In einer Placebo kontrollierten Studie sollte es Angebote für den Fall der unbefriedigenden Anfallskontrolle geben.	Risikominimierung für Probanden im Placeboarm erforderlich.	Siehe Auswertung zu 24	
51	GNP	Die Durchführung der Studie als RCT wird ebenfalls begrüßt.		Kenntnisnahme	Keine Änderung
<b>Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung</b>					
52	DGfE	Die DGfE ist einverstanden.		Kenntnisnahme	Keine Änderung
53	DGN, DGKN	DGN und DGKN schlagen vor die kürzlich empfohlenen „ <b>Minimum Reporting Standards in Research on Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (Version 2020)</b> “ als obligaten Teil des Studienprotokolls zu definieren, bzw. eine Spezifizierung der genauen Intervention nach dieser Vorgabe zu fordern	Die Technik der tVNS erlaubt unzählige Variationen in der Applikation der Intervention in klinischen Studien, welche häufig Einfluss auf die Effekte dieser Therapieform haben und welche ohne Kenntnis und detaillierte Beschreibung dieser Details nicht nachvollziehbar sind. Das wiederum erschwert die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in weiteren Studien, vor allem aber auch in der Anwendung an Patienten erheblich. Somit wird ohne diese minimalen Reporting Standards die Translation von nachgewiesenen Effekten in die Praxis gefährdet.	Siehe Auswertung zu Nr. 5 und 18.	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			(Farmer AD et al. International Consensus Based Review and Recommendations for Minimum Reporting Standards in Research on Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (Version 2020) Front Hum Neurosci. 2021 Mar 23;14:568051. doi: 10.3389/fnhum.2020.568051).		
54	DGNC	DGNC keine Einwände		Kenntnisnahme	Keine Änderung
55	LivaNova	Die Anforderungen an teilnehmende Zentren sind nicht genau genug gefasst. <b>Änderungsvorschlag:</b> Zu ergänzen ist, dass ausschließlich Studienzentren teilnehmen können, welche in der Behandlung der Patientenpopulation erfahren sind, über die entsprechende apparative Ausstattung und über ein interdisziplinäres Behandlungsteam verfügen. Die genauen Qualitätskriterien sind von der UWI festzulegen.	Wie in allen anderen Therapieoptionen der Patientengruppe sollte auch für die Inklusion in die Studie das interdisziplinäre Team vor Ort die Indikation stellen und Alternativen abwägen.	Siehe Auswertung zu 10	
56	LivaNova	Die Anforderungen an das maßgebliche Medizinprodukt sind nicht genau genug gefasst. <b>Änderungsvorschlag:</b> Es sind folgende Qualitätskriterien für das	Da die zu Grunde liegenden Referenzstudien (Rong, Aihua, Bauer) mit unterschiedlichen t-VNS Geräten sowie auch in der Durchführung mit unterschiedlichen eingestellten Stimulationsparametern wie Frequenz und Intensität (Ampere-Werten)	Siehe Auswertung zu 34	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		genutzte Medizinprodukt festzulegen: Das verwendete Medizinprodukt muss eine CE-Zertifizierung für die Vagusnervstimulation in der Epilepsie vorweisen sowie über eine <b>Flexibilität hinsichtlich der möglichen Stimulationsparameter verfügen.</b>	durchgeführt wurden, erscheint es uns als sinnvoll, dass das in der Erprobungsstudie verwendete Technologieprodukt nicht nur in der Indikation ‚Epilepsie‘ CE-zertifiziert ist, sondern dass auch die in den Referenzstudien genannten Stimulationseinstellungen prinzipiell realisiert werden können.		
57	GNP	Keine Änderungsvorschläge		Kenntnisnahme	Keine Änderung
<b>Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung</b>					
58	DGfE	Die DGfE hat keine inhaltlichen Bedenken.		Kenntnisnahme	Keine Änderung
59	DGfE, DGN, DGKN	Eine Abgrenzung der Rolle des G-BA und der BfArM erscheint jedoch sinnvoll.	Teile der gegenüber dem GBA angeführten Pflichten bestehen bislang gegenüber dem BfArM.	Die Aufgaben des G-BA und des BfArM überschneiden sich nicht. Insofern entbinden die hier genannten Pflichten gegenüber dem G-BA nicht von etwaigen Pflichten gegenüber dem BfArM.	Keine Änderung
60	DGN, DGKN	Zu b) folgende vorgeschlagene Änderung: <b>b)</b> Die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie und der „ <b>Minimum Reporting Standards in Research on Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation</b> “ nach Farmer et al 2021) und bei	s.o. unter §7	Siehe Auswertung zu Nr. 5 und 18.	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		Abweichungen gegenüber diesen Vorgaben eine Begründung bei Übersendung des Studienprotokolls darzulegen.			
61	DGN, DGKN	Zu e) folgender Änderungsvorschlag: e) Bericht zu erstatten an den G-BA bei Abweichungen von den Vorgaben in der Erprobungs-Richtlinie und ggü. den „Minimum Reporting Standards in Research on Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation“ nach Farmer et al 2021)	s. o.	Siehe Auswertung zu Nr. 5 und 18.	
62	DGNC	Keine Änderungswünsche der DGNC.		Kenntnisnahme	Keine Änderung
63	GNP	Keine Änderungsvorschläge		Kenntnisnahme	Keine Änderung

## B-7 Mündliche Stellungnahmen

### B-7.1 Teilnahme und Offenlegung von Interessenkonflikten

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben und nicht auf die Abgabe einer mündlichen Stellungnahme verzichtet haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 26. August 2021 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](http://www.g-ba.de)).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 26. August 2021 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
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN) Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	Prof. Dr. Susanne Knake	nein	ja	ja	ja	ja	ja
DGfE	Hajo Hamer	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)	Prof. Dr. Ulrich Brandl	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Livanova Deutschland GmbH	Dr. Claudia Lentner-Böhm	ja	nein	nein	nein	nein	ja
tVNS Technologies GmbH	Prof. Armin Bolz	ja	nein	nein	nein	nein	ja

#### 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 26. August 2021 ist in Kapitel C-2 abgebildet.

### **B-7.3 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen**

In der Anhörung wurden keine über die schriftlich abgegebenen Stellungnahmen hinausgehenden Aspekte vorgetragen. Daher bedurfte es keiner gesonderten Auswertung der mündlichen Stellungnahmen (s. 1. Kapitel § 12 Absatz 3 Satz 4 VerfO).

### **B-8 Würdigung der Stellungnahmen**

Die Würdigung der Stellungnahmen ist in den Tragenden Gründen (s. Kapitel C-4) abgebildet.

## **C Anlagen**

Hinweis:

Die nachfolgend aufgeführten Anlagen des Kapitel C sind fortlaufend auf den nächsten Seiten angeführt.

### **C-1 Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung**

#### **C-1.1 Einleitung des Beratungsverfahrens**

#### **C-1.2 Bekanntmachung im Bundesanzeiger (BAnz AT 16.10.2017 B4)**

#### **C-1.3 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen**

#### **C-1.4 Eingegangene Einschätzungen**

### **C-2 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

#### **C-2.1 Beschlussentwurf (BE) über die Erprobungs-Richtlinie (Erp-RL): Transkutane Vagusnervstimulation**

#### **C-2.2 Tragende Gründe (TG) zum BE Erp-RL**

#### **C-2.3 Schriftliche Stellungnahmen**

#### **C-2.4 Wortprotokoll zum Stellungnahmeverfahren**

### **C-3 Beschluss**

### **C-4 Tragende Gründe**

### **C-5 BMG-Prüfung**

# Beschluss



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses: Einleitung von Beratungsverfahren zu Erprobungs-Richtlinien gemäß § 137e SGB V**

Vom 17. August 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. August 2017 folgenden Beschluss gefasst:

- I. Für die nachstehend aufgeführten, positiv beschiedenen Antragsgegenstände gemäß § 137e Abs. 7 SGB V werden Beratungsverfahren zu entsprechenden Erprobungs-Richtlinien eingeleitet:
  - Molekularer Genexpressionstest zur Überwachung von Niedrigrisiko-Patienten nach einer Herztransplantation hinsichtlich akuter zellulärer Abstoßungsreaktion,
  - Transkutane Vagusnervstimulation zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen,
  - Tumortherapiefelder beim neu diagnostizierten Glioblastom.
- II. Beschluss und Tragende Gründe werden auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht.
- III. Der Unterausschuss Methodenbewertung wird mit der Durchführung der Beratungsverfahren zu den Erprobungs-Richtlinien zu den unter I. genannten Methodenbeauftragt.

Berlin, den 17. August 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Bekanntmachung



## des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)

### **1. über die Aufnahme von Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung der transkutanen Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie**

**sowie**

### **2. zur Ermittlung**

**a) der an der Beteiligung an einer Erprobung interessierten Medizinproduktehersteller und solcher Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter der in Nummer 1 genannten Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zu Lasten der Krankenkassen haben**

**und**

**b) der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller zu Beratungen des G-BA über die transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie**

**– Aufforderung zur Meldung –**

Vom 12. Oktober 2017

### **1. Aufnahme von Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie**

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

- transkutanen Vagusnervstimulation zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen,

zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. In seiner Sitzung am 17. August 2017 hat der G-BA beschlossen, die Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung dieser Methode gemäß § 137e SGB V aufzunehmen. In dieser Richtlinie wird eine Studie konkretisiert, die die Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben sollen.

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

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von vier Wochen nach dieser Veröffentlichung in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

[erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de)

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3076/>

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

### **– Aufforderung zur Meldung –**

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

Beruhet die technische Anwendung der Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, darf der G-BA einen Beschluss über eine Richtlinie zur Erprobung nur dann fassen, wenn sich die Hersteller dieses Medizinprodukts oder Unternehmen, die gemäß 2. Kapitel § 17 Absatz 6 der Verfahrensordnung (VerfO) in sonstiger Weise als Anbieter der Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zu Lasten der Krankenkassen haben, zuvor gegenüber dem G-BA bereit erklären, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung einschließlich derjenigen zur Erstellung des Studienprotokolls (sogenannter Studienoverhead; im Folgenden: Overheadkosten) in angemessenem Umfang zu übernehmen (§ 137e Absatz 6 SGB V).

Der Kostenanteil ist als angemessen anzusehen, wenn die beteiligten Unternehmen jeweils den Anteil der Overheadkosten tragen, welcher auf die Untersuchung der Methode unter Verwendung der von ihnen hergestellten oder angebotenen Medizinprodukte entfällt. Zu diesem Anteil zählen bei Vergleichsstudien auch die (bei mehreren zu vergleichenden Methoden: anteiligen) Overheadkosten bezüglich der Untersuchung der Vergleichsintervention. Beteiligen sich mehrere Unternehmen an der Finanzierung der Erprobung einer Methode, deren technische Anwendung auf dem Einsatz desselben Medizinprodukts beruht, so werden die Overheadkosten nach gleichen Anteilen auf diese Beteiligten verteilt. Die nach dieser Aufteilung grundsätzlich zu tragenden Kosten können, soweit sie nicht die Kosten zur Erstellung des Studienprotokolls betreffen, auf Antrag ermäßigt werden. Eine solche Ermäßigung ist vorgesehen zum einen für kleine und mittelständische Unternehmen und zum anderen für die Erprobung von Methoden, deren Anwendung auf seltene Erkrankungen beschränkt ist. Die Kostenanteile der übrigen beteiligten Unternehmen bleiben von einer danach verminderten Kostentragung unberührt.

Zu den einzelnen Begrifflichkeiten und dem Verfahren zur Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden wird auf die VerfO verwiesen (abrufbar unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

Nachdem der G-BA die Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung der

- transkutanen Vagusnervstimulation zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen,

aufgenommen hat (siehe in Nummer 1), fordert er nun die betroffenen Medizinproduktehersteller und Anbieter dieser Methode auf, sich bei Interesse an der in der VerfO konkretisierten Form der Beteiligung an einer Erprobung beim G-BA zu melden und eine Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme des Studienoverheads im vorgenannten Umfang dem Grunde nach abzugeben (siehe Anlage: Muster „Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach“); vgl. dazu Anlage IV zum 2. Kapitel VerfO: Kostenordnung für § 137e Absatz 6 SGB V (KostO).

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

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

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

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

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

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

b) Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller

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

- transkutane Vagusnervstimulation zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen.

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

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

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

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

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

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

Berlin, den 12. Oktober 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Methodenbewertung  
Der Vorsitzende

Deisler

**ANLAGE****Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach**

für die wissenschaftliche Begleitung und Auswertung einer Erprobung der transkutanen Vagusnervstimulation zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen.

**Unternehmen**

Name

Anschrift

Produkt

**Kontaktperson**

Name, Vorname

Anschrift

E-Mail

Telefon- und Telefaxnummer

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

Ort, Datum

Name in Druckbuchstaben

Unterschrift

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

Ort, Datum

Name in Druckbuchstaben

Unterschrift

**ANLAGE**

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Richtlinie auf Erprobung der transkutanen Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilep- sie

Am 17. August 2017 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen zu einer Richtlinie auf Erprobung gemäß § 137e Abs. 1 SGB V der transkutanen Vagusnervstimulation (t-VNS) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, aufzunehmen.

Diese Methode hat das Potenzial für eine erforderliche Behandlungsalternative, da die bislang vorliegenden Erkenntnisse darauf hindeuten, dass die t-VNS bei Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, gegenüber alleiniger Pharmakotherapie positive Effekte bei dem Endpunkt „Anfallshäufigkeit“ aufweist.

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

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

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

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

### **Funktion des Einschätzenden**

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

--

# Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Einschätzung
<b>Zielsetzung</b>	
<p>Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der t-VNS zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die hierfür notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. Bei der Erstellung des Studienprotokolls sind die Vorschläge der an den Kosten beteiligten Unternehmen zu berücksichtigen und das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.</p>	
<b>Fragestellung</b>	
<p>Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen (Population), die t-VNS (Intervention) gegenüber alleiniger Pharmakotherapie (Vergleichsintervention) zur Reduzierung der Häufigkeit epileptischer Anfälle (Endpunkt) führt (Überlegenheitsfragestellung).</p>	

# Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>	
<p>Patientinnen und Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mit pharmakoresistenter Epilepsie,</li> <li>• die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen</li> <li>• die mindestens drei Anfälle pro Monat erleiden.</li> </ul>	
<p>Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Komorbiditäten, Vorerkrankungen) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation ermöglicht wird.</p>	
<b>Intervention und Vergleichsintervention</b>	
<p>Für die Intervention wird den Patientinnen und Patienten eine Elektrode am Ohr platziert, mit welcher der aurikuläre Ast des Vagusnervs transkutan stimuliert wird. Die t-VNS wird als Add-on-Therapie zusätzlich zur Pharmakotherapie durchgeführt.</p>	<p>Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zur Intervention überein? Wenn nein, wie würden Sie die Intervention definieren und warum?</p>
<p>Als Vergleichsintervention wird eine Scheinbehandlung zusätzlich zur Pharmakotherapie durchgeführt.</p>	<p>Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Wenn nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren und warum?</p>
<b>Endpunkte</b>	
<p>Primärer Endpunkt ist die Häufigkeit epileptischer Anfälle.</p>	
<p>Sekundäre Endpunkte sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensqualität,</li> <li>• unerwünschte Ereignisse,</li> <li>• Gesamtmortalität,</li> <li>• Bewältigung von Alltagsaktivitäten und Arbeitsfähigkeit und</li> <li>• Morbidität, insbesondere Depression.</li> </ul>	<p>Hat der G-BA angemessene sekundäre Endpunkte benannt? Falls nein, welche sekundären Endpunkte sollten ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden und warum?</p>
<p>Die Erhebung weiterer Endpunkte ist jeweils zu begründen.</p>	
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>	

# Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Einschätzung
Bei der Erprobungsstudie muss es sich um eine doppelblinde randomisierte, sham-kontrollierte Studie handeln.	
Die Studie ist multizentrisch durchzuführen.	
Der Nachuntersuchungszeitraum soll mindestens 12 Monate umfassen.	Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zur Nachbeobachtungszeit überein? Falls nein, welche Vorgaben sollten diesbezüglich definiert werden und warum?
Bei Studieneinschluss sind insbesondere die Ausgangswerte der Endpunktparameter und die Charakteristika der Patientenpopulation zu erfassen.	
<p><u>ergänzende Frage:</u></p> <p>Welche weiteren Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung und eine effektive Durchführung (Studienzentren, Patientenzahlen etc.) der Studie zu gewährleisten?</p>	
<b>Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität</b>	
<p>Es ist sicherzustellen, dass in jedem Studienzentrum die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.</p> <p>Das Studienprotokoll ist zu veröffentlichen. Die Registrierung der Studie muss in einem einschlägigen Register klinischer Studien erfolgen. Die Ergebnisse der Erprobungsstudie sind nach Abschluss der Studie umfassend öffentlich zugänglich zu machen. Hierzu sind die Ergebnisse der Erprobungsstudie spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichtes durch den G-BA von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sog. Peer-Review) unterzogen werden, einzureichen.</p> <p>Nähere Bestimmungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution entsprechend 2. Kapitel § 25 VerfO</p>	

# Fragebogen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

Überlegungen des G-BA	Einschätzung
vertraglich festgelegt werden.	
Welche Aspekte zur Qualität der Diagnostik und Behandlung der Erkrankung, die im Rahmen der Studie besonders berücksichtigt werden sollen, gibt es aus Ihrer Sicht?	
<b>Versorgungsrealität/Ergänzende Aspekte</b>	
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	

# Fragebogen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## Studienkosten und Kostenbeteiligung

Beruhet die technische Anwendung der Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, darf der G-BA einen Beschluss zur Erprobung nur dann fassen, wenn sich die Hersteller dieses Medizinprodukts oder Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter der Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, zuvor gegenüber dem G-BA bereit erklären, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung einschließlich derjenigen zur Erstellung des Studienprotokolls (sogenanntes Studienoverhead; im Folgenden: Overheadkosten) in angemessenem Umfang zu übernehmen (§ 137e Absatz 6 SGB V).

Im Falle der hier zu planenden Studie trifft es zu, dass die technische Anwendung der gegenständlichen Behandlungsmethode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht.

Der Kostenanteil ist als angemessen anzusehen, wenn die beteiligten Unternehmen jeweils den Anteil der Overheadkosten tragen, welcher auf die Untersuchung der Methode unter Verwendung der von ihnen hergestellten oder angebotenen Medizinprodukte entfällt. Zu diesem Anteil zählen bei Vergleichsstudien auch die (bei mehreren zu vergleichenden Methoden: anteiligen) Overheadkosten bezüglich der Untersuchung der Vergleichsintervention. Beteiligen sich mehrere Unternehmen an der Finanzierung einer Methode, deren technische Anwendung auf dem Einsatz desselben Medizinprodukts beruht, so werden die Overheadkosten nach gleichen Anteilen auf diese Beteiligten verteilt.

Die nach dieser Aufteilung grundsätzlich zu tragenden Kosten können, soweit sie nicht die Kosten zur Erstellung des Studienprotokolls betreffen, auf Antrag ermäßigt werden. Eine solche Ermäßigung ist vorgesehen zum einen für kleine und mittelständische Unternehmen und zum anderen für die Erprobung von Methoden, deren Anwendung auf seltene Erkrankungen beschränkt ist. Die Kostenanteile der übrigen beteiligten Unternehmen bleiben von einer danach verminderten Kostentragung unberührt.

<b>Erste Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie</b>	<b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b>
<p>Für die Fallzahlschätzung werden folgende Parameter und Annahmen zugrunde gelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Statistisches Verfahren: <math>\chi^2</math>-Test</li><li>• Signifikanzniveau (<math>\alpha</math>): Als Signifikanzniveau wird <math>\alpha = 5\%</math> zweiseitig festgelegt.</li><li>• Power (<math>1-\beta</math>): 90 %</li><li>• Effektgröße: 15 Prozentpunkte Differenz in der Rate der Patientinnen und Patienten mit 50 %-iger Reduktion der Anfallshäufigkeit</li><li>• Rate der Patientinnen und Patienten mit 50 %-iger Reduktion der Anfallshäufigkeit in der Kontrollgruppe: 25 %</li></ul> <p>Auf der Basis der obigen Annahmen ergibt sich rechnerisch eine Fallzahl von etwa 400 Patientinnen und Patienten, die in die Studie aufzunehmen wären.</p>	
<p>Für Studien mit mittlerer Fallzahl und normalem beziehungsweise hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5.500 € beziehungsweise 7.000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 2,2 bis 2,8 Mio. € berechnen.</p>	

**Übersicht der eingegangenen Einschätzungen**

Organisationen, die eine erste Einschätzung abgegeben haben	Literatur beigefügt
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGFE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	nein
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie e.V. (DGNC)	nein
Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)	nein
LivaNova	ja
Universitätsklinikum Frankfurt Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie	nein
electroCore, LLC	ja

<b>Zielsetzung</b>	
<b>Richtlinientext</b>	
<p><sup>1</sup>Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der tVNS zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. <sup>2</sup>Die hierfür notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. <sup>3</sup>Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. <sup>4</sup>Bei der Erstellung des Studienprotokolls sind die Vorschläge der an den Kosten beteiligten Unternehmen zu berücksichtigen und das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.</p>	
<b>Einschätzung</b>	
DGFE DGN	Gerne kann die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie zur Diskussion über das konkrete Studiendesign beitragen und in die Planungen der Studie involviert werden.
DGNC	-
GNP	Die Initiierung einer kontrollierten Studie zur Bewertung von Nutzen/Risiko des t-VNS für den Einsatz bei Kindern/Jugendlichen/Erwachsenen mit pharmakoresistenter Epilepsie ohne Option auf einen epilepsiechirurgischen Eingriff ist zu begrüßen. Als sinnvoll wird eine separate pädiatrische Studie erachtet (u.a. Epilepsiesyndrome, Möglichkeit der Applikation, etc.)
LivaNova	Zustimmung
Epilepsiezentrum Frankfurt	-
electroCore	Ein entsprechender Protokollentwurf liegt vor und kann auf Anfrage aktualisiert und übermittelt werden.

<b>Fragestellung</b>
<b>Richtlinientext</b>
Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen (Population), die t-VNS (Intervention) gegenüber alleiniger

Fragestellung	
Pharmakotherapie (Vergleichsintervention) zur Reduzierung der Häufigkeit epileptischer Anfälle (Endpunkt) führt (Überlegenheitsfragestellung).	
Einschätzung	
DGFE DGN	Insofern der Vergleichsarm im Hinblick auf die Pharmakotherapie „best medical treatment“ beinhaltet, wird der Fragestellung prinzipiell zugestimmt; zur Planung geeigneter Endpunkte siehe unten.
DGNC	Ich stimme der Definition der Fragestellung durch den G-BA im Wesentlichen zu.  In der Formulierung der Fragestellung sollte die Konkretisierung der Intervention als Ad-On-Therapie zu bestehenden Pharmakotherapie erfolgen.
GNP	Als sinnvoll wird eine separate pädiatrische Studie erachtet (u.a. Epilepsiesyndrome, Möglichkeit der Applikation, etc.).  Zur Bewertung einer Vergleichsintervention ist in den Einschlusskriterien die Anzahl der gleichzeitig verabreichten AED festzulegen.  Der Endpunkt sollte genau definiert werden (50%-Reduktion?? 25% Reduktion??), ggf- Fallzahlanalyse
LivaNova	Fragestellung ist nicht eindeutig. Weiter unten im Dokument werden verschiedene Vergleichsgruppen und Endpunkte genannt.
Epilepsiezentrum Frankfurt	-
electroCore	Die Definition ist angemessen. Die Voraussetzung, dass t-VNS der Pharmakotherapie überlegen ist, stellt eine hohe Hürde dar. t-VNS ist nicht-invasiv und besitzt ein starkes Sicherheitsprofil. Legt man dies zugrunde, erscheint der Äquivalenzstandard passend. t-VNS würde die Belastung des Patienten durch unerwünschte Auswirkungen vermutlich nicht erhöhen, während ein zusätzliches Arzneimittel wahrscheinlich zu einer Zunahme der Nebenwirkungen führen würde. Es ist möglich, dass sich t-VNS aufgrund ihres günstigen Risiko/Nutzen-Profiles als praktische Begleittherapie erweisen wird.

Population	
Richtlinientext	
Patientinnen und Patienten <ul style="list-style-type: none"> <li>• mit pharmakoresistenter Epilepsie,</li> <li>• die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen</li> <li>• die mindestens drei Anfälle pro Monat erleiden.</li> </ul>	
Einschätzung	
DGFE DGN	Treffende Beschreibung einer sinnvollen Studienpopulation
DGNC	Diese Beschreibung trifft auf die Studienpopulation zu.

Population	
GNP	Altersgruppen sollten differenziert werden (Pädiatrische (<18 Jahre) vs erwachsene Patienten)
LivaNova	<p>Für die beschriebene Population gibt es zusätzlich zur medikamentösen Therapie, weitere spezielle Therapieformen wie die Vagus Nerv-Stimulation (VNS), welche in den Leitlinien verankert und seit langem etabliert sind [1]. Die VNS-Therapieempfehlung bezieht sich hierbei auf das implantierbare Vagus-Nerv Stimulationssystem (i-VNS). Deshalb sollte die Population so eingeschränkt werden, dass Patienten mit folgender Rationale in die Studie eingeschlossen werden:</p> <p><b>(Änderung zum Spiegelpunkt 2)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen oder eine i-VNS Therapie ablehnen</b></li> </ul>
Epilepsiezentrum Frankfurt	Diagnose und Charakterisierung einer Epilepsie mittels eines Video-EEG-Monitorings (erst hiernach Entscheidung möglich, ob epilepsiechirurgischer Eingriff nicht möglich oder abgelehnt)
electroCore	Ja.

Population	
<b>Richtlinientext</b>	
Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Komorbiditäten, Vorerkrankungen) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation ermöglicht wird.	
<b>Einschätzung</b>	
DGFE DGN	Zustimmung
DGNC	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>- Keine kürzlich (min. 8 Wo.) erfolgte Änderung der bestehenden antikonvulsiven Therapie</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter &lt; 18 Jahre</li> <li>- Frühere Behandlung mit VNS</li> <li>- Zu einem früheren Zeitpunkt stattgehabter epilepsiechirurgischer Eingriff</li> <li>- Schwerwiegende progressive begleitende Erkrankungen des ZNS (Demenz, M. Parkinson, Multiple Sklerose)</li> <li>- Schwerwiegende psychiatrische Erkrankung</li> <li>- Progressives malignes Tumorleiden</li> <li>- Schwere Herzkrankungen (Herzrhythmusstörungen, schwere KHK, implantierter Herzschrittmacher oder Event-Recorder)</li> <li>- Schwere Niereninsuffizienz</li> <li>- Asthma bronchiale</li> <li>- Schwere COPD</li> </ul> <p>(1) festgelegt werden.</p>
GNP	Anmerkungen siehe oben unter Fragestellungen/Population
LivaNova	Ggf. sollte die Dauer der Resistenz definiert werden bzw. hier die gleichen Kriterien für „pharmakoresistente Epilepsie“ gelten, wie für die Erwägungen bei der Therapie mit einem i-VNS System. Seit 2010 liegt hierzu eine Definition der internationalen Liga gegen Epilepsie (International League Against Epilepsy = ILAE) vor. Eine pharmakoresistente Epilepsie liegt beim Versagen von adaequaten Behandlungsversuchen mit 2 vertragenen, geeigneten und angemessen angewendeten Antiepileptika als Mono- oder als Kombinationstherapie zur Erzielung einer anhaltenden Anfallsfreiheit vor. [10] Insbesondere muss eine prächirurgische Evaluation durchgeführt werden, um zu prüfen ob die Patienten für einen epilepsiechirurgischen Eingriff in Frage kommen.
Epilepsiezentrum Frankfurt	Keine Hinweise für psychogene nicht-epileptische Anfälle (ICD-10 F44.5)
electroCore	Potentielle Ein- und Ausschlusskriterien sind die folgenden:

## Population

### 1) Einschlusskriterien:

1) Die Versuchspersonen müssen alle folgenden Kriterien erfüllen, um für die Untersuchung zugelassen zu werden:

1. Bei der Versuchsperson wurde Epilepsie diagnostiziert; primäre generalisierte tonisch-klonische oder komplexe partielle oder einfache partielle oder fokale Anfälle, mit oder ohne sekundäre Generalisierung.
2. Die derzeitige antiepileptische AED- Therapie (*Antiepileptic Drug Therapy*) ist unwirksam oder ruft bei der Versuchsperson Unverträglichkeit hervor.
3. Die Versuchsperson erhält eine konstante Dosis von oralen AED Medikamenten und es ist nicht zu erwarten, dass sich die AED Behandlung während der Einlauf und Randomisierungsphase ändert.
4. Die Versuchsperson hat drei oder mehr dokumentierbare Anfälle pro Monat.
5. Die Versuchsperson ist in der Lage, Anfälle genau zu zählen und ein Anfalls- und Antiepileptika-Tagebuch allein oder mithilfe kompetenter Unterstützung zu führen.
6. Die Versuchsperson kann ein erwachsener Mann oder eine erwachsene Frau im Alter von 18 bis 75 Jahren sein.
7. Die Versuchsperson ist in der Lage, alle Studienvorgaben einschließlich des Behandlungsprotokolls einzuhalten und stimmt zu, an der gesamten Studie teilzunehmen.
8. Als Versuchsperson zugelassen sind Männer oder Frauen, wenn Letztere zuverlässige Verhütungsmethoden (z.B. Hormon, Barrieremethode, chirurgische Methode oder Enthaltung) anwenden, oder mindestens zwei Jahre seit der Post-Menopause vergangen sind.
9. Die Versuchsperson ist in der Lage, regelmäßige Klinikbesuche und Telefontermine gemäß den Protokollanforderungen wahrzunehmen.
10. Die Versuchsperson verpflichtet sich, das Gerät Gamma-Core-R-E bestimmungsgemäß zu verwenden und alle Anforderungen der Studie einzuhalten.
11. Die Versuchsperson erklärt sich damit einverstanden, alle erforderlichen Studiendaten aufzuzeichnen und jegliche nachteiligen Auswirkungen des Gerätes innerhalb von 24 Stunden nach deren Auftreten dem Studienzentrum zu melden.
12. Die Versuchsperson ist in der Lage, eine schriftliche Einwilligung zu erteilen.

### 2) Ausschlusskriterien:

Personen, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen, dürfen nicht an der Untersuchung teilnehmen:

## Population

1. Die Versuchsperson hatte innerhalb der letzten sechs Monate einen Status epilepticus.
2. Die Versuchsperson hat oder hatte Anfälle, die nur in „Clustern“ auftreten (zu häufig oder nicht hinreichend deutlich getrennt, um zuverlässig erfasst werden zu können).
3. Die Versuchsperson hatte innerhalb der letzten zwei Monate über vier aufeinanderfolgende Wochen kontinuierlich keine Anfälle.
4. Die Versuchsperson hat psychische Anfälle (*PNEA*), ausgenommen Epilepsie.
5. Die Versuchsperson hat eine begleitende fortschreitende ZNS-Erkrankung, einschließlich einer progressiven Myoklonusepilepsie.
6. Die Versuchsperson hat eine Krankengeschichte mit einem signifikanten Anteil an kardialen, renalen, neurologischen (außer Epilepsie), psychiatrischen, onkologischen, endokrinologischen, metabolischen oder hepatischen Krankheiten, die ihre Teilnahme an dieser Studie nachteilig beeinflussen würden.
7. Die Versuchsperson hat in den 30 Tagen vor dem Screening ein Prüfpräparat eingenommen oder ein Prüfgerät verwendet.
8. Die Versuchsperson hatte eine Läsion (einschließlich Lymphadenopathie), Dysästhesien, sich einer Operation unterzogen oder einen lokalen Befund an der Gamma-Core-R-E-Behandlungsstelle.
9. Die Versuchsperson leidet an bekannten oder vermuteten schweren atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen der Karotiden (z. B. Stenosegeräusche aufgrund von Arteriosklerose (*Bruits*) oder erlitt *TIA*s oder einen Schlaganfall [*CVA*]), bekannten schweren Erkrankungen der Koronararterien oder erlitt vor kurzem einen myokardialen Infarkt.
10. Die Versuchsperson hat ein anormales Grundlinien-EKG (z. B. wegen Herzblocks zweiten und dritten Grades, Vorhofflimmerns, Vorhofflatterns, einer vor kurzem aufgetretenen ventrikulären Tachykardie oder Kammerflimmerns oder einer klinisch signifikanten vorzeitigen ventrikulären Kammerkontraktion).
11. Die Versuchsperson hatte vor kurzem eine beidseitige, rechts- oder linksseitige zervikale Vagotomie.
12. Die Versuchsperson leidet an unkontrolliertem Bluthochdruck (systolischer Wert >160, diastolischer Wert >100) nach wiederholten Messungen innerhalb von 24 Stunden.
13. Der Versuchsperson ist vor kurzem ein elektronisches und/oder neurostimulierendes Implantat eingesetzt worden, insbesondere ein Herzschrittmacher oder Defibrillator, Vagalneurostimulator, Tiefenhirnstimulator,

<b>Population</b>	
	<p>Wirbelsäulenstimulator, Knochenwachstumsstimulator oder ein Cochlea-Implantat.</p> <p>14. Die Versuchsperson leidet an Karotis-Endarteriektomie oder hatte einen gefäßhalschirurgischen Eingriff.</p> <p>15. Der Versuchsperson wurden Metallimplantate in die Halswirbelsäule eingesetzt oder sie hat ein metallisches Implantat in der Nähe des GammaCore-R-E Stimulationsbereiches.</p> <p>16. Die Versuchsperson erlitt vor kurzem oder wiederholt einen Ohnmachtsanfall.</p> <p>17. Es ist bekannt, dass die Versuchsperson Drogen missbraucht oder drogensüchtig ist oder es liegt ein entsprechender Verdacht vor.</p> <p>18. Die Versuchsperson ist aus Sicht der untersuchenden Person/des Forschungspersonals nicht in der Lage, das GammaCore-R-E-Gerät zweckentsprechend zu verwenden und das Datenerhebungsverfahren durchzuführen.</p> <p>19. Die Versuchsperson ist schwanger, stillt, erwartet innerhalb der nächsten 9 Monate eine Schwangerschaft oder ist im gebärfähigen Alter, ohne ein Kontrazeptivum einzunehmen.</p> <p>20. Die Person nimmt an einer anderen therapeutischen klinischen Untersuchung teil oder hat an einer klinischen Studie während der letzten 30 Tage teilgenommen.</p> <p>21. Die Versuchsperson gehört zu einer gefährdeten Bevölkerungsgruppe oder ihre Fähigkeit auf umfassender Informationsgrundlage in die Untersuchung einzuwilligen, Folgepflichten zu erfüllen oder sich selbst einzuschätzen, ist beeinträchtigt (Obdachlose, (geistig) Entwicklungsgestörte, Gefangene).</p> <p>22. Die Versuchsperson ist ein Verwandter oder Mitarbeiter der untersuchenden Person oder des Forschungsinstitutes, in dem die Studie durchgeführt wird.</p>

<b>Intervention und Vergleichsintervention</b>	
<b>Richtlinientext</b>	
Für die Intervention wird den Patientinnen und Patienten eine Elektrode am Ohr platziert, mit welcher der aurikuläre Ast des Vagusnervs transkutan stimuliert wird. Die t-VNS wird als Add-on-Therapie zusätzlich zur Pharmakotherapie durchgeführt.	
<b>Einschätzung</b>	
DGFE DGN	Zustimmung
DGNC	Ja. Diese geschilderte Intervention entspricht den Interventionen in bisher veröffentlichten Studien.

<b>Intervention und Vergleichsintervention</b>	
GNP	Angabe der Dauer der Intervention sollte ergänzt werden.
LivaNova	Die Durchführung als Add-on Therapie entspricht dem Anwendungsprinzip der VNS Systeme und war auch der Standard in den Studien, die der Potenzialbewertung durch den G-BA zugrunde liegen.
Epilepsiezentrum Frankfurt	
electroCore	Wir bitten Sie darum, dass uns gestattet wird, das t-Vns über die zervikale Region unter Verwendung des GammaCore-R-E-Gerätes in den Vagus zu applizieren.
<b>Richtlinientext</b>	
Als Vergleichsintervention wird eine Scheinbehandlung zusätzlich zur Pharmakotherapie durchgeführt.	
<b>Einschätzung</b>	
DGFE DGN	Da eine „Sham-Stimulation“ aufgrund der fehlenden unteren Schwellendosis <sup>1</sup> und der Tatsache, dass die Stimulation für den Patienten zumindest in der Anfangsphase spürbar ist, schwierig zu realisieren ist, könnte auch eine dreiarmlige Studie bestehend aus „Hochdosis-Stimulation“, „Niedrigdosis-Stimulation“ und „best medical treatment“ diskutiert werden.
DGNC	Ja. Die Vergleichsintervention ist zur Untersuchung der Fragestellung geeignet.
GNP	Zustimmung
LivaNova	Dies ist eine wichtige Klarstellung gegenüber der Zusammenfassung im oberen Absatz! Scheintherapie oder „Sham-Control“ wird auch vom IQWiG bei RCTs mit Medizingeräten empfohlen [2], um zu gewährleisten, dass Placebo-Effekte weitgehend ausgeschlossen sind bzw. ausgefiltert werden; analog den RCTs, die in der Potenzialbewertung herangezogen werden, sollte deshalb eine Stimulation erfolgen, die entweder ein niedrigeres Energielevel hat, oder an einer anderen Stelle im Ohr erfolgt.
Epilepsiezentrum Frankfurt	-
elctroCore	Ja.

<sup>1</sup> Bauer S, Baier H, Baumgartner C, Bohlmann K, Fauser S, Graf W, Hillenbrand B, Hirsch M, C, Lerche H, Mayer T, Schulze-Bonhage A, Steinhoff BJ, Weber Y, Hartlep A, Rosenow F, Hamer HM. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (cMPsE02). Brain Stimul. 2016;9(3):356-363.

Endpunkte	
<b>Richtlinientext</b>	
Primärer Endpunkt ist die Häufigkeit epileptischer Anfälle.	
<b>Einschätzung</b>	
DGFE DGN	Als primärer Endpunkt könnte neben der Reduktion epileptischer Anfälle auch die Retentionsrate als kombinierter Endpunkt, der die Anfallsfrequenz und die Nebenwirkungslast berücksichtigt, diskutiert werden.
DGNC	Ja. Die Überlegungen sind angemessen.
GNP	Der Endpunkt sollte genau definiert werden (50%-Reduktion?? 25% Reduktion??), ggf- statistische Fallzahlanalyse
LivaNova	Dies steht im Widerspruch zum Endpunkt, der in den Fallzahlberechnungen verwendet wird!  Es wird empfohlen, den bei EMA und v.a. durch das IQWiG im Bereich der Pharmakotherapie anerkannten primären Endpunkt „Anteil der Patienten, die eine 50%ige Reduktion der Anfallshäufigkeit erreichen“ zu wählen → dieser wurde auch zur Fallzahlberechnung herangezogen [3,4].
Epilepsiezentrum Frankfurt	-
electroCore	Ja.
<b>Richtlinientext</b>	
Sekundäre Endpunkte sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensqualität,</li> <li>• unerwünschte Ereignisse,</li> <li>• Gesamtmortalität,</li> <li>• Bewältigung von Alltagsaktivitäten und Arbeitsfähigkeit und</li> <li>• Morbidität, insbesondere Depression.</li> </ul>	
<b>Einschätzung</b>	
DGFE DGN	Relevante sekundäre Endpunkte sind genannt, müssten sich aber dann den endgültigen primären Endpunkt anpassen. (siehe oben); darüber hinaus könnte noch die Anfallsschwere ein sekundärer Endpunkt sein, die über den Liverpool Seizure Severity Score gemessen werden könnte.
DGNC	Ja. Die gewählten sekundären Endpunkte sind angemessen.
GNP	Gesonderte Analyse für Kinder und Jugendliche Komorbidität Ki/Jugendliche: Effekte auf Kognition, Verhalten Effekt auf postiktale Erholungsphase

Endpunkte	
LivaNova	<p>Bezüglich der genannten Endpunkte Lebensqualität und Depression sollten die spezifisch für die Krankheit validierten Fragebögen wie z.B. der QOLIE-31-P verwendet werden.</p> <p>Neben den genannten Endpunkten wird empfohlen, die Anfallshäufigkeit, welche vom IQWiG ebenfalls als wichtig erachtet wird – gerade wegen Ihrer direkten Korrelation mit der Lebensqualität – als einer der sekundären Endpunkte mit aufgenommen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Anfallshäufigkeit als kontinuierliche Messgröße <ul style="list-style-type: none"> <li>○ In der Interventions- und in der Kontrollgruppe gegenüber Ausgangslage (Baseline) und im Gruppenvergleich</li> <li>○ Über verschiedene Zeiträume (6 Monate, 12 Monate)</li> </ul> </li> <li>• Anteil der Patienten, die anfallsfrei werden</li> </ul>
Epilepsiezentrum Frankfurt	<p>Zusätzlich wäre die Erhebung des Ressourcenverbrauchs (direkte Kosten) im Gesundheitssystem sinnvoll, da diese bei pharmakoresistenter Epilepsie besonders erhöht sind (siehe Daten für Deutschland in Strzelczyk et al. 2013) und eine Kostenabnahme für die VNS gezeigt wurde (siehe Helmers et al. 2011 and Camp et al. 2015)</p> <p>Strzelczyk A, Haag A, Reese JP, Nickolay T, Oertel WH, Dodel R, Knake S, Rosenow F, Hamer HM. Trends in resource utilization and prescription of anticonvulsants for patients with active epilepsy in Germany. <i>Epilepsy Behav.</i> 2013 Jun;27(3):433-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.03.007.</p> <p>Helmers SL, Duh MS, Guérin A, Sarda SP, Samuelson TM, Bunker MT, Olin BD, Jackson SD, Faught E. Clinical and economic impact of vagus nerve stimulation therapy in patients with drug-resistant epilepsy. <i>Epilepsy Behav.</i> 2011 Oct;22(2):370-5. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.07.020.</p> <p>Camp C, Smithson WH, Bunker M, Burke T, Hughes D Impact of vagus nerve stimulation on secondary care burden in children and adults with epilepsy: Review of routinely collected hospital data in England. <i>Epilepsy Behav.</i> 2015 Nov;52(Pt A):68-73. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.08.026.</p>
electroCore	Dies sind angemessene Ergebnisse. Wir empfehlen die Benutzerfreundlichkeit und die Zufriedenheit der Versuchspersonen als potenzielle Zusatzfaktoren zu berücksichtigen.
<b>Richtlinientext</b>	
Die Erhebung weiterer Endpunkte ist jeweils zu begründen.	
<b>Einschätzung</b>	
DGFE DGN	-

Endpunkte	
DGNC	-
GNP	Die o.g. ergänzenden Punkte entsprechen klinisch relevanten Aspekten zur Beurteilung von Therapieeffekten bei Kindern/Jugendlichen mit Epilepsie
LivaNova	Das IQWiG führt in seinen Dokumenten zur Bewertung neuerer Pharmakotherapien zur Behandlung der Epilepsie aus, dass die beiden o.g. Endpunkte, einer ‚ <b>absoluten Anfallshäufigkeit und Anteil der Patienten, die anfallsfrei sind</b> ‘ anerkannte Endpunkte seien und hat u.a. einen Hersteller auch kritisiert, dass diese Daten erst verzögert bereitgestellt worden seien [5].  Wenn nun eine Erprobungsstudie unter Leitung und auf Veranlassung des G-BA geplant ist, erscheint es nur folgerichtig und sachlogisch, diese Endpunkte in die Liste der sekundären Endpunkte mit aufzunehmen.
Epilepsiezentrum Frankfurt	Entwicklung direkter Kosten (s.o.)
electroCore	-

Studientyp und Beobachtungszeitraum	
<b>Richtlinientext</b>	
Bei der Erprobungsstudie muss es sich um eine doppelblinde randomisierte, sham-kontrollierte Studie handeln.	
<b>Einschätzung</b>	
DGFE DGN	Siehe obige Diskussion hinsichtlich der Endpunkte
DGNC	Der genannte Studientyp liefert Ergebnisse mit dem höchsten Evidenz-Grad und wäre in dem vorgegebenen Setting auch realisierbar.
GNP	Zustimmung
LivaNova	Zustimmung
Epilepsiezentrum Frankfurt	Ja.
electroCore	Ja.
<b>Richtlinientext</b>	
Die Studie ist multizentrisch durchzuführen.	
<b>Einschätzung</b>	
DGFE DGN	Zustimmung

<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>	
DGNC	Das multi-center Design trägt ebenfalls zu hohem Evidenz-Niveau bei. Zusätzlich erlaubt es eine hinreichende Aquisition von Studienpatienten in einem überschaubaren Zeitraum.
GNP	Zustimmung
LivaNova	Zustimmung. Es ist darauf zu achten, dass Zentren mit entsprechender Expertise für die Behandlung der Epilepsie ausgewählt werden. Die diagnostischen Möglichkeiten, z.B. zur prächirurgischen Evaluation müssen vorhanden sein (Strukturvoraussetzung).
Epilepsiezentrum Frankfurt	Ja, da nur so eine genügende Patientenzahl erreicht werden kann.
electroCore	-
<b>Richtlinientext</b>	
Der Nachuntersuchungszeitraum soll mindestens 12 Monate umfassen.	
<b>Einschätzung</b>	
DGFE DGN	-
DGNC	Ja.
GNP	Zustimmung
LivaNova	Keine Anmerkung
Epilepsiezentrum Frankfurt	Der Nachuntersuchungszeitraum sollte 18 bis 24 Monate betragen, da Effekte einer VNS auch verzögert auftreten können.
electroCore	Ja.
<b>Einschätzung</b>	
DGFE DGN	Zustimmung; da bisherige Stimulationsstudien sowohl im Hinblick auf die bilaterale Stimulation des vorderen Thalamus als auch im Hinblick auf die invasive Nervus-Vagus-Stimulation Hinweise geliefert haben, dass der therapeutische Effekt über die Zeit zunehmen könnte, ist ein langer Studienzeitraum von mind. 12 Monaten oder darüber hinaus sinnvoll.
DGNC	Folgende (Basis)-Charakteristika sollten erfasst werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht</li> <li>• Geburtsdatum</li> <li>• Datum der Erstdiagnose</li> <li>• Besitz eines Führerscheins</li> <li>• Status der Berufstätigkeit</li> <li>• Sozialer / Beziehungsstaus</li> <li>• Kinder</li> <li>• Notwendigkeit einer Betreuung</li> </ul>

<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AED 1: Handelsname und Dosis</li> <li>• AED 2: Handelsname und Dosis</li> <li>• ggf. Diagnose eines Syndroms/Anamnese</li> <li>• Epileptologische Diagnose</li> <li>• Seite</li> <li>• Auren: Auren/Monat (letzte 3 Monate)</li> <li>• Anfälle: (außer Auren oder GTKA)/Monat (letzte 3 Monate)</li> <li>• Frequenz Grand-mal Anfälle/Monat (letzte 3 Monate)</li> </ul> <p><b>bisherige Diagnostik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasives Monitoring</li> <li>• Interiktale ETPs</li> <li>• Anfälle im Monitoring</li> <li>• Iktales SPECT</li> <li>• Psychiatrische Vorbehandlung</li> <li>• ggf. psychiatr. Medikation</li> <li>• Neuropsychologische Diagnostik</li> <li>• Wada-Test</li> <li>• MRT und MRT-Befund</li> <li>• PET</li> </ul> <p><b>Outcome 1 Jahr</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monate seit Behandlung</li> <li>• Führerscheinstatus</li> <li>• Sozialer / Beziehungsstatus</li> <li>• Beschäftigungsstatus</li> <li>• Interiktale ETPs im EEG</li> <li>• ILAE / Engel-outcome</li> <li>• Neuropsychologie</li> <li>• Psychiatrisches Evaluation</li> <li>• Evaluation der Lebensqualität (EQ5, Quolie31, Quolie10, SF36, andere)</li> <li>• AED: Handelsname und Dosis</li> </ul>
GNP	Zustimmung, siehe Anmerkungen oben zur pädiatrischen Population
LivaNova	Zustimmung
Epilepsiezentrum Frankfurt	Die Diagnose und Charakterisierung einer Epilepsie sind mittels eines Video-EEG-Monitorings vor Studieneinschluß an einem entsprechend zertifizierten Zentrum zu sicheren, nur so kann eine adäquate Studienpopulation eingeschlossen werden.

<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>	
electroCore	Wir empfehlen, eine Einführungsphase von einem Monat bis drei Monaten, damit die Erfassung der Basischarakteristika und der statistischen Daten in angemessener Weise sichergestellt ist.
<b>ergänzende Frage</b>	
Welche weiteren Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung und eine effektive Durchführung (Studienzentren, Patientenzahlen etc.) der Studie zu gewährleisten?	
<b>Einschätzung</b>	
DGFE DGN	Auch in Hinsicht auf die Fallzahlberechnung (siehe unten) ist für eine rasche Rekrutierung der relevanten Patienten eine große Anzahl von Studienzentren notwendig. Daher erscheint eine international angelegte multizentrische Studie am sinnvollsten.
DGNC	Für die schnelle Rekrutierung wäre es von entscheidender Bedeutung, die in Frage kommende Population möglichst umfassend zu erreichen. Dies wäre zum einen möglich durch gezielte Information durch die einschlägigen Fachgesellschaften (DGfE, DGNC, DGN, DGNN). Ebenso besteht die Möglichkeit der Information durch Selbsthilfegruppen. Zum anderen sollte die Studie in den entsprechenden Registern für klinische Studien registriert sein. Das multizentrische Design der Studie ist von großer Bedeutung. Hierbei sollte ein Zentrum mit Erfahrung in Durchführung von solchen Studien die Koordination übernehmen. An der Studie sollten nur entsprechend zertifizierte Epilepsie-Zentren teilnehmen mit entsprechend hohem Patientenaufkommen, um eine qualifizierte Betreuung der Studienpatienten zu gewährleisten.
GNP	Ausführliche Patienten-/Elterninformationsbögen Demo-Geräte
LivaNova	S.u. bei „Kostenschätzung“: Die Anzahl der Patienten erscheint sehr hoch. Vergleicht man die Häufigkeit anderer Therapien, die bei pharmakoresistenter Epilepsie zum Einsatz kommen, erscheint es unrealistisch, die Menge an Patienten in einem überschaubaren Zeitraum (z.B. 12-18 Monate) einzuschließen.
Epilepsiezentrum Frankfurt	Ein möglichst bundesweiter Einschluß von Patienten durch mehrere Epilepsiezentren wäre wünschenswert.
electroCore	-

<b>Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität</b>
<b>Richtlinientext</b>
Es ist sicherzustellen, dass in jedem Studienzentrum die Behandlung gemäß dem

<b>Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität</b>	
<p>Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.</p> <p>Das Studienprotokoll ist zu veröffentlichen. Die Registrierung der Studie muss in einem einschlägigen Register klinischer Studien erfolgen. Die Ergebnisse der Erprobungsstudie sind nach Abschluss der Studie umfassend öffentlich zugänglich zu machen. Hierzu sind die Ergebnisse der Erprobungsstudie spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichtes durch den G-BA von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sog. Peer-Review) unterzogen werden, einzureichen.</p> <p>Nähere Bestimmungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution entsprechend 2. Kapitel § 25 Verfo vertraglich festgelegt werden.</p>	
<b>Einschätzung</b>	
DGFE DGN	Zustimmung
DGNC	-
GNP	Zustimmung
LivaNova	Zustimmung. Standardvoraussetzungen für ein hochwertige Studie.
Epilepsiezentrum Frankfurt	-
electroCore	-
<b>ergänzende Frage</b>	
Welche Aspekte zur Qualität der Diagnostik und Behandlung der Erkrankung, die im Rahmen der Studie besonders berücksichtigt werden sollen, gibt es aus Ihrer Sicht?	
<b>Einschätzung</b>	
DGFE DGN	Um die Qualität der Diagnostik und therapeutischen Standards auf hohem Niveau zu gewährleisten, ist an die Studienzentren eine hohe epileptologische Expertise zu stellen, wie sie beispielsweise durch die Zertifizierung durch die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie überprüft wird.
DGNC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- standardisiertes Studienprotokoll, welches von allen teilnehmenden Studienzentren befolgt wird</li> <li>- Teilnahme von zertifizierten Epilepsie-Zentren, welche z.B. eine Studienambulanz unterhalten</li> <li>- zusätzliche personelle Ausstattung (Studienärzte, Studienassistenten) der teilnehmenden Zentren mit gesonderten Finanzierung aus den Studienmitteln</li> <li>- Sicherstellung eines Rund-um-die-Uhr verfügbaren technischen Supports des/der teilnehmenden Medizinproduktehersteller(s)</li> <li>- Ggf. Möglichkeit einer telemetrischen Datenabfrage des Stimulators</li> </ul>

Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität	
GNP	-
LivaNova	Um zu klären, ob die Patienten für einen epilepsiechirurgischen Eingriff nicht geeignet sind, muss eine prächirurgische Evaluation mit nicht-invasiver Phase und bei unzureichenden Ergebnissen eine invasive Phase erfolgen [6].  Zudem sollten dem Patienten die derzeit etablierten und in Leitlinien verankerten Verfahren angeboten werden.
Epilepsiezentrum Frankfurt	Die Diagnose und Charakterisierung einer Epilepsie sind mittels eines Video-EEG-Monitorings vor Studieneinschluß zu sichern.
electroCore	-

Versorgungsrealität/Ergänzende Aspekte und Fragen	
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	
<b>Einschätzung</b>	
DGFE DGN	Die Versorgungsrealität wird berücksichtigt.
DGNC	Unter Berücksichtigung der Leistungsfähigkeit eines zertifizierten Epilepsie-Zentrum im Hinblick auf die Diagnostik und Betreuung von Studienpatienten sowie das entsprechende Patientenaufkommen ist meiner Einschätzung nach die Erprobung unter den oben skizzierten Eckpunkten durchführbar.
GNP	-
LivaNova	./.
Epilepsiezentrum Frankfurt	-
electroCore	Ja.  Wir können die notwendigen Geräte nebst der hierfür erforderlichen Einführung bereitstellen, um unsere Teilnahme zu unterstützen.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	
<b>Einschätzung</b>	
DGFE DGN	-
DGNC	-
GNP	Pädiatrische Richtlinien

Versorgungsrealität/Ergänzende Aspekte und Fragen	
LivaNova	Der Entwurf zur Studie enthält keine Informationen mit welchem Medizingerät zur transcutanen Vagus Nerv-Stimulation die Testung durchgeführt wird. Der G-BA wird gebeten zu klären, ob der oder die Hersteller, die sich an den Kosten der Erprobungsstudie beteiligen wollen auch das geforderte Medizinprodukt in die Erprobung einbringen können, das über ein CE-Zertifikat zur Anwendung innerhalb der EU verfügt.
Epilepsiezentrum Frankfurt	-
electroCore	Die Teilnehmer des Programms sollten bereit sein, die Überwachung der Geräte sicherzustellen. Wir empfehlen eine elektronisch Datenerfassung.

### Erste Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie

Für die Fallzahlschätzung werden folgende Parameter und Annahmen zugrunde gelegt:

- Statistisches Verfahren:  $\chi^2$ -Test
- Signifikanzniveau ( $\alpha$ ): Als Signifikanzniveau wird  $\alpha = 5\%$  zweiseitig festgelegt.
- Power ( $1-\beta$ ): 90 %
- Effektgröße: 15 Prozentpunkte Differenz in der Rate der Patientinnen und Patienten mit 50 %-iger Reduktion der Anfallshäufigkeit
- Rate der Patientinnen und Patienten mit 50 %-iger Reduktion der Anfallshäufigkeit in der Kontrollgruppe: 25 %

Auf der Basis der obigen Annahmen ergibt sich rechnerisch eine Fallzahl von etwa 400 Patientinnen und Patienten, die in die Studie aufzunehmen wären.

#### Einschätzung

DGFE DGN	Wie oben erwähnt, ist aufgrund der geschätzten Fallzahl am ehesten eine internationale und multizentrische Studie anzuraten.
DGNC	-
GNP	Effektgröße : angesichts der hohen Variabilität des Effektes wäre eine 20-25 Prozentpunkte Differenz zu erwägen
LivaNova	<p>Die Berechnung ist aus folgenden Gründen problematisch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Erstmals taucht die „50%-ige Reduktion der Anfallshäufigkeit“ auf.</b> Siehe Abschnitt „Endpunkte“</li> <li>• <b>Die 15 Prozentpunkte Differenz ergeben eine sehr kleine Effektgröße von 0,1601282</b> (berechnet mit der G*Power Software). Effektgrößen von unter 0,2 gelten als klein [7].</li> <li>• Dies führt somit zu einer großen Fallzahl, da kleine Effektgrößen schwer zu zeigen sind</li> <li>• <b>Zudem erscheint die Rate von 25% der Patienten, die den o.g. Endpunkt auch in der Kontroll-gruppe erreichen unrealistisch hoch.</b> In den Studien, die für die Potenzialbewertung herangezogen wurden, liegt dieser Wert bei 11%-15%. (Dies sind die Werte, die in den vorhergehenden Studien zur Methode erreicht wurden [8,9]).</li> <li>• Nimmt man 15% als Anteil in der Kontrollgruppe an, so ergibt sich bei weiterhin 40% der Fälle, die den primären Endpunkt in der Interventionsgruppe erreichen, eine Effekt-größe von 0,2799463 (dies ist nahe an der Größe 0,3, die als mittlere Effektgröße anerkannt ist [7] und eine Gesamtfallzahl für die Studie von 135 Patienten.</li> <li>• Somit kann mit max. 150 Patienten (75 pro Gruppe) bereits ein statistisch belastbares Ergebnis erreicht werden, zieht man eine realistisch erreichbare Effektgröße heran.</li> </ul>
Epilepsiezentrum Frankfurt	-

Erste Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie	
electroCore	Wir halten dies für eine zutreffende Schätzung und sind bereit, die Studie durchzuführen.
Für Studien mit mittlerer Fallzahl und normalem beziehungsweise hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5.500 € beziehungsweise 7.000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 2,2 bis 2,8 Mio. € berechnen.	
<b>Einschätzung</b>	
DGFE DGN	-
DGNC	-
GNP	Keine Angabe möglich, erscheint plausibel
LivaNova	<p>Es ist folgendes zu klären:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Welche Kosten sind hier gemeint?</li> <li>• Sind dies die Gesamtkosten? <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wenn ja, erscheinen sie realistisch?</li> <li>○ Wenn die Behandlungskosten über die GKV abgedeckt sind und dies nur die sogenannten Overheadkosten umfasst -die Gegenstand der Kostentragung sein sollen- erscheinen die Kosten von € 7.000 in jedem Fall zu hoch.</li> </ul> </li> <li>• Im Falle einer Kalkulation der Overheadkosten (Studienzentrum, Vergütung Datenerfassung, Monitor, QS, Auswertung) erscheinen eher € 3.500 bis € 4.500 pro Patient als realistisch. Dies wird im Wesentlichen durch die Anzahl der Besuche und den Umfang der zu erhebenden Daten bestimmt sein.</li> </ul>
Epilepsiezentrum Frankfurt	-
electroCore	Dies bewegt sich innerhalb des Kostenrahmens einer solchen Studie.

# Beschlussentwurf

## des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erprobungs- Richtlinie: Transkutane Vagusnervstimulation

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ die folgende Erprobungs-Richtlinie beschlossen.

### I. Die Richtlinie wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der transkutanen Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie (Erprobungs-Richtlinie Transkutane Vagusnervstimulation)

#### § 1 Zielsetzung

<sup>1</sup>Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der transkutanen Vagusnervstimulation (t-VNS) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, 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. <sup>2</sup>Die hierfür notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. <sup>3</sup>Die 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. <sup>4</sup>Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

#### § 2 Fragestellung

<sup>1</sup>Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, die t-VNS als Add-on-Therapie zur bestehenden Pharmakotherapie gegenüber alleiniger Pharmakotherapie zur Reduzierung der Häufigkeit epileptischer Anfälle führt. <sup>2</sup>Es handelt sich um eine Überlegenheitsfragestellung.

### § 3 Population

<sup>1</sup>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten

- mit pharmakoresistenter Epilepsie,
- die eine konstante Dosis von oralen Anti-Epileptika erhalten und bei denen keine Änderung der medikamentösen Therapie vorgesehen ist und
- die mindestens drei Anfälle pro Monat erleiden,
- die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen.

<sup>2</sup>Wie lange die medikamentöse Therapie vor Studienbeginn unverändert erfolgt sein soll ist von der UWI festzulegen. <sup>3</sup>Die 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) <sup>1</sup>Die Prüfintervention ist die t-VNS. <sup>2</sup>Dafür wird den Patientinnen und Patienten eine Elektrode am Ohr platziert, mit welcher der aurikuläre Ast des Vagusnervs transkutan stimuliert wird. <sup>3</sup>Die t-VNS wird als Add-on-Therapie zusätzlich zur bestehenden Pharmakotherapie durchgeführt.

(2) <sup>1</sup>Die Vergleichsintervention ist eine Scheinbehandlung. <sup>2</sup>Dafür wird den Patientinnen und Patienten eine Elektrode am Ohr platziert, mit welcher der aurikuläre Ast des Vagusnervs nicht oder nicht ausreichend stimuliert wird. <sup>3</sup>Die Scheinbehandlung wird als Add-on-Therapie zusätzlich zur bestehenden Pharmakotherapie durchgeführt.

### § 5 Endpunkte

GKV-SV	DKG, KBV, PatV
(1) <sup>1</sup> Der primäre Endpunkt ist der Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine 50%ige Reduktion der Anfallshäufigkeit epileptischer Anfälle nach 52 Wochen erreichen.	(1) <sup>1</sup> Der primäre Endpunkt ist die Häufigkeit epileptischer Anfälle. <sup>2</sup> Er soll als Anteil von Patientinnen und Patienten, die eine bestimmte prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit nach 52 Wochen erreichen, operationalisiert werden. <sup>3</sup> Die Höhe der prozentualen Reduktion ist von der UWI so festzulegen, dass auf eine patientenrelevante Beeinflussung der Morbidität geschlossen werden kann.

(2) <sup>1</sup>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:

- Anfallshäufigkeit und Anfallsschwere,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- Auftreten behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse,
- Mortalität,
- Bewältigung von Alltagsaktivitäten,
- Morbidität, zum Beispiel Depression.

<sup>2</sup>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) <sup>1</sup>Die Erprobungsstudie ist als doppelblinde randomisierte, sham-kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. <sup>2</sup>Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.

(2) Zusätzlich zu den Patientinnen und Patienten sollen die Personen, die die Endpunkte erheben und die Personen, die die Endpunkte auswerten, gegen die Intervention verblindet sein.

(3) Der Beobachtungszeitraum ist so zu bestimmen, dass die Gewinnung hinreichender Informationen zu Langzeiteffekten der Intervention sichergestellt ist und soll mindestens 12 Monate umfassen.

## **§ 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 unabhängige wissenschaftliche Institution ist diese – unabhängig davon, ob die Erprobung durch den G-BA oder Hersteller oder Unternehmen durchgeführt wird – insbesondere zu verpflichten,

- a) ein Studienprotokoll zu erstellen und dieses sowie gegebenenfalls die Amendments unverzüglich nach Fertigstellung an den G-BA zur weitergehenden Information zu übersenden,
- b) die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der 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) <sup>1</sup>Wird die Studie vom G-BA durchgeführt, ist die unabhängige wissenschaftliche Institution in diesem Fall zu verpflichten, an den G-BA zu festgelegten Meilensteinen Bericht zu erstatten. <sup>2</sup>Außerdem ist die unabhängige wissenschaftliche Institution in Ergänzung der Verpflichtung nach Absatz 1 Buchstabe j zu beauftragen, dass sie die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts durch den G-BA zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht und dem G-BA das Recht einräumt, im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse den Studienbericht zu veröffentlichen. <sup>3</sup>Die 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) <sup>1</sup>Wird die Studie durch Medizinproduktehersteller oder Unternehmen durchgeführt, sind diese verpflichtet, die Anforderungen dieser Richtlinie an die Durchführung und Auswertung der Erprobung zu beachten. <sup>2</sup>Um sicherzustellen, dass eine durchgeführte Studie den Anforderungen dieser Richtlinie entspricht und geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, haben die durchführenden Medizinproduktehersteller und Unternehmen dem G-BA das Studienkonzept zur Prüfung vorzulegen und zu erklären, dass der Vertrag mit der unabhängigen wissenschaftlichen Institution den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist. <sup>3</sup>Bei 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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Tragende Gründe

zum Beschlusssentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über die Erprobungs-Richtlinie:  
Transkutane Vagusnervstimulation

Vom T. Monat JJJJ

## Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Hintergrund.....	2
2.2	Zu § 1 Zielsetzung.....	3
2.3	Zu § 2 Fragestellung.....	4
2.4	Zu § 3 Population.....	4
2.5	Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention.....	5
2.6	Zu § 5 Endpunkte.....	5
2.7	Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum.....	7
2.8	Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung.....	7
2.9	Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung.....	8
2.10	Würdigung der Stellungnahmen.....	10
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	10
4.	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerFO..	10
5.	Verfahrensablauf.....	11
6.	Fazit.....	12

## **1. Rechtsgrundlage**

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

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

### **2.1 Hintergrund**

Der G-BA hat am 7. Juli 2016 den Antrag auf Erprobung der transkutanen Vagusnervstimulation (t-VNS) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, positiv beschieden. Danach weist die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative im Vergleich zu alleiniger Pharmakotherapie auf.

Gleichzeitig hat der G-BA festgestellt, dass auf Basis der mit dem Antrag eingereichten Unterlagen eine Erprobungsstudie konzipiert werden kann, die eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 17. August 2017 beschlossen, das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der t-VNS zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, einzuleiten. Zuvor und erneut vor Beschluss der Richtlinie zur Erprobung hatte sich der G-BA versichert, dass zu dem jeweiligen Zeitpunkt keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien vorlagen, die grundsätzlich geeignet wären, derzeit oder in naher Zukunft einen Nachweis des Nutzens dieser Methode zu liefern. In den Jahren 2018 bis 2020 ruhten die Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie aufgrund einer unklaren Versorgung mit dem Medizinprodukt, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode maßgeblich beruht.

Der zu Grunde liegende Erprobungsantrag von März 2016, aktualisiert im April 2016, bezieht sich auf eine transkutane Stimulation des Vagusnervs mithilfe einer Stimulationseinheit nebst Ohrelektrode. Es ergibt sich eine Indikation bei Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind

oder diesen ablehnen. Der G-BA konnte das Potenzial der Methode in diesem Sinne feststellen.

Für die Bewertung des Potenzials lagen drei randomisiert kontrollierte Studien (RCT) vor. In den RCTs von Aihua 2014<sup>1</sup> und von Rong 2014b<sup>2</sup> zeigten sich signifikante Effekte für den Endpunkt Anfallshäufigkeit. Auf Basis dieser Studien wurde festgestellt, dass die t-VNS zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative im Vergleich zu alleiniger Pharmakotherapie bietet. Das dritte RCT von Bauer 2015<sup>3</sup> zeigt für den Endpunkt Anfallshäufigkeit zwar keine statistisch signifikanten Ergebnisse, in dieser Studie wurde allerdings wie auch in Aihua 2014 und Rong 2014b eine numerische Reduktion der Anfallshäufigkeit durch die t-VNS berichtet.

Die Erprobungsstudie soll unter anderem die Frage klären, ob die Häufigkeit der epileptischen Anfälle bei oben genannter Indikation durch die t-VNS reduziert wird.

## **2.2 Zu § 1 Zielsetzung**

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

Mit Satz 2 wird vorgeschrieben, dass eine unabhängige wissenschaftliche Institution mit der Planung, Durchführung und Auswertung einer Studie beauftragt werden soll, die den Vorgaben dieser Erp-RL entspricht.

Die unabhängige wissenschaftliche Institution wird mit Satz 3 verpflichtet, aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach § 1 Satz 1 erreicht werden kann.

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

---

1 Aihua L, Lu S, Liping L, Xiuru W, Hua L, Yuping W. A controlled trial of transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014; 39: 105-110

2 Rong P, Liu A, Zhang J, Wang Y, Yang A, Li L et al. An alternative therapy for drug-resistant epilepsy: transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127(2): 300-304

3 Bauer S, Baier H, Baumgartner K, Bohlmann K, Fauser S, Graf W et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) for treatment of drug-resistant epilepsy: a randomized, double-blind clinical trial (cMPsE02) [eingereichtes Manuskript]. 2015

Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution.

### **2.3 Zu § 2 Fragestellung**

Mit der hier definierten Fragestellung adressiert der G-BA die am 7. Juli 2016 im Rahmen der Potenzialbescheidung festgestellte Erkenntnislücke. Die potenzialbegründenden Studien ließen erkennen, dass bei Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, die t-VNS als Add-on-Therapie zur bestehenden Pharmakotherapie gegenüber alleiniger Pharmakotherapie im Hinblick auf die Reduzierung der Häufigkeit epileptischer Anfälle hinreichendes Potenzial für eine Erprobung gemäß § 137e SGB V bietet.

Mit der geplanten Erprobungsstudie soll die benötigte Erkenntnissicherheit i. S. der Zielsetzung von § 1 erreicht werden.

### **2.4 Zu § 3 Population**

Die Studienpopulation baut auf der im Erprobungsantrag durch die Antragstellerin definierten Patientenpopulation auf.

In die Erprobungsstudie einzuschließen sind demnach Patientinnen und Patienten mit einer pharmakoresistenten Epilepsie. Pharmakoresistenz liegt gemäß der S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) dann vor, wenn nach adäquaten Behandlungsversuchen mit zwei vertragenen, geeigneten und angemessen angewendeten Antiepileptika, entweder als Monotherapie oder in Kombination, keine anhaltende Anfallsfreiheit erreicht wurde. Auch wenn das Behandlungsziel der Anfallsfreiheit nicht erreicht wurde wird die medikamentöse Therapie von den Patientinnen und Patienten weiter eingenommen.

Um vergleichbare Ausgangsvoraussetzungen vor Studienbeginn zu erreichen und einen Einfluss von Therapieänderungen der oralen Antiepileptika auf den in der Studie beobachteten Effekt zu minimieren, ist als weiteres Einschlusskriterium vorgesehen, dass die Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss eine konstante medikamentöse Therapie erhalten und auch keine Therapieänderungen vorgesehen sind. Dafür kann die UWI beispielsweise einen Zeitraum vor Studieneinschluss festlegen, unter dem die medikamentöse Therapie unverändert erfolgt sein soll. Für die Einschätzung, dass keine weitere Therapieänderungen vorgesehen sind, sind insbesondere die behandelnden Ärztinnen und Ärzte einzubeziehen.

Als Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie werden mindestens drei Anfälle pro Monat angesehen um die Auswertbarkeit der Anfallsreduktion zu gewährleisten. Ein epileptischer Anfall ist gemäß der S1-Leitlinie der DGN ein vorübergehendes Auftreten von Anzeichen und/oder Symptomen aufgrund einer pathologisch exzessiven oder synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn. In Abhängigkeit vom Ort und der Ausprägung der Anfälle variiert die Phänomenologie der Symptomatik erheblich.

Alle Teilnehmenden müssen zudem für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sein oder diesen ablehnen. Unter den Begriff des epilepsiechirurgischen Eingriffs fallen alle operativen Verfahren mit prinzipiell kurativer Zielsetzung.

Bei der Studienplanung können weitere Ein- oder Ausschlusskriterien festgelegt werden. Dabei ist besonderer Wert darauf zu legen, dass die Population der Studie vergleichbar der in der Gebrauchsanweisung aufgeführten Zielpopulation gewählt wird. Entsprechend könnten auch Kinder ab 6 Jahren an der Studie teilnehmen.

## **2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention**

Die Intervention ist die t-VNS. Dabei kommt ein Medizinprodukt zum Einsatz, welches aus einer Ohrelektrode und einem Stimulationsgerät besteht. Zur Durchführung der t-VNS wird den Patientinnen und Patienten die Elektrode am Ohr platziert, um so den aurikulären Ast des Vagusnervs transkutan zu stimulieren. Die t-VNS kann durch die Patientin oder den Patienten selbstständig und während der normalen Tätigkeit im Alltag angewendet werden. Stimulationsort, -intensität, und -frequenz richten sich nach der Gebrauchsanweisung des Medizinprodukts. Die t-VNS wird als Add-on-Therapie zusätzlich zu der bestehenden patientenindividuellen medikamentösen Therapie durchgeführt. Dies ist sinnvoll, da auch bei einer pharmakoresistenten Epilepsie von einer antiepileptischen Wirkung der verabreichten Arzneimittel auszugehen ist und der Einsatz der t-VNS mit der Erwartung verbunden ist, die Anfallshäufigkeit weiter zu reduzieren.

Durch die Einschlusskriterien ist bestmöglich sichergestellt, dass keine Änderung der medikamentösen Therapie im Laufe der Studie zu erwarten ist. Zwar sollten medikamentöse Therapieänderungen im Studienverlauf aufgrund von Einflussmöglichkeiten auf den in der Studie beobachteten Effekt vermieden werden. Dennoch müssen Therapieänderungen, beispielsweise aufgrund von unerwünschten Wirkungen der Arzneimitteltherapie oder des Patientenwunschs, weiterhin möglich sein. Zudem müssten sich die im Studienverlauf ergebenden Änderungen in der Therapie aufgrund des randomisierten Studiendesigns gleichmäßig auf beide Studienarme verteilen.

In der Kontrollgruppe soll dagegen eine Scheinbehandlung zusätzlich zur Pharmakotherapie erfolgen, um einen Effekt der t-VNS gegenüber einer alleinigen Pharmakotherapie erfassen zu können. Die Scheinbehandlung ist von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution so festzulegen, dass eine Verblindung der Patientinnen und Patienten gewährleistet ist und gleichzeitig ein über den Placeboeffekt hinausgehender klinischer Effekt der Scheinbehandlung ausgeschlossen werden kann. Dazu sollen die Patientinnen und Patienten eine Ohrelektrode tragen, die den aurikulären Ast des Nervus Vagus nicht oder nicht ausreichend stimuliert. Als mögliche Optionen für die Scheinbehandlung kommen beispielsweise ein elektrischer Reiz mit subtherapeutischer Intensität oder falschem Stimulationsort in Betracht.

## **2.6 Zu § 5 Endpunkte**

Die pharmakoresistente Epilepsie ist durch das Auftreten von weiteren epileptischen Anfällen trotz Behandlung mit Antiepileptika gekennzeichnet.

Als primärer Endpunkt wird deshalb zur Erfassung der Morbidität als patientenrelevanter Endpunkt die Häufigkeit epileptischer Anfälle vorgegeben.

Wie bei Studien zur Beurteilung der Effektivität antiepileptischer Therapien häufig praktiziert, soll eine Responderanalyse zur Beurteilung des Anfallsgeschehens durchgeführt werden.

GKV-SV	DKG, KBV, PatV
<p>Als Responder werden Patientinnen und Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der Anfallshäufigkeit festgelegt. Bei der oben definierten Studienpopulation wurde trotz der erhaltenen medikamentösen Therapie das Behandlungsziel der Anfallsfreiheit nicht erreicht. Eine nun zusätzlich erfolgende Behandlung mittels tVNS muss eine patientenrelevante Verbesserung der Anfallshäufigkeit erzielen.</p> <p>Der Endpunkt soll nach 52 Wochen Behandlungsdauer erfasst werden, da in der Gebrauchsanweisung darauf hingewiesen wird, dass die Wirkung der tVNS in der Regel erst nach einigen Wochen bis Monaten eintritt. Eine Behandlungsdauer von 52 Wochen wird deshalb als Voraussetzung für die Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung betrachtet.</p>	<p>Damit der G-BA aussagekräftige Ergebnisse für die Methodenbewertung erhält, muss die prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit dabei so festgelegt werden, dass auf eine patientenrelevante Beeinflussung der Morbidität geschlossen werden kann (Satz 3).</p> <p>Die weitere Operationalisierung des primären Endpunkts durch den G-BA, beispielsweise die Festlegung eines patientenrelevanten Responsekriteriums, ist nicht erforderlich. Vielmehr soll die Operationalisierung von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution (UWI) vorgenommen werden, da diese über eine hohe Expertise in der Studienplanung und Erstellung von Studienprotokollen verfügt. Durch eine Begründung der Operationalisierung gegenüber dem G-BA wird sichergestellt, dass eine nachvollziehbare und sachgerechte Operationalisierung des primären Endpunkts erfolgt.</p>

Die gewählten sekundären Endpunkte ergänzen den primären Endpunkt durch international übliche Parameter und dienen zur weiteren Beurteilung möglicher Effekte. Die Auswertung unerwünschter Ereignisse, bei denen ein Zusammenhang mit der gegenständlichen Behandlungsmethode nicht ausgeschlossen werden kann, wird für die Bewertung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses herangezogen. Für eine unabhängige Beurteilung der Ereignisse könnte von der UWI die Einsetzung eines Event-Komitees vorgesehen werden.

Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte obliegt der unabhängigen wissenschaftlichen Institution, die diese jeweils zu begründen hat. Grundsätzlich sind, wo immer möglich, 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. Dieses betrifft insbesondere die Erfassung der Anfallshäufigkeit, die unter Verwendung einheitlicher Ermittlungskriterien evaluiert werden sollte. Zur Sicherstellung einer einheitlichen Erfassung der Anfallshäufigkeit und als Basis für die Bewertung der Ausgangssituation könnte zudem eine mehrwöchige Baseline-Periode vor Durchführung der Intervention eingeplant werden. Die Dauer dieser Periode wäre von der UWI festzulegen.

## **2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum**

### **Zu Absatz 1**

In Satz 1 ist geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, sham-kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist, da dieser Studientyp ein ausreichend sicheres Erkenntnisniveau für eine spätere Systementscheidung bietet. Die Sham-Kontrolle gewährleistet sowohl die Verblindung der Patientinnen und Patienten als auch des Studiendurchführenden medizinischen Personals.

In Satz 2 wird festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll. Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei monozentrischen Studien. Das liegt vornehmlich daran, dass der Einfluss lokaler Besonderheiten auf das Ergebnis reduziert wird. Zudem können schneller höhere Patientenzahlen rekrutiert werden.

### **Zu Absatz 2**

Die Studie ist mit angemessenen Maßnahmen zur Verblindung zu konzipieren und durchzuführen. Die Personen, die die Endpunkte erheben, sollen nicht über die Gruppenzugehörigkeit informiert sein. Auch bei denjenigen Personen, die die Endpunkte auswerten, soll eine vollständige Verblindung gewährleistet werden, um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit entstehen können, zu vermeiden. Die Verblindung soll bis zum Ende der Studie aufrechterhalten werden.

### **Zu Absatz 3**

Dieser Absatz regelt, dass eine ausreichend lange Beobachtungszeit für die Studie eingeplant werden soll, um Informationen zu Langzeiteffekten der Intervention zu erhalten. Zu diesem Zweck erachtet der G-BA einen Beobachtungszeitraum von mindestens 12 Monaten bis zur Erhebung des primären Endpunkts als angemessen. Dieser orientiert sich an vergleichbaren Studien, die Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie zu ähnlichen Fragestellungen untersucht haben und den dort beobachteten Ereignisraten (Aihua 2014, Bauer 2015 und Rong 2014b). Eine anschließende Weiterbeobachtung kann vorgesehen werden.

## **2.8 Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung 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.

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

### **Zu Absatz 1**

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

Nach Buchstabe a) soll die Übersendung des Studienprotokolls und der Amendements die rasche Abklärung von Zweifelsfragen ermöglichen; eine Gesamtprüfung auf Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht von Amts wegen vorgenommen.

In Buchstabe b) wird die unabhängige wissenschaftliche Institution verpflichtet, die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie gegenüber dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur weitergehenden Information mit Übersendung des Studienprotokolls darzulegen. Zeitgleich hat die wissenschaftliche Institution Abweichungen von den Vorgaben zu begründen. Dies eröffnet nicht die Möglichkeit, von 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 Gemeinsame Bundesausschuss ist hierüber zu informieren. Zu den akkreditierten Registern zählen derzeit insbesondere das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) und das ClinicalTrials.gov; eine vollständige Übersicht findet sich auf der Homepage der WHO ([https://www.who.int/ictrp/search/data\\_providers/en/](https://www.who.int/ictrp/search/data_providers/en/).) Durch die Registrierung wird der weltweite Überblick über laufende Studien unterstützt, der für die Transparenz der Studiendurchführung und auch für den Gemeinsamen Bundesausschuss insbesondere bei Methodenbewertungen wichtig ist.

Nach Buchstabe e) ist vorgesehen, dass Abweichungen von den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie im Laufe der Erprobung durch die unabhängige wissenschaftliche Institution dem Gemeinsamen Bundesausschuss 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 Gemeinsamen Bundesausschuss ohne schuldhaftes Zögern zu übermitteln. Es wird zwingend vorgegeben, dass dieser entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist.

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

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

### **Zu Absatz 2**

Absatz 2 legt erweiterte Verpflichtungen für die unabhängige wissenschaftliche Institution fest, die gelten, wenn die Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution durch den G-BA erfolgt:

Die unabhängige wissenschaftliche Institution hat über die vereinbarten Meilensteine dem Gemeinsamen Bundesausschuss gegenüber Bericht zu erstatten. Über Absatz 1 Buchstabe j) hinausgehend, hat der Gemeinsame Bundesausschuss im Auftrag mit der unabhängigen wissenschaftlichen Institution festzulegen, dass diese die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht. Sie hat dem Gemeinsamen Bundesausschuss im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse das Recht zur Veröffentlichung des Studienberichts einzuräumen. Satz 3 legt fest, dass die wissenschaftliche Institution vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammenarbeiten und dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen hat. Die Verpflichtung ist ebenso im Vertrag mit der unabhängigen wissenschaftlichen Institution zu regeln.

### **Zu Absatz 3**

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

Die Regelungen sehen vor, dass Medizinproduktehersteller und Unternehmen gehalten sind, in Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss sicherzustellen, dass die Vorgaben nach § 137e Absatz 2 Satz 2 SGB V beachtet werden. Dem Gemeinsamen Bundesausschuss ist daher nach Absatz 3 Satz 2 das Studienkonzept und eine Erklärung, dass der Vertrag mit der unabhängigen wissenschaftlichen Institution den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist, vor Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution in deutscher Sprache

vorzulegen. Damit erfolgt nicht erst nach Studienabschluss eine Prüfung der Konformität von Inhalt der Erprobungs-Richtlinie und Studiendurchführung und die Finanzierung im Leistungsanteil von der GKV wird bestätigt. Der Gemeinsame Bundesausschuss bescheinigt nach positivem Prüfergebnis die Konformität. Weisen die vorgelegten Unterlagen hingegen noch Defizite auf, weil die Studie ausweislich der vorgelegten Unterlagen den Anforderungen der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V nicht entspricht oder nicht geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, wird dies dem vorliegenden Unternehmen oder Hersteller mitgeteilt, das beziehungsweise der daraufhin die verbesserten Unterlagen erneut zur Prüfung einreichen kann.

## 2.10 Würdigung der Stellungnahmen

*Wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt.*

## 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.

## 4. Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerFO

Für die Fallzahlschätzung werden folgende Parameter und Annahmen zugrunde gelegt:

- Statistisches Verfahren:  $\chi^2$ -Test
- Signifikanzniveau ( $\alpha$ ): Als Signifikanzniveau wird  $\alpha = 5\%$  zweiseitig festgelegt.
- Power ( $1-\beta$ ): 90 %

Aufgrund unterschiedlicher möglicher Effektgrößen und der möglichen Rate der Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe sowie daraus resultierender unterschiedlicher Fallzahlen ergeben sich folgende Szenarien:

### 1. Szenarium

- Effektgröße: **15 Prozentpunkte** Differenz in der Rate der Patientinnen und Patienten mit 50 %-iger Reduktion der Anfallshäufigkeit
- Rate der Patientinnen und Patienten mit 50 %-iger Reduktion der Anfallshäufigkeit in der Interventionsgruppe: 40 %
- Rate der Patientinnen und Patienten mit 50 %-iger Reduktion der Anfallshäufigkeit in der Kontrollgruppe: **25 %**
- Auf der Basis der obigen Annahmen ergibt sich rechnerisch eine Fallzahl von etwa **400 Patientinnen und Patienten**, die in die Studie aufzunehmen wären.

Für Studien mit mittlerer Fallzahl und normalem beziehungsweise hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5.500 € beziehungsweise 7.000 € je

Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 2,2 bis 2,8 Mio. € berechnen.

## 2. Szenarium

- Effektgröße: **25 Prozentpunkte** Differenz in der Rate der Patientinnen und Patienten mit 50 %-iger Reduktion der Anfallshäufigkeit
- Rate der Patientinnen und Patienten mit 50 %-iger Reduktion der Anfallshäufigkeit in der Interventionsgruppe: 40 %
- Rate der Patientinnen und Patienten mit 50 %-iger Reduktion der Anfallshäufigkeit in der Kontrollgruppe: 15 %
- Benötigte Fallzahl: pro Gruppe 65 Patientinnen und Patienten, insgesamt **130 Patientinnen und Patienten**

Für Studien mit mittlerer Fallzahl und normalem beziehungsweise hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5.500 € beziehungsweise 7.000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen ließen sich bei 130 Patientinnen und Patienten geschätzte Studienkosten von 715.000 bis 910.000 € berechnen.

Auf Grundlage der beiden vorgenannten Szenarien werden die Studienkosten in Höhe von 715.000 € bis 2,8 Mio. € geschätzt. Angesichts erheblicher Unsicherheiten in den für die Kostenberechnung relevanten Parametern bedarf es einer eigenständigen Begründung der Powerberechnung durch die UWI.

## 5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
17.08.2017	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
12.10.2017	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)
16.10.2017		Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger
22.04.2021	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der Stellungnahmeberechtigten und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
TT.MM.JJJJ	UA MB	Anhörung und Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen
TT.MM.JJJJ	Plenum	Abschließende Beratung und Beschlussfassung

## 6. Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung der transkutanen Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie (Erprobungs-Richtlinie Transkutane Vagusnervstimulation).

Berlin, den T. Monat JJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**Bundesärztekammer**  
Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

Berlin, 20.05.2021

Bundesärztekammer  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin  
www.baek.de

**Dezernat 3**  
**Qualitätsmanagement,**  
**Qualitätssicherung und**  
**Patientensicherheit**

Fon +49 30 400 456-430  
Fax +49 30 400 456-455  
E-Mail dezernat3@baek.de

Diktatzeichen: Zo/Wd  
Aktenzeichen: 872.10

Bundesärztekammer | Postfach 12 08 64 | 10598 Berlin

**per E-Mail**

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Methodenbewertung und  
Veranlasste Leistungen  
Frau Martina Sommer  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

**Stellungnahme der Bundesärztekammer gem. § 91 Abs. 5 SGB V über eine Richtlinie zur Erprobung der transkutanen Vagusnervstimulation zur Behandlung der pharmakoresistenten Epilepsie**

*Ihr Schreiben vom 22.04.2021*

Sehr geehrte Frau Sommer,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 22.04.2021, in welchem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gem. § 91 Abs. 5 SGB V zum Thema „Vagusnervstimulation zur Behandlung der pharmakoresistenten Epilepsie“ (Richtlinie zur Erprobung) gegeben wird.

Die Bundesärztekammer wird in dieser Angelegenheit von ihrem Stellungnahmerecht keinen Gebrauch machen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn; MPH  
Leiter Dezernat 3



**Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:  
Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie**

<b>Deutscher Bundesverband der Epithetiker dbve</b>
<b>23.04.2021</b>

<b>Zu § 1 Zielsetzung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
Es werden keine Änderungen oder Ergänzungen vorgeschlagen	Es liegen uns keine Kenntnisse vor, die uns eine qualifizierte Stellungnahme oder Änderungsvorschläge ermöglichen

<b>Zu § 2 Fragestellung</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

<b>Zu § 3 Population</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

<b>Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

<b>Zu § 5 Endpunkte</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

<b>Zu § 6 Studententyp und Beobachtungszeitraum</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

<b>Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

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

	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

## Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Die mündliche Anhörung findet voraussichtlich Ende Juli 2021 statt. Bitte beachten Sie, dass ein konkreter Termin derzeit noch nicht planbar ist.

<b>Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.</b>		
<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein</b>
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein</b>
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	<b>Wir nehmen nicht teil</b>

**Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:  
Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie**

<b>Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)</b>
<b>18.5.2021</b>

<b>Zu § 1 Zielsetzung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p>1) Die DGfE stimmt der Zielsetzung der Schaffung einer besseren Datenlage zur Beurteilung des Nutzens der Behandlung mit tvNS zu. Die hierfür tragenden Gründe werden jedoch nur teilweise geteilt.</p> <p>2) Die Durchführung der Studie durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) ist eine Forderung, die grundsätzlich unterstützt wird. Es sollte jedoch definiert werden, um was für eine Institution es sich handeln soll (Universitäres Studienzentrum, andere Institutionen?), welche Qualifikationen hier erwartet werden, ob dies sich auf Finanzierungsaspekte auswirkt und in welcher Form hierbei eine Kooperation zwischen der Institution und dem Produkthersteller vorgesehen ist.</p>	<p>1) Die Verwendung von Outcome-Maßen, die auf einer Reduktion der Anfallsfrequenz beruhen, sind aus Sicht der DGfE grundsätzlich geeignet, um einen Nutzen einer Behandlungsmethode zu belegen. Die in den randomisierten Studien aus China und Deutschland berichteten Fallzahlen und Ergebnisse differieren jedoch erheblich. Insofern erscheint eine Bestätigung der teils berichteten sehr guten Wirksamkeit sinnvoll.</p> <p>2) Die Durchführung produktbezogener Studien durch unabhängige Institutionen und nicht durch einen privaten Sponsor ist eine Forderung des G-BA, die von der üblichen Praxis von Medizingerätstudien abweicht und daher einer Spezifizierung bedarf.</p>

<b>Zu § 2 Fragestellung</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Die DGfE ist mit der Form der Fragestellung einverstanden.	Das Stimulationssystem ist zur zusätzlichen Anwendung bei bestehender Pharmakotherapie vorgesehen. Es ist davon auszugehen, dass die Effektivität sich als geringer als bei epilepsiechirurgischen Eingriffen darstellen wird. Daher ist die vorherige Beurteilung einer fehlenden Eignung zur epilepsiechirurgischen Behandlung angemessen.
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Zur Überlegenheitsfragestellung werden im Folgenden Anmerkungen gemacht, die sich auf das Studiendesign beziehen.	

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Die DGfE stimmt grundsätzlich der gewählten Population zu.	
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Die Formulierung „die eine konstante Dosis von oralen Anti-Epileptika erhalten und bei denen keine Änderung der medikamentösen Therapie vorgesehen ist“ wird problematisch bei Integration eines Placebo-Armes über einen langen Behandlungszeitraum	<p>In der empfohlenen Studie wird von einer Placebo-Behandlung über einen Zeitraum von einem Jahr ausgegangen.</p> <p>Es ist jedoch bereits bei kürzer dauernden Placebo-kontrollierten Studien bei Patienten mit pharmakorefraktären Epilepsien bekannt, dass Patienten im Placeboarm einem erhöhten Risiko eines SUDEP ausgesetzt sind (SUDEP: plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsiepatienten; <i>Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. Lancet Neurol 2011;10:961-8</i>).</p> <p>Eine Nicht-Anpassung einer bekanntermaßen zur Anfallskontrolle unzureichenden antiepileptischen Medikation ist daher ethisch problematisch. Diese Problematik verschärft sich bei der in dem Studiendesign geplanten Studiendauer von einem Jahr.</p> <p>Die Vorstellung einer über einen Zeitraum von einem Jahr unveränderten Studienmedikation bei einer Anfallsfrequenz von 3/Monat im Placeboarm erscheint darüber hinaus unrealistisch und wird zu Verletzungen des Designs oder zu einer hohen Dropoutrate im Placeboarm führen, die das Ergebnis der Studie infrage stellen kann. Zudem ist von einem Rekrutierungsproblem bei erforderlicher Einwilligung in eine einjährige Placebo-Behandlung auszugehen.</p> <p>Die DGfE hält daher die Vorgabe einer für ein Jahr vorgesehenen konstanten Antiepileptikagabe trotz unzureichender Anfallskontrolle für nicht geeignet und schlägt Modifikationen des Studiendesigns vor (s.u.;</p>

<b>Zu § 3 Population</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
		<i>Hamer HM, Holtkamp M, Kaiser T, Fey S, Rozinat K, Mayer T, Schulze-Bonhage A. Position paper of a German interdisciplinary round table on future designs of trials on adjunctive treatment with antiseizure drugs. Seizure 2020;78:53-56).</i>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Der Formulierung „Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Komorbiditäten) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Satz 1 ermöglicht wird“ stimmt die DGFE explizit zu.	Die DGfE weist darauf hin, dass eine Repräsentativität der Studienpopulation für die Zielpopulation ein Einschließen auch von Patienten mit Komorbiditäten impliziert. Wir schlagen vor, dies explizit zu machen.

<b>Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Die DGfE hält die vorgesehene Verum-Behandlung für adäquat. Die vorgesehene Placebo-Behandlung ist jedoch aus oben genannten Gründen im vorgesehenen Design problematisch	S.o., Patienten des Placeboarms werden einem erhöhten SUDEP-Risiko ausgesetzt, welches über einen Zeitraum von einem Jahr als ethisch nicht vertretbar angesehen wird.

<b>Zu § 5 Endpunkte</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Die DGfE hält die vorgeschlagenen Endpunkten grundsätzlich für geeignete Endpunkte von Therapiestudien bei Epilepsiepatienten und begrüßt ausdrücklich die Einbeziehung auch der angeführten sekundären Endpunkte.	Anfallsfreiheit ist der in einer Vielzahl von Studien nachgewiesene Endpunkt mit der größten Auswirkung auf Lebensqualität und Epilepsie-assoziierte Risiken.

Zu § 5 Endpunkte		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	Es wird vorgeschlagen, Anfallsfreiheit als zusätzlichen sekundären Endpunkt hinzuzufügen.	
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Da das Studiendesign einer über ein Jahr ausgelegten Placebo-Doppelblindstudie jedoch problematisch ist, schlägt die DGfE alternative Endpunkte vor.	<p>1. Die DGfE schlägt als ein alternatives Design eine modifizierte Form historischer Kontrollen vor. Dieses Verfahren ist in den USA bei Monotherapie Studien bereits etabliert (<i>French et al. Historical control monotherapy design in the treatment of epilepsy. Epilepsia. 2010;51:1936-43</i>). Es beruht auf einem Vergleich der Effektivität in einer prospektiv durchgeführten Behandlung mit historischen Kontrollen aus Placeboarmen statt der Einbeziehung eines neuen Placeboarms. Dieses Design vermeidet das Risiko von Patienten, die sonst in einem Placeboarm behandelt würden.</p> <p>2. Falls das unter 1. vorgeschlagene Design vom GBA nicht gewählt wird, schlägt die DGfE ein modifiziertes Design einer Placebo-kontrollierten Studie vor („time-to-event Design“), bei der Exit-Kriterien für Non-Responder definiert werden (z.B. Anfallsreduktion &lt; 30% nach 4 Monaten Behandlung und Anfallsreduktion &lt;50% nach 8 Behandlungsmonaten).</p> <p>Dieses Design vermindert einerseits das Risiko von Patienten, die im Placeboarm behandelt werden und verkürzt die Studiendauer für Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen. Andererseits aber trägt das Design der verzögerten Entwicklung der Wirksamkeit von Neuromodulationsverfahren bei Epilepsien Rechnung. Eine signifikante Wirksamkeit würde hier über eine unterschiedliche Retention im Verum- vs. Placebo-Arm nachgewiesen, die wiederum auf patientenbezogenen relevanten Parametern beruht.</p>

<b>Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Zum Studientyp siehe unsere obigen Anmerkungen. Eine Placebobehandlung über ein Jahr ohne Exitkriterien für Non-Responder erscheint der DGfE nicht verantwortbar und eine solche Studie praktisch nicht realisierbar.	s.o., Rekrutierungsprobleme, SUDEP-Risiken, erwartete Dropout-Raten.
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Eine Placobo-kontrollierte, doppelblinde und rabdomisierte Studie erscheint akzeptabel, falls Exit-Kriterien für Non-Responder einbezogen werden bzw. im Rahmen eines time-to-event Designs.	s.o., Minderung des Risikos für im Placeboarm behandelte Patienten
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Bevorzugt wird von der DGfE ein modifiziertes Studiendesign basierend auf einem statistischen Vergleich mit historischen Kontrollen aus Placeboarmen aus Add-on-Behandlungsstudien.	s.o., Vermeidung des Risikos Placebo-behandelter Patienten.

<b>Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Die DGfE ist einverstanden	

<b>Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Die DGfE hat keine inhaltlichen Bedenken. Eine Abgrenzung der Rolle des G-BA und der BfArM erscheint jedoch sinnvoll.	Teile der gegenüber dem GBA angeführten Pflichten bestehen bislang gegenüber dem BfArM.

## Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Die mündliche Anhörung findet voraussichtlich Ende Juli 2021 statt. Bitte beachten Sie, dass ein konkreter Termin derzeit noch nicht planbar ist.

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Wir nehmen teil</b>
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

# DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN e.V.



DGKJ e.V. | Geschäftsstelle | Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste  
Leistungen / Bereich Erprobung

Via E-Mail: [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de),  
Cc: [st-gba@awmf.org](mailto:st-gba@awmf.org)

**Die Vizepräsidentin**  
Prof. Dr. Ingeborg Krägeloh-Mann

**Geschäftsstelle**  
Chausseestr. 128/129  
10115 Berlin  
Tel. +49 30 3087779-0  
Fax: +49 30 3087779-99  
[info@dgkj.de](mailto:info@dgkj.de) | [www.dgkj.de](http://www.dgkj.de)

**Hausadresse:**  
Universitätsklinik für Kinder- und  
Jugendmedizin Tübingen  
Abt. Neuropädiatrie, Entwicklungs-  
neurologie, Sozialpädiatrie  
Hoppe-Seyler-Str. 1  
72076 Tübingen  
Tel. +49 7071 29-84735  
Fax: +49 7071 29-5473  
[kraegeloh-mann@dgkj.de](mailto:kraegeloh-mann@dgkj.de)

Tübingen, 19.05.2021

## Stellungnahme der DGKJ zur G-BA-Richtlinie zur Erprobung: Transkutane Vagusnervstimulation zur Behandlung der pharmakoresistenten Epilepsie

Sehr geehrte Damen und Herren,

Für die Möglichkeit zur Stellungnahme zur Richtlinie zur Erprobung: Transkutane Vagusnervstimulation zur Behandlung der pharmakoresistenten Epilepsie, die wir mit entsprechenden Unterlagen durch die AWMF erhalten haben, danken wir.

Grundsätzlich unterstützen wir die vorgelegte Richtlinie und haben keinerlei Einwände. Wir verweisen jedoch zusätzlich auf das kürzlich veröffentlichte Konsensuspapier zur Qualität des Reportings. Dieses erhalten Sie in der Anlage. Wir empfehlen, bei der Aufstellung der tragenden Gründe auch explizit auf das Konsensuspapier hinzuweisen und diesem entsprechend im Verfahren Rechnung zu tragen.

Für Rückfragen stehen wir gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Ingeborg Krägeloh-Mann

Anlage:

- Konsensuspapier „International Consensus Based Review and Recommendations for Minimum Reporting Standards in Research on Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (Version 2020)“



**Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:  
Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie**

**Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN)**

**20.5.2021**

<b>Zu § 1 Zielsetzung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p>Die DGN und DGKN schließen sich der ausführlichen Stellungnahme der DGfE in dem meisten Punkten an. Hier werden aber zusätzlich einzelne darüber hinausgehende Punkte und ggf. Dissens dargestellt.</p> <p>1) DGN und DGKN stimmen der Zielsetzung der Schaffung einer besseren Datenlage zur Beurteilung des Nutzens der Behandlung mit tVNS zu.</p> <p>2) Die Durchführung der Studie durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) ist eine Forderung, die grundsätzlich unterstützt wird. Es sollte jedoch definiert werden, um was für eine Institution es sich handeln soll (Universitäres Studienzentrum, andere Institutionen?), welche Qualifikationen hier erwartet werden, ob dies sich auf Finanzierungsaspekte auswirkt und in welcher Form hierbei eine Kooperation zwischen der Institution und dem Produkthersteller vorgesehen ist.</p> <p>Zudem sollte geklärt werden ob hier auch von Fachgesellschaften etablierte Studienzentren vorgesehen sind</p>	<p>Es besteht Übereinstimmung mit den meisten von der DGfE getätigten Stellungnahmen.</p> <p>1) Die Verwendung von Outcome-Maßen, die auf einer Reduktion der Anfallsfrequenz beruhen, sind auch aus Sicht der DGN und DGKN grundsätzlich geeignet, um einen Nutzen einer Behandlungsmethode zu belegen. Darüber hinaus wären sekundäre Studienendpunkte in den Domänen Kognition und Stimmung sinnvoll, da 1. auf diesen Gebieten um häufige und relevante Komorbiditäten auftreten und 2. die invasive VNS mittlerweile auch zur Therapie der Depression zugelassen ist, sodass hier positive Effekte zu erwarten sind.</p> <p>Anmerkung die Studie Bauer et al liegt nun in publizierter Form vor: <i>Bauer S. et al. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (cMPsE02). Brain Stimul.</i></p>

<b>Zu § 1 Zielsetzung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
	<p>2016 May-Jun;9(3):356-363. doi: 10.1016/j.brs.2015.11.003 .</p> <p>2) Die Durchführung produktbezogener Studien durch unabhängige Institutionen und nicht durch einen privaten Sponsor ist eine Forderung des G-BA, die von der üblichen Praxis von Medizingerätstudien abweicht und daher einer Spezifizierung bedarf. Zudem: Fachgesellschaften verfügen über das spezifische Wissen und ihre Mitgliedschaft verfügt über Zugang zu den zu untersuchenden Patientinnen und Patienten.</p>

<b>Zu § 2 Fragestellung</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	DGN und DGKN sind mit der Form der Fragestellung einverstanden.	Das Stimulationssystem ist zur zusätzlichen Anwendung bei bestehender Pharmakotherapie vorgesehen. Es ist davon auszugehen, dass die Effektivität sich als geringer als bei epilepsiechirurgischen Eingriffen darstellen wird. Daher ist die vorherige Beurteilung einer fehlenden Eignung zur epilepsiechirurgischen Behandlung angemessen.

<b>Zu § 2 Fragestellung</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Zur Überlegenheitsfragestellung werden im Folgenden Anmerkungen gemacht, die sich auf das Studiendesign beziehen.	

<b>Zu § 3 Population</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	DGN und DGKN stimmen wie die DGfE grundsätzlich der gewählten Population zu.	

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b></p>	<p>Die Formulierung „die eine konstante Dosis von oralen Anti-Epileptika erhalten und bei denen keine Änderung der medikamentösen Therapie vorgesehen ist“ wird problematisch bei Integration eines Placebo-Armes über einen langen Behandlungszeitraum</p>	<p>In der empfohlenen Studie wird von einer Placebo-Behandlung über einen Zeitraum von einem Jahr ausgegangen.  Es ist jedoch bereits bei kürzer dauernden Placebo-kontrollierten Studien bei Patienten mit pharmakorefraktären Epilepsien bekannt, dass Patienten im Placeboarm einem erhöhten Risiko eines SUDEP ausgesetzt sind (SUDEP: plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsiepatienten); <i>Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. Lancet Neurol 2011;10:961-8</i>).  Eine Nicht-Anpassung einer bekanntermaßen zur Anfallskontrolle unzureichenden antiepileptischen Medikation ist daher ethisch problematisch. Diese Problematik verschärft sich bei der in dem Studiendesign geplanten Studiendauer von einem Jahr.  Die Vorstellung einer über einen Zeitraum von einem Jahr unveränderten Studienmedikation bei einer Anfallsfrequenz von 3/Monat im Placeboarm erscheint darüber hinaus unrealistisch und wird zu Verletzungen des Designs oder zu einer hohen Dropoutrate im Placeboarm führen, die das Ergebnis der Studie infrage stellen kann. Zudem ist von einem Rekrutierungsproblem bei erforderlicher Einwilligung in eine einjährige Placebo-Behandlung auszugehen.  DGN und DGKN halten daher (wie die DGfE) die Vorgabe einer für ein Jahr vorgesehenen konstanten Antiepileptikagabe trotz unzureichender Anfallskontrolle für nicht geeignet und schlagen Modifikationen des Studiendesigns vor (s.u.;  <i>Hamer HM, Holtkamp M, Kaiser T, Fey S, Rozinat K, Mayer T, Schulze-Bonhage A. Position paper of a German interdisciplinary round table on future designs of trials on adjunctive treatment with antiseizure drugs. Seizure 2020;78:53-56</i>).</p>

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	DGN und DGKN halten die vorgesehene Verum-Behandlung für adäquat. Die vorgesehene Placebo-Behandlung ist jedoch aus oben genannten Gründen im vorgesehenen Design problematisch	S.o., Patienten des Placeboarms werden einem erhöhten SUDEP-Risiko ausgesetzt, welches über einen Zeitraum von einem Jahr als ethisch nicht vertretbar angesehen wird.
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	<b>Aus Sicht von DGN und DGKN ist es wichtig die kürzlich publizierten Empfehlungen zu „Minimum Reporting Standards in Research on Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (Version 2020)“ zu beachten, bzw. diese Beachtung für die Erstellung von Studiendesigns vorschreiben</b> ( <i>Farmer AD et al. International Consensus Based Review and Recommendations for Minimum Reporting Standards in Research on Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (Version 2020) Front Hum Neurosci. 2021 Mar 23;14:568051. doi: 10.3389/fnhum.2020.568051</i> ).	Die Technik der tvNS erlaubt unzählige Variationen in der Applikation der Intervention in klinischen Studien, welche häufig Einfluss auf die Effekte dieser Therapieform haben und welche ohne Kenntnis und detaillierte Beschreibung dieser Details nicht nachvollziehbar sind. Das wiederum erschwert die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in weiteren Studien, vor allem aber auch in der Anwendung an Patienten erheblich. Somit wird ohne diese minimalen Berichtsstandards die Translation von nachgewiesenen Effekten in die Praxis gefährdet.

<b>Zu § 5 Endpunkte</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	<p>DGN und DGKN halten (wie die DGfE) die vorgeschlagenen Endpunkte grundsätzlich für geeignete Endpunkte von Therapiestudien bei Epilepsiepatienten und begrüßt ausdrücklich die Einbeziehung auch der angeführten sekundären Endpunkte. Es wird vorgeschlagen, Anfallsfreiheit als zusätzlichen sekundären Endpunkt hinzuzufügen.</p> <p>Auch Depression und Stimmung sowie die Ergebnisse kognitiver Leistungstest sollten als sekundäre Endpunkte berücksichtigt werden,</p>	<p>Anfallsfreiheit ist der in einer Vielzahl von Studien nachgewiesene Endpunkt mit der größten Auswirkung auf Lebensqualität und Epilepsie-assoziierte Risiken.</p> <p>Depression und Stimmung sowie kognitive Leistungstests sollten als sekundäre Endpunkte berücksichtigt werden, da die invasive VNS für die Therapie der Depression zugelassen ist und da diese Komorbiditäten bei Epilepsie häufig sind</p>

Zu § 5 Endpunkte		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Da das Studiendesign einer über ein Jahr ausgelegten Placebo-Doppelblindstudie jedoch problematisch ist, schlagen DGN und DGKN (wie schon die DGfE) alternative Endpunkte vor.	<p>1. DGN und DGKN schlagen als ein alternatives Design eine modifizierte Form historischer Kontrollen vor. Dieses Verfahren ist in den USA bei Monotherapiestudien bereits etabliert (<i>French et al. Historical control monotherapy design in the treatment of epilepsy. Epilepsia. 2010;51:1936-43</i>). Es beruht auf einem Vergleich der Effektivität in einer prospektiv durchgeführten Behandlung mit historischen Kontrollen aus Placeboarmen statt der Einbeziehung eines neuen Placeboarms. Dieses Design vermeidet das Risiko von Patienten, die sonst in einem Placeboarm behandelt würden.</p> <p>2. Falls das unter 1. vorgeschlagene Design vom GBA nicht gewählt wird, schlägt die DGfE ein modifiziertes Design einer Placebo-kontrollierten Studie vor („time-to-event Design“), bei der Exit-Kriterien für Non-Responder definiert werden (z.B. Anfallsreduktion &lt; 30% nach 4 Monaten Behandlung und Anfallsreduktion &lt;50% nach 8 Behandlungsmonaten). Dieses Design vermindert einerseits das Risiko von Patienten, die im Placeboarm behandelt werden und verkürzt die Studiendauer für Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen. Andererseits aber trägt das Design der verzögerten Entwicklung der Wirksamkeit von Neuromodulationsverfahren bei Epilepsien Rechnung. Eine signifikante Wirksamkeit würde hier über eine unterschiedliche Retention im Verum- vs. Placebo-Arm nachgewiesen, die wiederum auf patientenbezogenen relevanten Parametern beruht. ). Diese Design ist etabliert und von der FDA/EMA anerkannt und wurde bereits in Epilepsiestudien eingesetzt (Vossler DG et al Efficacy and safety of adjunctive lacosamide in the treatment of primary generalised tonic-clonic seizures: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020 Oct;91(10):1067-1075. doi: 10.1136/jnnp-2020-323524)</p>

<b>Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Zum Studientyp siehe unsere obigen Anmerkungen. Eine Placebobehandlung über ein Jahr ohne Exitkriterien für Non-Responder erscheint DGN und DGKN (wie der DGfE) nicht verantwortbar und eine solche Studie praktisch nicht realisierbar.	s.o., Rekrutierungsprobleme, SUDEP-Risiken, erwartete Dropout-Raten.
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Eine Placobo-kontrollierte, doppelblinde und randomisierte Studie erscheint akzeptabel, falls Exit-Kriterien für Non-Responder einbezogen werden bzw. im Rahmen eines time-to-event Designs.	s.o., Minderung des Risikos für im Placeboarm behandelte Patienten
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Bevorzugt wird von DGN und DGKN (wie schon von der DGfE) ein modifiziertes Studiendesign basierend auf einem statistischen Vergleich mit historischen Kontrollen aus Placeboarmen aus Add-on-Behandlungsstudien.	s.o., Vermeidung des Risikos Placebo-behandelter Patienten.

<b>Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	DGN und DGKN schlagen vor die kürzlich empfohlenen „Minimum Reporting Standards in Research on Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (Version 2020)“ als obligaten Teil des Studienprotokolls zu definieren, bzw. eine Spezifizierung der genauen Intervention nach dieser Vorgaben zu fordern	Die Technik der tVNS erlaubt unzählige Variationen in der Applikation der Intervention in klinischen Studien, welche häufig Einfluss auf die Effekte dieser Therapieform haben und welche ohne Kenntnis und detaillierte Beschreibung dieser Details nicht nachvollziehbar sind. Das wiederum erschwert die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in weiteren Studien, vor allem aber auch in der Anwendung an Patienten erheblich. Somit wird ohne diese minimalen Reporting Standards die Translation von nachgewiesenen Effekten in die Praxis gefährdet. ( <i>Farmer AD et al. International Consensus Based Review and Recommendations for Minimum Reporting Standards in Research on Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (Version 2020) Front Hum Neurosci. 2021 Mar 23;14:568051. doi: 10.3389/fnhum.2020.568051</i> ).

<b>Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Zu b) folgende vorgeschlagene Änderung: b) Die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie <i>und der „Minimum Reporting Standards in Research on Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation“ nach Farmer et al 2021</i> ) und bei Abweichungen gegenüber diesen Vorgaben eine Begründung bei	s.o. unter §7

Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	Übersendung des Studienprotokolls darzulegen,	
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Zu e) folgender Änderungsvorschlag: e) Bericht zu erstatten an den G-BA bei Abweichungen von den Vorgaben in der Erprobungs-Richtlinie <i>und ggü. den „Minimum Reporting Standards in Research on Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation“ nach Farmer et al 2021)</i>	s.o.
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Eine Abgrenzung der Rolle des G-BA und der BfArM erscheint jedoch sinnvoll.	Teile der gegenüber dem GBA angeführten Pflichten bestehen bislang gegenüber dem BfArM

## Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Die mündliche Anhörung findet voraussichtlich Ende Juli 2021 statt. Bitte beachten Sie, dass ein konkreter Termin derzeit noch nicht planbar ist.

<b>DGN und DGKN</b>		
<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Wir (DGN und DGKN) nehmen teil</b>
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

**Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:  
Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie**

<b>Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)</b>
<b>14.5.2021</b>

<b>Zu § 1 Zielsetzung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p>Grundsätzlich befürwortet die DGNC die Zielsetzung zur Erarbeitung einer besseren Datenlage zur Beurteilung des Nutzens der Behandlung mit tVNS.</p> <p>Die Domäne der Neurochirurgen ist die Implantation der klassischen VNS, an der transdermalen (t) VNS werden Neurochirurgen nur ggf. kooperativ beteiligt sein.</p> <p>In den bisherigen Ausführungen ist unklar, welche Institutionen eine entsprechende Studie durchführen können und wie diese Studie finanziert sein wird. Grundsätzlich wird eine unabhängige Studie zur Wirksamkeitsbeurteilung befürwortet, zumal mit der klassischen VNS ein wirksames, sicheres und erprobtes Verfahren zur Verfügung steht.</p>	<p>Die Reduktion der Anfallsfrequenz als Maß der Effektivität ist nach Einschätzung der DGNC grundsätzlich geeignet, um einen Nutzen einer Behandlungsmethode zu belegen.</p> <p>Bisherige Ergebnisse waren sehr divergent, insofern ist eine abschließende Beurteilung derzeit noch nicht möglich.</p> <p>Der GBA fordert hier Studien durch unabhängige Institutionen und nicht durch einen privaten Sponsor. Dies sollte näher spezifiziert werden.</p>

<b>Zu § 2 Fragestellung</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Stand 22.04.2021</b>	Die Fragestellung ist vernünftig und wird bei Nachweis der Effektivität die Behandlung von Patienten mit therapierefraktären Epilepsien ergänzen können.	Bei nachgewiesener Effektivität könnte zukünftig ein Teil der heute invasiven klassischen VNS Implantationen möglicherweise vermieden werden. Grundsätzlich ist die Anwendung neben der Pharmakotherapie vorgesehen, wie auch bei der klassischen VNS.
<b>Stand 22.04.2021</b>	Effektive etablierte Therapieformen müssen weiter Vorrang haben und auch vor Studieneinschluss erwogen sein.	Die Effektivität der tvNS wird sicher unter der von resektiven oder diskonnektierenden epilepsiechirurgischen Eingriffen liegen. Die Option auf mögliche wirksamere epilepsiechirurgische Interventionen sollten vor Einsatz der tvNS abgeklärt werden.

<b>Zu § 3 Population</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Stand 22.04.2021</b>	Die DGNC hält die Studien Population für geeignet.	
<b>Stand 22.04.2021</b>	Es werden Rahmenbedingungen genannt, die aus Sicht der der DGNC in Anbetracht der langen Studiendauer problematisch sind:  - keine Änderung der medikamentösen Therapie vorgesehen  - Placebo-Arm	Bei pharmakoresistenten Epilepsien besteht im Placeboarm ein erhöhtes Risiko für plötzliche unerwartete Todesfälle ( SUDEP). Je länger der Zeitraum ist, umso höher das Risiko (hier 1 Jahr).  Die DGNC befürwortet die Option zur Anpassung der antiepileptischen Medikation - Weil dies ethisch erforderlich ist - Weil die Compliance der Patienten sonst nicht aufrecht erhalten werden kann

<b>Zu § 3 Population</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Stand 22.04.2021</b>	Keine Änderung: „Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Komorbiditäten) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Satz 1 ermöglicht wird“	Die DGNC stimmt hier zu. Die Auswahl der Studienpopulation sollte nahe an der typischerweise gerade auch psychiatrischen und anderen Komorbiditäten ausgesetzte Zielpopulation liegen.

<b>Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Stand 22.04.2021</b>	Die DGNC hält die vorgesehene tVNS - Behandlung für angemessen und umsetzbar, den Placeboarm so nicht.	Wie oben erwähnt, sollte der Placeboarm im Hinblick auf Dauer und Möglichkeit der Medikamentenanpassungen modifiziert werden. Dies erscheint der DGNC wegen Compliance und ethischer Vertretbarkeit erforderlich.

<b>Zu § 5 Endpunkte</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Stand 22.04.2021</b>	<p>Primäre und sekundäre Endpunkte sind angemessen gewählt.</p> <p>Es fehlt: Anfallsfreiheit</p>	<p>Obwohl Anfallsfreiheit bei der tVNS Methode nicht erwartet werden kann, sollte sie als sekundäre Ziel aufgenommen werden, weil sie in vielen Studien den größten Effekt auf Lebensqualität und z.B. reduzierte SUDEP Ereignisse hat.</p>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	<p>Erwägung historischer Kontrollen ?</p>	<p>Eine sich über ein Jahr bei unveränderter Medikation hinziehende Plazebobehandlung sollte nach Ansicht der DGNC vermieden werden. Historische Kontrollen oder erweiterte Exit Kriterien sowie die Möglichkeit zur Anpassung der Medikation erscheinen hier aus o.g. Gründen sinnvoll.</p>

<b>Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Stand 22.04.2021</b>	Eine längere Placebobehandlung ohne Anpassung der Medikation ist unrealistisch.	Ethisch nicht tragbares Risiko von Zwischenfällen (SUDEP), Ausfallrate, Adhärenz zur Studie gefährdet
<b>Stand 22.04.2021</b>	In einer Placebo kontrollierten Studie sollte es Angebote für den Fall der unbefriedigenden Anfallskontrolle geben	Risikominimierung für Probanden im Placeboarm erforderlich.

<b>Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Stand 22.04.2021</b>	DGNC keine Einwände	

<b>Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Stand 22.04.2021</b>	Keine Änderungswünsche der DGNC.	

## Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Die mündliche Anhörung findet voraussichtlich Ende Juli 2021 statt. Bitte beachten Sie, dass ein konkreter Termin derzeit noch nicht planbar ist.

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	<b>Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.</b>



**Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:  
Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie**

<b>Gesellschaft für Neuropädiatrie</b>
<b>25.05.2021</b>

<b>Zu § 1 Zielsetzung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p>Die Gesellschaft für Neuropädiatrie begrüßt den Entwurf zur Erprobung der tVNS sehr, da das Verfahren wegen seiner Non-Invasivität und der einfachen Beendigung der Therapie bei fehlendem Effekt deutliche Vorteile gegenüber der implantierten VNS hat und im Falle einer nachgewiesenen Wirksamkeit eine interessante Alternative bei der Behandlung therapierefraktärer Epilepsien wäre.</p> <p>Bezüglich der Zielsetzung gibt es keine Änderungsvorschläge.</p>	

<b>Zu § 2 Fragestellung</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	<b>Keine Änderungsvorschläge</b>	

Keien Änderungsvorschläge

<b>Zu § 3 Population</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Keine Änderungsvorschläge.	

<b>Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Bei der Anwendung sollte die Dauer der tatsächlich durchschnittlich erreichten Stimulationszeit pro Tag (also der Zeit, wo tatsächlich ein Stromfluss zwischen den Elektroden und Patient stattfand) erfasst werden. Einige Gräte (z.B. NEMOS) können diese Daten liefern.	Kinder mit therapierefraktären Epilepsien sind häufig nicht altersgerecht entwickelt und zeigen häufig ein komorbides motorisch hyperaktives Verhalten. Dadurch kommt es leicht zu Verschiebungen der Stimulationselektroden, die zu einer Unterbrechung oder Verminderung des Stromflusses und damit zu einer fehlenden Stimulation führen können. Dies könnte die Wirksamkeitsdaten in der Kinderpopulation verfälschen.

<b>Zu § 5 Endpunkte</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Als zusätzlicher Endpunkt wäre die Durchführbarkeit der Therapie bei Kindern und Jugendlichen interessant.	Es ist zu erwarten, dass die ja mit leichten Missempfindungen verbundene tVNS am Ohr von einer größeren Anzahl von Kindern nicht toleriert wird. Es ist wahrscheinlich, dass Kinder mit normaler kognitiver Entwicklung eher bereit sein werden, als Kinder, die kognitiv nicht in der Lage sind, den Nutzen der Maßnahme zu erfassen.  Die Quote der nicht tolerierten Therapieversuche sollte in Abhängigkeit vom Alter und einer eventuellen geistigen Behinderung in der pädiatrischen Population als Nebenendpunkt erfasst werden.

<b>Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Die Durchführung der Studie als RCT wird ebenfalls begrüßt.	

<b>Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Keine Änderungsvorschläge.	

<b>Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht</b>	Keine Änderungsvorschläge.	

### **Teilnahme an der mündlichen Anhörung**

**Die mündliche Anhörung findet voraussichtlich Ende Juli 2021 statt. Bitte beachten Sie, dass ein konkreter Termin derzeit noch nicht planbar ist.**

Da die Abgabe der Stellungnahme nicht bis zum 20.5.2021 erfolgen konnte, gehen wir davon aus, dass eine Teilnahme an der mündlichen Anhörung nicht mehr möglich sein wird.



**Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:  
Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie**

LivaNova Deutschland GmbH
19.05.2021

Zu § 1 Zielsetzung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><u>Stellungnahme:</u> <i>Der G-BA hat in seiner Sitzung am 17. August 2017 beschlossen, die Beratungen zu einer Erprobungsrichtlinie zur Methode der transkutanen Vagusnervstimulation zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen (tVNS), aufzunehmen. Mittlerweile liegt ein Beschlussentwurf vor, zu dem hiermit Stellung genommen wird. Der G-BA hat in 2017 festgestellt, dass der Nutzen der gegenständlichen Methode zwar noch nicht belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Diese Entscheidung hat der G-BA auf der Basis von 3 Studien begründet und führt aus, dass „3 RCT“ vorliegen (Rong Studie / 2014, Aihua Studie / 2014, Bauer Studie / 2015).</i></p> <p><i>Wir stimmen grundsätzlich dieser Zielsetzung zur Generierung von belastbarer Evidenz durch eine randomisiert-kontrollierte Studie (RCT) für die tVNA Therapie überein, sind jedoch der Ansicht, dass</i></p>	<p>Der G-BA hat beschlossen, dass für die Bewertung des Nutzens der t-VNS Therapie weitere Erkenntnisse nötig sind. In der Folge wurde auf der Basis von drei Studien (Rong et al. / 2014, Aihua et al. / 2014, Bauer et al. / 2015) vom G-BA das Potenzial für eine Erprobungsstudie festgestellt. Generell ist bei den drei zu Grunde gelegten Studien anzumerken und zu hinterfragen, mit welchem Konzept die Studienergebnisse erzielt wurden. Die Ergebnisse der Aihua et al. Studie (2014) sind zwar mittels einer RCT-Herangehensweise ermittelt worden, jedoch wurde in dieser Studie bilateral also gleichzeitig der rechte und der linke Vagus Nerv stimuliert. Da die Endpunkte in der Aihua-Studie nicht klar genannt wurden, können die statistischen Analysen keine robusten Antworten liefern, sondern nur -aufgrund von Beobachtungen- Hypothesen aufstellen. Hinsichtlich der Ergebnisse ist nur eine relative Häufigkeit der Reduktion der Anfälle angegeben. Die Kernfrage jedoch ist hierbei, wie viele Patienten den entscheidenden Unterschied ausmachen. Mit der sehr kleinen Fallzahl von 26 Patienten im effektiven Arm, liegt eine deutliche Ergebnisverzerrung nahe, welche die gemessenen Effekte in der Aussagekraft sehr bedingt belastbar machen. Des Weiteren erfolgte auch keine Verblindung (Patient oder Arzt) in der Studiendurchführung.</p>

Zu § 1 Zielsetzung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><i>die gegebene Referenzgrundlage aus den drei benannten Studien nur sehr bedingt belastbar ist, um eine Erprobungsstudie daraus abzuleiten.</i></p> <p><u>Änderungsvorschlag:</u>  <i>Der G-BA wird gebeten, die Evidenz-Grundlage welche zur Erprobungsrichtlinie geführt hat, noch einmal kritisch zu begutachten und sicherzustellen, dass diese für die getroffenen Entscheidungen ausreicht.</i></p>	<p>Die Rong et al. (2014) Studie ist definitiv keine RCT Studie. Die Patienten werden im beschriebenen Studien-Design lediglich im ‚Kontrollarm‘ mit sich selbst verglichen. Im Studienartikel wird der Anspruch auf einen randomisierten Studienansatz erhoben, welcher jedoch nicht mit der tatsächlichen Studienumsetzung nachzuvollziehen ist. Unter Umständen wurde die unklare Darstellung sowie Formulierungen wie ‚Methods: A total of 50 volunteer patients [...] were selected for a random clinical trial“ bzw. [...] the type and dose [...] were kept unchanged in both the control group and the treatment group.‘ sowie ‚Patients [...] were selected randomly [...]‘ bewusst verwendet, um den Eindruck einer RCT zu vermitteln.</p> <p>Aus unserer Sicht hätte diese Studie bereits bei der Potentialbewertung ausgeschlossen werden müssen, da die Publikation aufgrund von Irreführung bzw. aus wissenschaftlich methodischer Sicht als mangelhaft bezeichnet werden muss.</p> <p>Des Weiteren sind in der Studie keine genauen Angaben zur Stimulationslokation zu finden. So zeigt die Abbildung (Fig. 2) zur Stimulationsumsetzung das rechte Ohr mit der effektiven Zone für den t-VNS Angriffspunkt. Es ist nicht klar, ob tatsächlich der rechte Vagus Nerv im Ohr stimuliert wurde, da im Publikationstext dazu keine Angaben zu finden sind.</p> <p>Für die Orientierung zur Konzeption einer Erprobungsstudie ist aus unserer Sicht lediglich nur die Studie von Bauer et.al (2015) eine belastbare Studienreferenz. Nachdem dort jedoch kein signifikanter Unterschied gezeigt werden konnte, stellt sich die Frage, ob die Methode der t-VNS Therapie in der Epilepsie im Ergebnis eine gerechtfertigte Behandlungsalternative vermuten lässt.</p>

Zu § 2 Fragestellung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
N.A.	<p><u>Stellungnahme:</u> Wir stimmen mit der Fragestellung überein.</p> <p><u>Änderungsvorschlag:</u> Wir sind jedoch der Ansicht, dass die derzeit zur Verfügung stehenden Informationen nicht ausreichen, um eine lokale t-VNS Studie im geforderten Ausgewert planen zu können.</p>	<p>Die zur Potenzialableitung zur Verfügung stehenden Studien, Rong et al., Aihua et al. sowie auch Bauer et al. liefern nur sehr eingeschränkte und nicht konsistente Informationen und schaffen dadurch nur bedingt eine Grundlage zur Ergebnissicherheit. Das bedeutet letztendlich, ob es möglich ist, ein zielführendes Erprobungsstudienprotokoll zu erstellen und zu klären, ob t-VNS als ADD-ON-Therapie zur Pharmakotherapie gegenüber alleiniger Pharmakotherapie zur Reduzierung der Häufigkeit epileptischer Anfälle geeignet ist.</p> <p>Um für die Fragestellung ein geeignetes Studien-Design abzuleiten, ergeben sich eine Vielzahl von Variablen, welche in der Zweckmäßigkeit für die Ergebnissicherheit überlegt werden müssen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimulationsort: Ist es der rechte (Rong et al.) oder der linke Vagus-Nerv (Bauer et al. bzw. Rong et al.) im Ohr oder ist ein bilateraler Ansatz (Aihua et al.) zielführend? Die drei Referenzstudien geben dazu keine konsistente Information.</li> <li>• Stimulationsart: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bauer et al.: konstante Stimulationsfrequenz von 25 Hz mit einer Pulsdauer von 0,25 ms umgesetzt in einem ‚30sec An / 30 sec Aus‘ Rhythmus über täglich 4 Stunden, bei patientenindividuell eingestellter Stromintensität.</li> <li>○ Rong et al: konstante Intensität von 1mA Stromstärke, Stimulationsfrequenz von 20-30 Hz mit einer Pulsdauer ≤1ms, bei einer zweimal 30-Minuten-Anwendung am Tag.</li> <li>○ Aihua et al: konstante Frequenz von 20 Hz und einem Pulsdauer von 0.2s sowie einer in 2mA Schritten gesteigerte Stromintensität; jeweils drei 20-Minuten-Anwendungen am Tag.</li> </ul> </li> </ul> <p>In einer ähnlichen Betrachtung ist auch, für die als ‚wirkungslos‘ definierte Stimulation im Vergleichsarm zu hinterfragen.</p>

<b>Zu § 2 Fragestellung</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
		<p>In den tragenden Gründen wird bzgl. den Stimulationseinstellungen auf die Gebrauchsanweisung des Herstellers verwiesen. Diese lag jedoch den Unterlagen zum Stellungnahmeverfahren nicht bei.</p> <p>Eine Bewertung der Zweckmäßigkeit der Stimationsparameter, operationalisiert durch das eingesetzte Medizinprodukt im Rahmen der Erprobungsstudie und die zu Grunde liegende Evidenz für die t-VN-Stimulationsmethode ist somit an dieser Stelle nicht möglich.</p> <p>In einer 2020 publizierten Übersichtsarbeit (Jonathan Y.Y. Yap et al., Critical Review of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation: Challenges for Translation to Clinical Practice' /publiziert am 28.April 2020 in frontiers in Neuroscience) analysierte ein australisches Wissenschaftsteam den aktuellen Stand der Forschung zur t-VNS bzw. welche Parameter für die t-VN-Stimulation eine Rolle spielen. Als Schlussfolgerung der Untersuchung wird festgestellt, dass die Auswirkung der einzelnen Stimulationsparameter nicht schlüssig ist. Das hat zur Folge, dass die t-VN-Stimulation mit der jeweils eingestellten Frequenz, der Stromstärke bzw. Intensität oder der Pulsdauer in der therapeutischen Wirkung bisher noch nicht validiert werden konnte, jedoch für bestimmte eingestellte Werte auf eine Ergebnissicherheit übertragen werden müsste, um eine tragfähige Untersuchung durchführen zu können.</p> <p>In der Konsequenz ist somit zu vermuten, dass für die Methode der t-VNS noch – mindestens teilweise – Grundlagenforschung zu betreiben ist.</p> <p>Wir sind überzeugt, dass eine Erprobungsstudie zur t-VNS entweder Ergebnisse dieser Grundlagen abwarten sollte oder die verschiedenen Stimulationsarten im Studiendesign Berücksichtigung finden sollten, um die vom G-BA geforderte „Überlegenheitsfragestellung“ zur t-VNS beantworten zu können. Hierzu wäre eine erneute Power Berechnung vorzunehmen. Eine Studie ist, nach unserer Ansicht, mit Stand der aktuellen Erkenntnisse nur schwierig realisierbar und kann in der Umsetzung die Studienkosten deutlich in die Höhe treiben.</p>

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
N/A	<p><u>Stellungnahme:</u> Die Definition der Studienpopulation lässt in den Leitlinien bereits etablierte Verfahren außer Acht und hat somit aktuell zu breite Einschlusskriterien.</p> <p><u>Änderungsvorschlag:</u> Im Rahmen der Erprobungsstudie sollte folgende Patientenpopulation eingeschlossen werden:</p> <p>Patient*innen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mit pharmakoresistenter Epilepsie</li> </ul> <p><b>und</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen</li> </ul> <p><b>und</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• über etablierte, alternative nicht-medikamentöse Verfahren (i-VNS, DBS) informiert wurden und für diese nicht in Frage kommen oder diese ablehnen.</li> </ul>	<p>Im Rahmen der Erprobungsstudie ist vorgesehen folgende Patientenpopulation für einen t-VNS Therapieversuch einzuschließen:</p> <p>Patient*innen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mit pharmakoresistenter Epilepsie</li> </ul> <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen</li> </ul> <p>Neben dem epilepsiechirurgischen Eingriff stehen derzeit für die pharmakoresistente Patientenpopulation schon etablierte, alternative, nicht-medikamentöse Behandlungsverfahren zu Verfügung, welche in der aktuellen S1-Leitlinie der DGN verankert sind und seit langem als Therapie bei pharmakoresistenter Epilepsie zum Einsatz kommen. Diese alternativen Verfahren sind die Deep Brain Stimulation (DBS) sowie das implantierbare Vagus-Nerv Stimulationssystem (i-VNS) als ADD-ON-Therapie zur medikamentösen Therapie bei pharmako-resistenter Epilepsie.</p> <p>Deshalb sollte die Population hinsichtlich der Auswahl so gestaffelt werden, dass Patienten nur unter einer bestimmten Voraussetzung in die t-VNS-Studie eingeschlossen werden können. Das heißt, ein t-VNS Therapieversuch sollte nur diesen Patientinnen und Patienten angeboten werden, welche für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen oder die implantierbare VNS-Therapie (i-VNS) ablehnen oder dafür nicht die Voraussetzung gegeben ist.</p> <p>Das Einschlusschema sollte deshalb wie folgt abgearbeitet werden:</p> <p>Patient*innen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mit pharmakoresistenter Epilepsie</li> </ul> <p>und</p>

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen und</li> <li>• über etablierte, alternative nicht-medikamentöse Verfahren (i-VNS, DBS) informiert wurden und für diese nicht in Frage kommen oder diese ablehnen.</li> </ul>

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
N.A.	<p><u>Stellungnahme:</u> Die Intervention ist nicht genau genug beschrieben.</p> <p><u>Änderungsvorschlag:</u> Die genutzte Technologie muss offengelegt werden bzw. muss ein in der Epilepsie CE-zertifiziertes Medizinprodukt sein, da das verwendete Medizinprodukt die technische Anwendung repräsentiert, auf welcher die t-VNS Behandlungsmethode maßgeblich beruht.</p>	<p>Zitat G-BA TrG 2.5: „Die Intervention ist die t-VNS. Dabei kommt ein Medizinprodukt zum Einsatz, welches aus einer Ohrelektrode und einem Stimulationsgerät besteht“.</p> <p>Die t-VNS erfolgt mittels eines Medizinproduktes auf dessen Einsatz die Methode maßgeblich in der Anwendung bzw. Therapiedurchführung beruht.</p> <p>Im Rahmen der Rong et al. Studie (Suzhou Medical Appliance, China) wie auch in der Aihua et al. Studie (TENS-200, Hua Tuo). wurde dazu ein sogenanntes TENS-Gerät verwendet</p> <p>In Deutschland sind TENS-Geräte für die Schmerztherapie zugelassen und werden hierfür eingesetzt. Diese Geräte enthalten i.d.R. jedoch einen Warnhinweis für Menschen mit Epilepsie, bei fehlender Gerätezulassung für diese Indikation. Das heißt, die genutzte TENS-Technologie in der Rong und Aihua Studie kann in Deutschland nicht ohne weiteres für die t-VNS Therapie zum Einsatz kommen, da</p>

<b>Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention</b>		
	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
		<p>nur für die Vagusnervstimulation in der Epilepsie zugelassene (CE zertifizierte) Gerätetechnologie verwendet werden kann.</p> <p>In der Bauer et al. Studie wurde das in der Epilepsie CE-zertifizierte NEMOS Gerät eingesetzt.</p> <p>Aufgrund einer unklaren Versorgung mit dem Medizinprodukt ruhte in den Jahren 2018 bis 2020 die Beratung zur Erprobungsrichtlinie, laut G-BA.</p> <p>Die zur Verfügung gestellten Unterlagen für das aktuelle Stellungnahmeverfahren beinhalten zwar einen Verweis auf die Gebrauchsanweisung des Medizinprodukts zur Umsetzung der t-VNS, jedoch wurde die erwähnte Gebrauchsanweisung vom G-BA nicht offengelegt</p> <p>Es stellt sich somit die Frage mit welchem Medizinprodukt die Erprobung geplant ist. Prinzipiell kann nur ein in der Epilepsie zugelassenes bzw. CE zertifiziertes und auch verfügbares t-VNS Gerät die Durchführung einer lokalen Erprobungsstudie ermöglichen.</p> <p>Wie bereits erwähnt, zeigt darüber hinaus die Studie von Yap et.al. 2020, dass eine Fülle von Parametern für den Erfolg der t-VNS bei Epilepsie eine Rolle spielen. Deshalb möchte wir an dieser Stelle nochmals betonen, dass jedes in der Studie eingesetzte Medizinprodukt klinische Daten vorweisen muss, welche in der Methode t-VNS zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, zumindest das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative erkennen lassen.</p> <p>Wie bereits ausgeführt besteht bei der t-VNS ein sehr starker Zusammenhang zwischen dem verwendeten Gerät und dem therapeutischen Effekt, so dass man nur sehr eingeschränkt von einer Methode sprechen kann, bei der z.B. mehrere ähnlich Medizinprodukte zum Einsatz kommen können.</p>

Zu § 5 Endpunkte		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<b>Sekundäre Endpunkte Satz 1</b>	<p><u>Stellungnahme:</u> Die spezifisch geforderten sekundären Endpunkte sind nicht vollständig.</p> <p><u>Änderungsvorschlag:</u> Als sekundärer Endpunkt sollte SUDEP miterfasst werden.</p>	<p>Studien (beispielsweise Ryvlin et al. 2018: Long-term surveillance of SUDEP in drug-resistant epilepsy patients treated with VNS therapy) zeigen, dass in Langzeitbeobachtungen bei Patientinnen und Patienten mit i-VNS das SUDEP-Risiko (sudden unexpected death in epilepsy / plötzliche und unerwartete Todes-fälle bei Epilepsiepatienten) signifikant gesenkt ist. Dies sollte auch für die t-VNS explizit erfasst werden.</p>

Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung

Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
N/A	<p><u>Stellungnahme:</u> Die Anforderungen an teilnehmende Zentren sind nicht genau genug gefasst.</p> <p><u>Änderungsvorschlag:</u> Zu ergänzen ist, dass ausschließlich Studienzentren teilnehmen können, welche in der Behandlung der Patientenpopulation erfahren sind, über die entsprechenden apparative Ausstattung und über eine interdisziplinäres Behandlungsteam verfügen. Die genauen Qualitätskriterien sind von der UWI festzulegen.</p>	Wie in allen anderen Therapieoptionen der Patientengruppe sollte auch für die Inklusion in die Studie das interdisziplinäre Team vor Ort die Indikation stellen und Alternativen abwägen.
N/A	<p><u>Stellungnahme:</u> Die Anforderungen an das maßgebliche Medizinprodukt sind nicht genau genug gefasst.</p> <p><u>Änderungsvorschlag:</u> Es sind folgende Qualitätskriterien für das genutzte Medizinprodukt festzulegen: Das verwendete Medizinprodukt muss eine CE-Zertifizierung für die Vagusnervstimulation in der Epilepsie vorweisen sowie über eine Flexibilität</p>	Da die zu Grunde liegenden Referenzstudien (Rong, Aihua, Bauer) mit unterschiedlichen t-VNS Geräten sowie auch in der Durchführung mit unterschiedlichen eingestellten Stimulationsparametern wie Frequenz und Intensität (Ampere-Werten) durchgeführt wurden, erscheint es uns als sinnvoll, dass das in der Erprobungsstudie verwendete Technologieprodukt nicht nur in der Indikation ‚Epilepsie‘ CE-zertifiziert ist, sondern dass auch die in den Referenzstudien genannten Stimulationseinstellungen prinzipiell realisiert werden können.

Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<i>hinsichtlich der möglichen Stimulationsparameter verfügen.</i>	

### Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Die mündliche Anhörung findet voraussichtlich Ende Juli 2021 statt. Bitte beachten Sie, dass ein konkreter Termin derzeit noch nicht planbar ist.

LivaNova Deutschland GmbH		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Livanova nimmt teil.</b>
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	-

**LivaNova Deutschland GmbH**

Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.

Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen. -

**Von:** [Armin Bolz](#)  
**An:** [REDACTED]  
**Betreff:** AW: tVNS Techonologies GmbH | Bitte um Stellungnahme | Richtlinie zur Erprobung: Transkutane Vagusnervstimulation zur Behandlung der pharmakoresistenten Epilepsie  
**Datum:** Sonntag, 2. Mai 2021 15:32:57

---

**ACHTUNG: Hierbei handelt es sich um eine externe E-Mail. Seien Sie achtsam beim Öffnen von Links und Anhängen.  
Sollten Sie sich unsicher sein, kontaktieren Sie uns gern unter [it@g-ba.de](mailto:it@g-ba.de).**

Sehr geehrte Frau Zöhl,  
die Beschlussvorlage unterstütze ich in der vorliegenden Form ohne jeglichen Änderungswunsch.  
Mit freundlichen Grüßen  
Armin Bolz

---

**Von:** [REDACTED] **Im Auftrag von** erprobung137e  
**Gesendet:** Donnerstag, 22. April 2021 13:45  
**An:** armin@t-vns.com; armin@bolzandsons.com  
**Cc:** [REDACTED]  
**Betreff:** tVNS Techonologies GmbH | Bitte um Stellungnahme | Richtlinie zur Erprobung:  
Transkutane Vagusnervstimulation zur Behandlung der pharmakoresistenten Epilepsie

Sehr geehrter Herr Professor Bolz,

anbei erhalten Sie die Beschlussdokumente bzgl. der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens über die Richtlinie zur Erprobung der transkutanen Vagusnervstimulation zur Behandlung der pharmakoresistenten Epilepsie. Wir bitten Sie, hierzu Ihre Stellungnahme gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V abzugeben

Die Frist zur Abgabe einer Stellungnahme endet am **20. Mai 2021**.

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.  
Mit freundlichen Grüßen

i. A. Elke Zöhl  
Sachbearbeiterin  
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen / Bereich Erprobung

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13  
D-10587 Berlin

Telefon: +49 30 275838-433  
Telefax: +49 30 275838-405  
E-Mail: [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) | [bewertung137h@g-ba.de](mailto:bewertung137h@g-ba.de)  
Internet: <http://www.g-ba.de>

---

Diese Nachricht ist vertraulich. Sie ist ausschließlich für den im Adressfeld ausgewiesenen Adressaten bestimmt. Sollten Sie nicht der vorgesehene Empfänger sein, so bitten wir um eine kurze Nachricht. Jede unbefugte Weiterleitung,

Änderung oder Fertigung einer Kopie ist unzulässig. Die Echtheit oder Vollständigkeit der in dieser Nachricht enthaltenen Information kann vom Absender nicht garantiert werden.

This e-mail is confidential and intended solely for the use of the individual to whom it is addressed. If you are not the intended recipient, be advised that you have received this e-mail in error and that any use, dissemination, forwarding, printing or copying of this e-mail is strictly prohibited. If you have received this e-mail in error please notify G-BA.

 **Bitte überlegen Sie gut, ob diese Mail unbedingt ausgedruckt werden muss.**

# Wortprotokoll



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Erprobungs-Richtlinie: Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie

Vom 26. August 2021

<b>Vorsitzende:</b>	Frau Dr. Lelgemann
<b>Beginn:</b>	11:38 Uhr
<b>Ende:</b>	12:53 Uhr
<b>Ort:</b>	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

## **Teilnehmer der Anhörung**

tVNS Technologies GmbH (Antragstellerin):  
Herr Armin Bolz

Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE):  
Frau Prof. Dr. Susann Knake  
Herr Hajo Hamer

Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN):  
Frau Prof. Dr. Susann Knake

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN):  
Frau Prof. Dr. Susann Knake

Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP):  
Herr Prof. Dr. Ulrich Brandl

Livanova Deutschland GmbH:  
Frau Dr. Lentner-Böhm

Beginn der Anhörung: 11:38 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Meine Damen und Herren, ich begrüße alle Gäste im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu unserer mündlichen Anhörung zur Erprobungs-Richtlinie Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie.

Mein Name ist Lelgemann. Ich bin die unparteiische Vorsitzende des Unterausschusses Methodenbewertung.

Wir haben heute zahlreiche angemeldete Gäste, die ich jetzt aufrufe, um festzustellen, ob alle anwesend sind. - Vielen Dank, alle gemeldeten Gäste sind bis auf Herrn Prof. Brandl, der etwas später hinzukommt, anwesend. Dann schlage ich vor, zu beginnen.

Einige organisatorische Vorbemerkungen: Wir erzeugen von dieser Anhörung ein Wortprotokoll und zeichnen sie auch auf. Ich hoffe, dass Sie damit einverstanden sind.

Ansonsten versichere ich Ihnen, dass wir uns mit Ihren Stellungnahmen wie mit diesem Verfahren insgesamt sehr umfassend beschäftigt haben. Wir haben Fragen an Sie, sodass ich darum bitte, dass Sie sich jetzt in Ihren Wortbeiträgen, zu denen ich Ihnen jetzt der Reihe nach Gelegenheit gebe, auf ganz wesentliche Punkte zu konzentrieren, damit wir diese Anhörung dann für den Austausch nutzen und die Mitglieder des Unterausschusses noch all ihre offenen Fragen stellen können. Das wäre meine herzliche Bitte an Sie.

Ich würde beginnen mit Frau Prof. Knake für die drei bereits genannten Fachgesellschaften - die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie, die Deutsche Gesellschaft für Neurologie und die Deutsche Gesellschaft für Klinische Neuphysiologie und funktionelle Bildgebung. Bitte, Frau Prof. Knake.

**Frau Prof. Dr. Knake (DGfE, DGN, DGKN):** Ich kann im Namen aller drei Fachgesellschaften nur sagen, dass wir die Studie natürlich begrüßen und wir uns freuen, wenn Daten ins Feld kommen, dass wir aber entsprechend unseren Stellungnahmen, die wir übersandt haben, aufgrund der von Ihnen ja vorgeschlagenen doch sehr langen Phase die Placebogruppe unterversorgt finden und aufgrund des SUDEP-Risikos darauf drängen, ein moderneres Studiendesign einzuführen, wo wir entweder eine historische Kontrollgruppe nehmen oder ein Time-To-Event-Design wählen, damit unsere Patienten, die in der Kontrollgruppe, in der Placebogruppe sind, nicht zu viele Anfälle erleiden müssen, bis das Studien-Design durch ist.

Die anderen Punkte waren etwas rascher umzusetzen. Auch vom Studiendesign her sind wir sonst mit der Patientengruppe, die eingeschlossen werden soll, und mit dem Design eigentlich zufrieden. - Hajo, hättest Du etwas zu ergänzen?

**Herr Hamer (DGfE):** Nein, eigentlich nicht. Ich glaube, es ist wichtig, dass man anerkennt, dass die Tendenz in der Epileptologie weggeht von Placebo kontrollierten Studien - aus ethischen Gründen -, weil eben jeder Anfall ein potenzielles Risiko birgt und wir in der Schulmedizin mit Recht davon ausgehen dürfen, dass das Placebo jenseits von psychischen Effekten eben keinen organischen Effekt ausübt. Deswegen sucht die Epileptologie seit Jahren - hat sie mittlerweile auch gefunden - Alternativen dazu. Da ist eine der Studien, die auch zur Zulassung des Medikaments geführt haben - das ist ja die letzte Zulassung -, von Lacosamid.

Was das Time-To-Event-Design angeht: Wir definieren Drop-out-Kriterien, wann der Patient aus dieser Studie ausgeschlossen wird. In der Regel sind das negative Drop-out-Kriterien, also wenn sich die Wirkung nicht einstellt - das reduziert einen Patienten. Wenn er auf Placebo ist in der Zeit, die er drauf bleibt, erlaubt dies trotzdem eine Studienlänge von - wie zum Beispiel hier vorgeschlagen - 52 Wochen. Aber auf der anderen Seite kann dann der Patient, der keine Wirkung - weder im Placebo- noch im Verum-Arm - erfährt, dann weiterziehen und nach

weiteren Therapieoptionen suchen. Das fänden wir, wenn einen Placebo-Arm haben, die gangbare Möglichkeit.

Und die andere gangbare Möglichkeit, die ja auch bereits von der FDA bei Zulassung von neuen epileptologischen Interventionen akzeptiert wird, ist, dass wir auf eine historische Kontrolle zurückgreifen.

Das wäre, glaube ich, das Wichtigste für uns neben dem, was Frau Knake schon gesagt hat. Wir finden es sehr, sehr begrüßenswert und wollen noch einmal unterstreichen, dass wir bei tVNS eben auch Studiendaten bekommen, die klinisch relevant und belastbar sind. Deswegen unterstützen wir die Forderung nach einer Studie, die die Wirksamkeit von tVNS noch einmal beleuchtet, würden aber im Design, wie gerade berichtet, eher diesen Weg wählen, wo wir die Placeboexposition der Patienten möglichst fokussieren.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank. - Ich habe Ihre Wortmeldung gesehen, Frau Knake. Ich wollte noch etwas zum Ablauf sagen:

Ich würde jetzt zunächst allen, die hier an dieser Anhörung teilnehmen, die Möglichkeit geben, ein kurzes Statement abzugeben. Dann würden wir in den Austausch einsteigen. - Bitte melden Sie sich über den Chat an; ich bemühe mich, Ihre Wortmeldungen zu sehen.

Ich würde nun an die Gesellschaft für Neuropädiatrie weitergeben, an Herrn Prof. Brandl, wenn er inzwischen da ist. - Das scheint nicht der Fall zu sein. Dann würde ich vorschlagen, dass wir mit Herrn Bolz von der Firma tVNS Technologies fortfahren und danach Frau Lentner-Böhm hören, worauf die Möglichkeit für Fragen und Austausch besteht. Bitte sehr, Herr Bolz.

**Herr Bolz (tVNS Technologies GmbH):** Vielen Dank. Welch Wunder: Ich bin auch ausgesprochen dankbar. Ich meine, wir haben diese Firma aus einer Konkursmasse mit genau dem Ziel übernommen, die Studien- und Erkenntnislage weiter zu vermehren. Ich würde mich uneingeschränkt für die Durchführung dieser Studie aussprechen.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank, Herr Bolz. - Jetzt haben Sie das Wort, Frau Dr. Lentner-Böhm für die Livanova GmbH.

**Frau Dr. Lentner-Böhm (Livanova Deutschland GmbH):** *(Korrekte Niederlegung des gesprochenen Wortes wegen gestörter Tonübertragung nicht garantiert.)* Ich habe ja jetzt gehört, die meisten sind für die Durchführung der Studie, aber seitens Livanova haben wir gesagt bzw. sind wir inhouse zu dem Ergebnis gekommen, dass bei der Durchführung der Studie sehr viele Unklarheiten bestehen, denn es gibt keine genauen Vorgaben für die Dynamik damit (akustisch unverständlich), die einzustellen sind. Hier unterscheiden sich die Fallstudien - die Aihua-Studie, die Rong-Studie und die Bauer-Studie - erheblich. Und auch Stimulationsort ist in allen drei Studien relativ uneinheitlich.

Und auch bei den Kontrollgruppen werden unterschiedliche Stimulationswerte und Stimulationseinstellungen verwertet, aber auch unterschiedliche Kontrollmöglichkeiten. Das heißt, zum Beispiel wird bei der Bauer-Studie die Frequenz als die Kontrolle für eine nichteffektive Stimulation genommen und bei der Aihua- und der Rong-Studie wird hier eine andere Stelle, eine nichteffektive - angeblich nichteffektive - Stelle im Ohr. Das heißt, das ist relativ uneinheitlich.

Wir sprechen daher davon, dass die Einstellungen für die Therapie relativ inkonsistent sind. Man müsste zuerst einmal herausfinden: Welche Stärke-Einstellungen sind effektiv reproduzierbar immer mit einem Ergebnis, mit einer Effizienz verbunden. Das heißt, welche Evidenz soll man, welche Stromintensität soll man, welche Puls-Frequenz soll man wählen? Hier gibt es in allen drei Studien, wie ich schon gesagt habe, immer unterschiedliche Werte und unterschiedliche Einstellungen.

Zum anderen ist vor allem nicht klar, welcher Punkt genau im Ohr der ist, der den Effekt triggert. Ist es innerhalb der sogenannten Ramsay-Hunt-Zone? Ist es der obere Bereich im

inneren Ohrläppchen? Ist es der untere Bereich im inneren Ohrläppchen, ist es der untere Bereich?

Genauso ist auch nicht klar, welche Stromintensität hier eine Rolle spielt. Also ist - wie in der Bauer-Studie - klar, dass wir hier mit einem Milliampere die entsprechende Stimulationsintensität haben? Oder muss ich mich - so wie in der Aihua-Studie - in 2-Milliampere-Schritten teilweise bis hinauf zu 8 Milliampere steigern, um dann die entsprechende Stromintensität bzw. den Stimulationsload auf den Nerv zu übertragen?

All das ist aktuell relativ unklar mit den Referenzstudien, die hier vorliegen.

Da ist uns auch noch aufgefallen: Es ist in den Tragenden Gründen auf die Referenzstudie Rong bezogen. Da scheint dem G-BA ein kleiner Fehler unterlaufen zu sein. Der Fehler teufel hat sich da eingeschlichen, weil die Rong-Studie, die hier im Quellenverweis aufgeführt ist, eigentlich gar keine ... ist. Sie meinten wahrscheinlich die volle Background-Studie mit den 140 Patienten, die eingeschlossen worden sind. Die bezeichnet aber nicht diesen Quellenverweis, diese Rong-Studie.

Das heißt, wir haben, wenn man auch diese tolle Rong-Studie anschaut, die wirklich ein ... ist, kann man sehen, dass dadurch auch relativ andere Parameter verwendet worden sind als in der Aihua- und in der Bauer-Studie. Auch hier ist eine totale Abweichung. Das heißt: Die Zusammenfassung wäre: Man müsste sich erst einmal klarwerden, welche Parameter denn effektiv wirklich zu einer verlässlichen Stimulation führen bzw. bewusst jedes Mal zu wiederholen sind. Das heißt, eine ganz klare Definition: Welche Frequenz braucht man? Welche ...Seite braucht man? Welche Stromintensität braucht man, und was ist der dritte Ort am Ohr? Es ist natürlich möglich, dass es zwei, drei verschiedene sein können. Aber das müsste erst einmal studientechnisch wirklich herausgefunden werden.

Wenn man das alles betrachtet, dann ergibt sich daraus die Konsequenz: Man müsste bei so einer Erprobungsstudie viele Subgruppen bilden, also um zu sehen: Welche Frequenz ist die richtige? Welche Stromintensität ist die richtige? Welche ... Am besten hätte ich viele Subgruppen und hätte dadurch natürlich auch viele Patienten, die ich da einschließen muss. Das heißt, momentan beruht die Berechnung auf 400 Patienten. Wenn man das alles planen möchte, dass man da wirkliche ... hat, ob das wirklich effizient ist, ob diese Methode wirklich eine Effektivität hat und einen Nutzen, da müsste man ein paar Tausend Patienten einschließen. Das heißt letztendlich, dass man natürlich damit a) ein riesiges organisatorisches Problem hat - ich glaube, zwei Jahre muss die Studie durchgeführt werden; das wird wahrscheinlich sehr eng werden, um das alles umzusetzen. Und gleichzeitig ist es natürlich auch eine riesige finanzielle Frage; das kann durchaus im zweistelligen Millionenbereich sein, das dann zu realisieren. Und die Frage ist dann ...

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Vielen Dank, Frau Lentner-Böhm. Ich glaube, diese Punkte sind uns klar: was es bedeuten würde. Ich glaube, Ihre inhaltliche Punkte - wenn ich das kurz sagen darf - sind sehr deutlich geworden, und Sie wiederholen bzw. machen ja das deutlich, was Sie in Ihrer Stellungnahme auch geschrieben haben. Da sagen Sie im Prinzip, dass es noch weiterer Grundlagenstudien bedarf, bevor man jetzt überhaupt ein ... machen kann, wenn ich mir jetzt einmal erlauben darf, etwas zusammenzufassen. Ich tue das übrigens auch deswegen, weil Sie sehr, sehr, sehr schlecht zu verstehen sind. Die Lautstärke ist sehr wechselnd und insgesamt sehr, sehr leise. Vielleicht gucken Sie noch einmal, ob Sie ein bisschen näher ans Mikrofon heranrücken können; deswegen krabbeln wir nämlich alle hier so in die Bildschirme, weil wir Sie so schlecht verstehen können. Aber ich glaube, dass alle Gründe deutlich geworden sind.

Ich würde jetzt zunächst Herrn Brandl das Wort geben wollen. Sie sind jetzt auch dabei und erhalten nun das Wort. Ich hatte einleitend gesagt, dass ich darum bitte, nur ganz wesentliche Punkte zu wiederholen, weil wir wirklich alle Stellungnahmen aufmerksam gelesen haben und

wir dann miteinander in den Austausch treten können. Ich bitte, sich jetzt nur auf den ganz wesentlichen Punkt zu fokussieren. Bitte sehr!

**Herr Prof. Dr. Ulrich Brandl (GNP):** Vielen Dank für die Worterteilung. Im Prinzip ist es natürlich - ich vertrete ja die Gesellschaft für Neuropädiatrie und damit im Wesentlichen im Kinder- und Jugendbereich - eine interessante Methode - theoretisch - für diese Altersgruppe, weil kein invasiver Eingriff notwendig und die Therapie bei Unwirksamkeit auch einfach zu beenden ist, kein Gerät explantiert werden muss usw.

Ich sehe das Problem allerdings bei Kindern und Jugendlichen, insbesondere wenn es sich um behinderte Kinder und Jugendliche handelt, und da ist leider bei den therapierefraktären Epilepsien ein großer Teil dabei. In diesem Bereich ist es oft so, dass die Geräte einfach durch die motorische Aktivität der Kinder immer wieder den Kontakt verlieren.

Wir hatten das selber ausprobiert, denn das System war ja einmal für Selbstzahler eine Zeitlang auf dem Markt. Das ging in vielen Fällen einfach nicht zu applizieren. Andererseits wäre es natürlich gut, wenn man diese Altersgruppe einbeziehen könnte, a) um einmal Voraussetzungen zu finden, unter welchen Bedingungen es überhaupt möglich ist und b), dass man in dieser Altersgruppe dann allerdings die tatsächlichen Stromflusszeiten registrieren müsste, um zu sehen, ob wirklich stimuliert wurde oder ob die Stimulation infolge mechanischer Kontaktschwankungen gar nicht wirklich stattgefunden hat.

Bisherige Geräte, die ich kenne, erlaubten solche Zeitmessungen. Ich hoffe, dass das bei dem Gerät, das man für so eine Studie verwenden würde, auch möglich ist.

Also grundsätzlich würde ich das befürworten. Im Gegensatz zu meiner Vorrednerin glaube ich, dass es nicht so schwierig ist, die Dosis zu finden, weil der Spielraum nach oben einfach durch unangenehme Empfindungen, die eine zu starke Stimulation sofort verursacht, wahrscheinlich sehr eingeschränkt ist und man gar nicht so viele Stromstärken randomisieren müsste. - Das war eigentlich das Wichtigste, was ich sagen wollte.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Herzlichen Dank, Herr Prof. Brandl. - Ich würde jetzt die Rednerliste so langsam abarbeiten. Ich habe als Erstes hier eine Wortmeldung von der Patientenvertretung.

**PatV:** Ich habe Sie so verstanden, dass Sie denken, dass es eine placebokontrollierte Studie sei. Es ist ja so, dass es eine Add-on-Therapie ist und dass ja in beiden Armen hoffentlich dann eine optimale patientenindividuelle Therapie, eine Pharmakotherapie durchgeführt wird. Es wäre ja unethisch, einen Placebo-Arm zu machen, keine Frage.

Ich weiß nicht, ob es klar war: Ich hatte Sie so verstanden, Herr Hamer, dass Sie meinen, so etwas wie eine Time-To-Event-Analyse dann zu machen im Rahmen der Studie? - Ich meine: Historischer Vergleich birgt ja viele Probleme. Das kennen wir ja auch bei Arzneimitteln. Ist die hinreichend ähnlich? Haben wir überhaupt eine? Das ist eine Sache, die ich noch einmal erläutern möchte.

Ich würde Sie aber gern etwas zu dem Endpunkt fragen, vielleicht auch noch einmal aus Sicht der Neuropädiater: Welcher Endpunkt soll gewählt werden? - Wir haben ja jetzt zwei Versionen davon. Ist Anfallsfreiheit nach 52 Wochen ein realistisches Ziel? Oder ist an sich schon die Reduktion um 20 Prozent, 10 Prozent auch patientenrelevant?

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank. - Bitte, Herr Hamer.

**Herr Hamer (DGfE):** Zunächst zur Placebo kontrollierten Studie: Das ist natürlich ein Add-on-Design, das ja vorgeschlagen wird, und es bleibt eine Pharmakotherapie als die Basistherapie, aber der Patient oder die Patientin würde ja nicht in die Studie gehen, wenn die erfolgreich wäre im Sinne von Anfallsfreiheit oder vertretbaren Nebenwirkungen. Das heißt, wir haben also eine medikamentös-refraktäre Epilepsie vor uns, und in diesem Add-on soll die dann mit einem Placebo verglichen werden. Und auch allein das halten wir für unethisch: eine nicht funktionierende Pharmakotherapie plus ein Jahr lang Placebo, wo man dann sozusagen dem

Patienten oder dem Betroffenen ja ein Jahr lang eine nicht funktionierende Therapie und „mehr nicht“ anbietet. Das ist eine ganz wichtige Frage - auch der Punkt 2: Was sollen denn diese Endpunkte der Time-To-Event-Studie sein? Da ist in dieser Situation einer medikamentös-refraktären Epilepsie, wo die epilepsie-chirurgische Therapie nicht möglich oder nicht zielführend gewesen ist, die Anfallsfreiheit - das wissen wir ja schon seit langem - kein relevantes - in einer Studie über ein Jahr in einer Effektgröße, die statistisch belegbar sein kann - Ziel.

Deswegen haben wir lange diskutiert und andere Endpunkte vorgeschlagen, auch unter der Berücksichtigung, dass man bei der VNS-Therapie durchaus Wartezeit einplanen muss, bis sich ein Therapieeffekt einstellen kann. Deswegen haben wir vorgeschlagen, dass wir einen Endpunkt haben nach vier Monaten, eine Anfallsreduktion von kleiner 30 Prozent als Exit-Kriterium, und ein zweiter Exit wäre nach acht Monaten, der Exit-Punkt wäre kleiner als 50-prozentige Anfallsreduktion.

Also wir wollen hier zu einer Anfallsreduktion als primärem Endpunkt kommen. Sekundäre Endpunkte bleiben - das ist für mich und ist auch für Betroffene ganz wichtig - Anfallsschwere, Lebensqualität, Morbidität.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, würden Sie sagen, nach vier Monaten, wenn dann weniger als 30 Prozent Reduktion eingetreten ist: keine Fortführung. - Und nach acht Monaten war es, glaube ich, weniger als 50 Prozent Reduktion der Anfallsfrequenz: ebenfalls keine Fortführung. - Richtig?

**Herr Hamer (DGfE):** Genau so! Genau so haben wir es auch schriftlich niedergelegt. Ich schaue noch einmal in unsere Stellungnahme - jawohl: 30 Prozent - vier Monate, 50 Prozent - acht Monate.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Alles klar. Vielen Dank. - Jetzt würde ich primär einmal an Fragesteller aus dem Kreis des Unterausschusses abgeben wollen. Frau Prof. Knake, ist das in Ordnung, oder brennt Ihnen etwas auf der Seele?

**Frau Prof. Dr. Knake (DGfE, DGN, DGKN):** Nein, wenn ich nachher noch einmal Gelegenheit bekomme, Stellung zu nehmen, verzichte ich jetzt gern.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Ja, auf jeden Fall. - Dann würde ich jetzt an die KBV, weitergeben.

**KBV:** Vielen Dank. Ich habe auch zunächst zwei Fragen an die Fachgesellschaften, die sich auf Ihren Hinweis zu den plötzlichen unerwarteten Todesfällen beziehen, und es knüpft ein bisschen an das an, was die Patientenvertretung gerade schon gefragt hat. Es geht zunächst um die Gestaltung der Vergleichsinterventionsgruppe. - Das wäre die erste Frage.

Und ich wollte noch einmal pointiert ein mögliches Missverständnis auflösen. Wir hatten eigentlich bei unserer Konzeption der Erprobungsstudie angedacht, dass die Patientinnen und Patienten in der Vergleichsinterventionsgruppe eine Scheinbehandlung bekommen, aber eben vor dem Hintergrund der Möglichkeiten, die Pharmakotherapie noch weiterhin auch optimieren zu können. Deswegen war an der Stelle unsere Frage, ob man das vor diesem Hintergrund - wenn man das also in dieser Art und Weise konzipiert - vertretbar so durchführen könnte oder zur Reduzierung der Gefahr der plötzlichen unerwarteten Todesfälle ein Studienkonzept wählen müsste, bei dem eine Scheinbehandlung nicht durchgeführt wird und stattdessen eine aktive Änderung der Pharmakotherapie in der Vergleichsgruppe.

Welche der beiden Varianten würden Sie vor dem Hintergrund meiner Erläuterungen präferieren?

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Wer von Ihnen möchte antworten? - Frau Knake, bitte.

**Frau Prof. Dr. Knake (DGfE, DGN, DGKN):** Ich denke, dass ein sauberes Design wichtig ist und dass die Pharmakotherapie mit mehr als zwanzig Therapien in der Kontrollgruppe, wenn man die ändert, das Ganze doch sehr undurchschaubar macht.

Und ich sehe es genauso wie Herr Adam: Das SUDEP-Risiko: Wir reden ja nicht nur über das Auftreten von Anfällen als Risiko, sondern das Risiko des plötzlich auftretenden Todes durch ein vegetatives Versagen bei Epilepsie-Patienten ist viel zu groß, und das ist genau die Risikogruppe. Aus dem Grund kann ich nur das, was Herr Hamer und ich eben gesagt haben, unterstützen, dass wir dieses Drop-out-Design (akustisch unklar) statt des Time-To-Event-Designs fordern würden, um eben zwei sehr gut vergleichbare Arme zu haben. Das hat sich in der letzten Studie, die wir ja zur Zulassungserweiterung Lacosamid durchgeführt haben, auch als sehr günstig und als sehr modern erwiesen und wird in den USA jetzt auch zunehmend in pharmakologischen Studien angewandt.

Das Design, das die Patienten dem Risiko - was ja auch ein rechtliches Problem darstellt und für die Familie am dramatischsten ist - des Auftretens von plötzlich auftretenden Todesfällen aussetzt, ist zu vermeiden.

Ich glaube, es wäre auch ganz schwierig, wenn man die Patienten aufklärt, Patienten zu finden, die da mitmachen und sagen würden: Ja, ich nehme ein erhöhtes Risiko eventuell in Kauf - im Vergleich zu einer Verumgruppe.

Ich denke, es ist nicht möglich, das Design unsauber zu machen, indem man sagt: Ja, die Gruppe darf noch Zusatztherapien - medikamentös - haben. Das ist zu unsauber. - Wenn man es sauber wählt, dann, glaube ich, nur mit einem die Patienten schützenden Design.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Okay. Ich hätte jetzt auch ganz viele Fragen. Das heißt, Sie haben sehr, sehr, sehr hohe Erwartungen an die Wirksamkeit dieser tVNS. Ich meine, auch wenn man ein Time-To-Event-Design wählt und die Patienten dann ausscheiden: Was tun Sie dann? Sie würden dann sagen, Sie versuchen die bereits optimierte Pharmakotherapie weiter zu optimieren? - Verstehen Sie: Wir sind ja in einer sehr schwierigen Situation bei diesen Menschen. Das wäre einfach noch einmal meine Frage. Aber das kommt sicherlich im Laufe des Austauschs. - Die DKG erhält nun das Wort.

**DKG:** Meine Frage geht eigentlich in dieselbe Richtung wie die Frage der KBV. Ich hatte mich gefragt, was Sie sich von so einer Exitstrategie versprechen, was man in der Studie selbst nicht machen könnte, nämlich dass man im Vergleichsarm zu optimieren versucht.

Natürlich verstehen wir, dass wir hier in einer höheren Therapielinie sind, und da ist es natürlich immer sehr schwierig, es zu standardisieren und dann später die Ergebnisse auch wirklich sauber zu erhalten. Aber gibt es nicht irgendwelche Leitlinien, Konsensuspapiere oder Ähnliches, mit denen man arbeiten und wo man sagen könnte: Das ist im Vergleichsarm erlaubt und das nicht?

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Frau Knake und dann Herr Hamer.

**Frau Prof. Dr. Knake (DGfE, DGN, DGKN):** Gut, ich meine die Patienten mit Pharmakoresistenz, das heißt, sie haben auf zwei Standardtherapien nicht angesprochen und sind damit praktisch in dieser Gruppe ja als Intervention, definierte Intervention zugänglich in dem Studiendesign. Und ich denke, man muss die Stimulation als Therapie in den gleichen Stellenwert setzen wie auch eine Pharmakotherapie als Ad-on-Medikament. Um den Effekt sauber beurteilen zu können, muss man die Begleitmedikation stabil halten. Und Exitstrategie wäre natürlich, eines der vielen anderen Antikonvulsiva auszuprobieren. Das heißt, der Patient bekommt, wenn er pharmakoresistent ist, die Möglichkeit, in die Studie zu gehen, das tVNS-Gerät auszuprobieren oder eben nicht auszuprobieren. Oder: Wenn er nicht an der Studie teilnimmt, würde er die Standardtherapie bekommen: eines der vielen weiteren Antikonvulsiva, die für sein Epilepsiesyndrom als therapeutische Option geeignet sind. Das wäre natürlich auch die Exitstrategie. Also wenn jemand herausfällt aus der Studie, geht er in die klassische Pharmakotherapie-Schiene zurück.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Ich verstehe trotzdem nicht. Wo ist das Problem, wenn wir sagen „Mach eine Pharmakotherapie so, wie du sie machen würdest!“, und wir machen als Add-on entweder Stimulation oder nicht?

**Frau Prof. Dr. Knake (DGfE, DGN, DGKN):** Wir haben eine Bandbreite von über 20 Antikonvulsiva, die uns zur Verfügung stehen, mit unterschiedlicher Wirksamkeit für den Patienten.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Ja, aber ich würde doch immer sagen: Der Arzt wird immer das wählen, was das Beste ist, und das ist doch dann die pragmatische Studie. Denn so ist doch auch hinterher das Therapieleben. - Okay, aber jetzt machen wir weiter. Ich habe eine Meldung von Herrn Hamer und von Herrn Brandl.

**Herr Hamer (DGfE):** Ja, das ist diese alte Frage in der Epileptologie: Best Medical Treatment als Vergleich. Da gab es ja auch einmal ein Konsensustreffen und auch ein consensus paper mit dem IQWiG, wo wir zusammensaßen und auch über Studiendesigns geredet haben. Das ist durchaus eine sehr ernst zu nehmende Überlegung, wenn wir Pharmaka mit Pharmaka - also Tablette mit Tabletten oder auch Saft mit Saft - vergleichen.

Bei einer apparativen Intervention - da gab es auch schon invasive Dinge - haben wir natürlich ein Device, das einen ganz anderen Placeboeffekt haben wird. Wenn wir - da gebe ich Frau Knake sehr recht - eine saubere Studie haben wollen, dann sollten wir auch den Placeboeffekt zumindest gematcht halten, damit das Best Medical Treatment im Sinne eines Weiterführens einer Pharmakotherapie nicht ein Bias reinbringt auf der Placeboseite im Vergleich zu einer apparativen Intervention.

Wir wissen von vielen Studien vorher, dass das für den Betroffenen, für die Betroffene selbst einen großen Unterschied macht, ob wir zum Beispiel Haut verletzen, ob wir eine Operation anbieten, ob wir ein Device anbieten im Vergleich zu einer Weiterführung von - und das mache ich jetzt direkt sehr, sehr beschreibend - Tabletten, wie er es seit zehn, zwanzig Jahren gewöhnt ist. Da melde ich Zweifel an, ob wir da nicht einen Bias reinbringen, den man noch einmal mit unserem vorgeschlagenen Design - Sham-Stimulation versus Verum-Stimulation - - Und da könnte man auch über den Einwand von Frau Lentner-Böhm nachdenken, sich zu überlegen, auch eine dreiarmlige Studie durchzuführen, wo wir zwei verschiedene Stimulationsparameter miteinander vergleichen. Das würde die Fallzahl aufblähen; das müsste man sich dann genau überlegen. Aber da würde ich eher dazu raten.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Also, überzeugt bin ich noch nicht. Aber die DKG müssen Sie jetzt erst einmal überzeugen. - Frau Prof. Knake.

**Frau Prof. Dr. Knake (DGfE, DGN, DGKN):** Wenn man sich die Daten aus den Tierversuchen oder auch die neurochemischen Daten, biochemischen Daten zum tVNS anguckt, sieht man ja, dass es da auch Wirkungen gibt. Es gibt einen postulierten Noradrenalineffekt, vielleicht einen ...-Effekt, und das sind natürlich alles auch Regionen, wo unsere Medikamente eingreifen. Das heißt, wenn wir noch in der Pharmakotherapie mitspielen, können wir vielleicht den Effekt des Gerätes auch mit beeinflussen. Also man sollte, finde ich, das auf jeden Fall möglichst stabil halten und eine Baseline schaffen, die vergleichbar ist.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Professor Brandl, Ihnen brennt auch etwas auf den Nägeln.

**Herr Prof. Dr. Ulrich Brandl (GNP):** Ja. Ich wollte noch ein Argument gegen eine variable Pharmakotherapie in beiden Ästen bringen, und zwar: Wir haben häufig bei der Pharmakoresistenz von Epilepsien sogenannte Honeymoon-Effekte. Das heißt, wenn man einem Patienten irgendein neues Medikament gibt, dann ist manchmal für ein paar Wochen eine deutliche Besserung der Anfallssituation zu sehen, die dann wieder nachlässt. Und wir würden auf diese Weise unglaubliche Schwankungen produzieren, wenn wir in der Studie Anpassungen der Pharmakotherapien zulassen würden. Ich glaube, das führt zu nicht auswertbaren Daten. Der Honeymoneffekt ist keine Rarität, sondern wir sehen ihn relativ häufig bei resistenten Epilepsien.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank. - Ich habe jetzt eine Wortmeldung vom GKV-SV.

**GKV-SV:** Vielen Dank. Jetzt haben wir schon vielfältig diskutiert. Vielleicht könnten wir erst noch einmal sortieren: Wie viel Zeit vergeht eigentlich, bis eine Entscheidung gefällt wird, dass die Therapie nicht erfolgreich ist und ein chirurgischer Eingriff in Betracht gezogen wird? Eben war von zehn bis zwanzig Jahren Medikamenteneinnahme die Rede.

Vielleicht können wir auch sortieren: Was erfolgt zurzeit, wenn die Entscheidung getroffen wird, ein chirurgischer Eingriff kommt nicht infrage? Wird dann die Pharmakotherapie so wie andiskutiert im Prinzip weiter ausprobiert? Das heißt, es sind mindestens zwei, drei verschiedene Wirkstoffe schon ausprobiert worden, und dann wird von den noch zur Verfügung stehenden 17 noch Weiteres ausprobiert?

Und wie lange dauert es jeweils, wenn eine neue Therapie angesetzt wird, bis man entscheidet: Auch das hat jetzt noch keinen anhaltenden Erfolg? - Um einfach auch die Zeitschienen mehr im Auge zu behalten. Deshalb hatten wir ja jetzt auch 12 Monate bzw. 52 Wochen vorgesehen.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank. - Ich habe eine Antwort von Herrn Hamer.

**Herr Hamer (DGfE):** Also ganz wichtig ist, sich die Zeitschiene vor Augen zu halten. Da gibt es eine Diskrepanz zwischen dem, was erwünscht, und dem, was wirklich passiert ist.

Der epilepsiechirurgische Eingriff ist indiziert, wenn zwei Medikamente adäquat dosiert, adäquat ausgewählt - so ist die internationale Definition - nicht ausreichend gewirkt haben. Und da kann man sich dann überlegen, in welcher Zeit das sein wird. Wir sagen einmal, zwei bis drei Jahre.

Wenn man sich aber die Kohorten anschaut - auch in Deutschland -, die dann operiert worden sind, also die Patienten, die operiert worden sind, dann haben die nicht zwei bis drei Jahre ihre fokale Epilepsie gehabt, sondern zehn, fünfzehn bis zwanzig Jahre. Also gibt es eine deutliche Diskrepanz in der Versorgungslandschaft, nicht nur in Deutschland. Aber die anderen Daten, die wir kennen, stammen aus den USA. Daher kommen diese zehn bis zwanzig Jahre. In Praxi: Wir arbeiten alle - alle Epileptologen - daran, dieses Intervall kürzer zu machen und auf wenige Jahre zu reduzieren.

Was passiert, bevor man jemanden für einen epilepsiechirurgischen Eingriff auswählt? Da erfolgt eine sogenannte prächirurgische Diagnostik, die im Kern in den drei Hauptfällen darin besteht, im Video-EEG-Monitoring Anfälle aufzuzeichnen, zu lokalisieren, im MRT eine potenzielle epileptogene Läsion zu identifizieren zu versuchen und neuropsychologisch mit abzuschätzen, ob postoperative, auch kognitive Defizite drohen. Es gibt dann eine Vielzahl von zusätzlichen Tests, aber das ist der Kern.

Die zweite Frage ging in die Richtung: Was passiert eigentlich mit der Pharmakotherapie in diesen - ich will nicht sagen: verzweifelten - Fällen, wo zwei, drei, fünf, sechs Medikamente - und das ist eher die Regel: fünf, sechs, sieben Medikamente - versagt haben, bevor sich Patienten und Patientinnen entschließen, in Studien zu gehen? - Ja, wir versuchen weiter, was immer möglich ist. Wir versuchen dann auch Zweierkombinationen und manchmal sogar Dreierkombinationen zu machen. Und dann ergibt sich eine Vielzahl von statistischen Möglichkeiten, die aber bei individuellen Patienten unter Umständen dann auch häufig wieder rausfallen, weil man das eine Medikament wegen potenzieller Nebenwirkungen oder Schwangerschaft usw. nicht will.

Wichtig ist zu wissen, und darüber klären wir Patienten auch auf: Jede weitere Option, wenn vier bis fünf Medikamente nicht gewirkt haben, hat eine Erfolgschance, sprich Anfallsfreiheit, von um 5 Prozent. Da variieren die Daten irgendwo zwischen 0 und 20. Sagen wir einmal: 5 Prozent. Das heißt also: Nein, das Glas ist nicht ganz leer, aber es ist auch nicht sehr voll.

Und auf diesem Gebiet arbeiten wir mit dem Patienten, mit dieser Erwartungshaltung, und suchen nach Optionen, mehr als 5 Prozent zu erreichen.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank, Herr Hamer. Sehr eindrücklich. - Hier gibt es eine Ergänzung von Frau Knake.

**Frau Prof. Dr. Knake (DGfE, DGN, DGKN):** Ich will noch kurz ergänzend zu Frau Wiese sagen, dass die epilepsiechirurgische Therapie natürlich keine Alternative zum VNS oder tVNS ist, sondern das immer eine Reserve- oder Ersatztherapie, also weitergehende Therapie ist, wie eine weitere medikamentöse Therapie. Also wenn Ihr Punkt war: Wird ein VNS/tVNS-Gerät einen Patienten von einer epilepsiechirurgischen Operation abhalten?, dann ist das auf gar keinen Fall der Fall. Sondern das wäre die bestmögliche Therapieoption, die aber eben leider nicht allen zur Verfügung steht.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank, sehr wichtige Ergänzung. - Dann würde ich weitergeben an die PatV und anschließend - ich arbeite jetzt die Rednerliste hier ab - wäre Frau Lentner-Böhm an der Reihe. PatV, bitte.

**PatV:** Ich grübele immer noch ein bisschen über die optimierte Pharmakotherapie nach. Ich möchte gern aus den Tragenden Gründen von Pirampanel (?) vorlesen, wo die Studie nicht anerkannt wurde, denn während des gesamten Studienverlaufs waren weder patientenindividuelle Dosisänderungen noch die Hinzunahme oder das Absetzen von Wirkstoffen erlaubt. Damit wurde die Studie nicht akzeptiert, weil nicht optimal das ZVT umgesetzt wurde. Deswegen wundert mich das ein bisschen, weil wir doch davon ausgehen, dass diese Probleme ja in beiden Gruppen da sein werden. Der Beschluss ist übrigens vom Juni 2021. Da haben wir eben andere Aussagen über diesen Wirkstoff getroffen.

Die Frage ist ja auch: Gibt es andere Modelle, um dieses Problem mit der 52-Wochen-Studiendauer zu lösen? Wäre eine kürzere Studiendauer besser? Wäre ein Crossover hier eventuell sinnvoll? Das sind Fragen, die mich gerade ein bisschen umtreiben: ob das nicht vielleicht eine sinnvolle Konzeption wäre.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Wenn ich es zu fokussieren versuche, dann sagen Sie: Eigentlich gehen wir immer davon aus, dass die Anpassung einer ZVT - Zweckmäßigkeitvergleichstherapie - eine Voraussetzung dafür ist, damit wir es überhaupt als adäquate Vergleichstherapie akzeptieren können. Deswegen sind wir jetzt überrascht, dass Sie sagen: Wir müssen das festschreiben. - Herr Hamer.

**Herr Hamer (DGfE):** Wir sollten das nicht festschreiben, wenn wir über ein Jahr sprechen, sondern dann sollten wir schauen, dass der Placeboarm ganz normal - - Aber in diesem Time-To-Event-Design versuchen wir ja, genau das zu tun. Wir versuchen, die Zeit der erfolglosen Studienteilnahme für Betroffene in beiden Armen zu reduzieren. Das heißt, der Patient, der in einem Verum-Arm ist, aber nicht auf dieses Verum anspricht, kann auch früher raus und kann sich anderen Möglichkeiten öffnen. Das ist ja nicht nur in der Placebophase so, und deswegen halten wir dieses Design für das aus unserer Sicht adäquateste.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank. - Jetzt Frau Lentner-Böhm.

**Frau Dr. Lentner-Böhm (Livanova Deutschland GmbH):** Mein Punkt darin wäre vor allen Dingen: Wenn man von den arzneimittelresistenten Patienten ausgeht, dann sollte man eigentlich bei dieser Erprobungs-Richtlinie und bei der Studie natürlich auch noch berücksichtigen, dass wir ja Leitlinien haben, wie arzneimittelresistente Patienten behandelt werden. Das heißt, der nächste Schritt ist der: Wenn Arzneimittel eben nicht mehr greifen, dann gibt es auch nichtmedikamentöse Methoden. Das wäre zum Beispiel dann die TBNS. Aktuell steht aber TBNS noch gar nicht in den Leitlinien, sondern beispielsweise DBS - die Brainstimulation - oder die implantierbare Vagusnervstimulation.

Ich denke, bei dieser Studie und beim Einschluss dieser Patienten sollte man, um sicherzustellen, dass auch wirklich alle jetzt gegebenen Möglichkeiten ausgeschöpft sind,

wirklich den Flow beachten, dass man den Patienten zuerst einmal, wenn sie für einen chirurgischen Eingriff nicht geeignet sind oder ihn nicht haben wollen, dann als Nächstes anbietet: Es gibt die Brainstimulation, es gibt die implantierbare Vagusnervstimulation, und dann - als Nächstes - wäre TBNS drin. Aber ich denke, es ist wichtig, dass wir den Flow der Therapiemöglichkeiten auch in dieser Studie berücksichtigen.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Vielen Dank, Frau Lentner-Böhm. Wir konnten Sie jetzt übrigens sehr viel besser verstehen - kurze Rückmeldung.

**Frau Dr. Lentner-Böhm (Livanova Deutschland GmbH):** Ich habe jetzt hier mein Setting verändert, indem ich näher herangerückt bin.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Dann gebe ich weiter an die KBV.

**KBV:** Ich habe eine Nachfrage zu dem von Ihnen vorgeschlagenen Time-To-Event-Design, und zwar hatten Sie ja jetzt schon ein bisschen konkretisiert, wie man die Abbruchkriterien beispielsweise gestalten könnte. Wie wäre denn in einem solchen Studiendesign der primäre Endpunkt zu operationalisieren? Nach meinem Verständnis wäre die Reduktion der Anfallshäufigkeit, so wie wir sie ja gerade grundsätzlich vorgesehen haben, dann nicht mehr angemessen, oder?

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Herr Hamer.

**Herr Hamer (DGfE):** Ja, ganz genau. Die Reduktion ist eine Reduktionsrate, ist letztendlich eine ganz einfache Reduktionsrate: In welcher Gruppe bleiben Patienten länger in der Studie, weil sie die Exitkriterien nicht erfüllen? (Tonstörung). Und im sekundären könnte man dann zum Beispiel mediale Anfallsreduktion machen, eben auch primär 50 Prozent Responderrate oder wie auch immer. Das können wir im sekundären Endpunkt dann ja gut in den Gruppen noch einmal nachvollziehen.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Frage beantwortet, KBV? - Ja. Dann gebe ich weiter an die DKG.

**DKG:** Ich habe noch eine andere Frage, und zwar zur Scheinbehandlung, die wir ja auch durchaus in der Kontrollgruppe jetzt vorgesehen haben. Wie schätzen Sie das ein? Wir hatten ja vorgesehen, dass dort in der Kontrollgruppe quasi eine Scheinbehandlung mit einem elektrischen Reiz in subtherapeutischer Intensität und am falschen Stimulationsort gegeben wird. Wie sind da Ihre Erfahrungen? Was merken die Patienten? Ist es realistisch, dass man das so umsetzen kann, dass da keiner merkt, wer in welcher Gruppe ist?

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Wer möchte antworten? - Frau Knake.

**Frau Prof. Dr. Knake (DGfE, DGN, DGKN):** Ja, wir haben letztsens die Erfahrung mit dem Gerät bei uns an der Klinik gemacht und wir haben verschiedene Sham-Designs auch ausprobiert: Zum einen gleicher Stimulationsort mit anderer Stimulationsstärke und -frequenz und zum anderen auch verschiedener Stimulationsort, also eben nicht das autonome Gebiet des Nervus Vagus am Ohr, sondern zum Beispiel Ohr läppchen.

Es ist so, dass der Patient bei der Aufklärung einfach gesagt bekommt, dass wir praktisch am Ohr stimulieren werden, und zum Beispiel in den unterschiedlichen Gruppen gesagt wurde, wir wissen nicht, welcher Stimulationsort der Beste ist, und einfach an zwei verschiedenen Orten stimuliert wird. Der Patient ist sich praktisch dessen nicht bewusst, welcher Ort der Verum-Ort und welcher der Sham-Ort ist.

Im Übrigen ist es so, dass bei der unterschiedlichen Frequenz bei der Verum-Stimulation eine höherfrequente Stimulation bei der Epilepsie gewählt wurde, und wir hatten dann eine Ein-Hertz-Stimulation als Sham-Stimulation, wobei da eben natürlich der Einwand korrekt ist, dass es ja auch Studien zum Beispiel bei Depression oder so etwas gibt, wo es eben niedrigfrequente Stimulationssettings gibt, sodass ich wahrscheinlich eher dafür wäre, den

anderen Stimulationsort zu wählen. Aber das müsste man vielleicht noch einmal gemeinsam diskutieren.

Aber ich denke, der Patient merkt es nicht. Und die Doppel-Verblindung hat man natürlich nur, wenn man verblindete Geräte am gleichen Ohr-Ort einsetzt. Dann kann man natürlich Untersucher und Patienten verblinden. Wenn man den Untersucher nicht verblinden möchte, dann wäre es nur eine Einfach-verblindete-Stude, dass der Patient praktisch verblindet ist, aber nicht der Untersucher, wenn man einfach denselben Untersucher das an einem anderen Ort des Ohres ansetzen lässt. Oder man müsste es optisch verhüllen, das wäre natürlich auch möglich.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Vielen Dank. - Dann habe ich eine weitere Frage vom GKV-SV.

**GKV-SV:** Vielen Dank. - Ich hadere noch ein bisschen mit der Therapiedauer. Deshalb: Wenn wir jetzt darüber diskutieren, eventuell ein Time-To-Event-Design in Betracht zu ziehen, und gegebenenfalls schon nach vier Monaten sagen: Die Therapie ist nicht erfolgreich!, entspricht es nicht meiner Vorstellung von den Gründen, aus denen wir eigentlich die 12 Monate gewählt haben, weil wir ja gerade davon ausgehen, dass es eine längere Zeit dauert, bis überhaupt ein Effekt zu erwarten ist, und wir ja dann gerade längere Zeit beobachten wollten, wie sich die Therapie entwickelt und im Verlauf der Zeit ja wahrscheinlich erst die volle Effektivität vielleicht eintritt. Deshalb könnte ich mir vorstellen, dass man viel zu viele Patienten verliert, wenn man jetzt schon nach kürzerer Zeit sagt: Das wirkt jetzt vielleicht doch nicht. - Dann käme man ja auch wieder in das Problem: Wie werden die dann eigentlich sonst weiterbehandelt? Deshalb würde ich doch eigentlich bevorzugen - vielleicht könnten Sie das noch einmal beurteilen -, wenn wir so wie vorgesehen Verum-Behandlung und Schein-Behandlung vorsehen, und wenn die Patienten der Meinung sind, sie möchten jetzt doch noch eine weitere Therapieoptimierung haben, weil es ihnen schlechtgeht, dann ist das ja in beiden Gruppen möglich. Bei einer Verblindung weiß man ja auch gar nicht, wer in welcher Gruppe ist. Das heißt, wir verbieten ja nicht, dass eine Therapieoptimierung stattfindet, wenn es notwendig ist. Das war vielleicht auch ein Missverständnis. Vielleicht könnten Sie das noch einmal kommentieren?

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Ich glaube, es war schon deutlich geworden, dass wir Therapieveränderungen erlauben wollen. Aber die Hauptfrage ist ja insbesondere Ihre Frage auch nach der Zeit: Braucht es nicht sowieso länger, bis etwas anschlägt? - Dazu hätten wir wirklich gern eine Auskunft. Herr Brandl vielleicht und dann Herr Hamer.

**Herr Prof. Dr. Ulrich Brandl (GNP):** Ja, es ist ja nicht so bei der VNS, dass die nach acht oder zehn Monaten plötzlich zu wirken anfängt und sich vorher nichts getan hat. Wir sehen sicherlich nach drei oder vier Monaten noch nicht den vollen Effekt, sondern der Effekt nimmt, wenn er eintritt, langsam über die Zeit zu. Deswegen hatte Herr Hamer auch das Kriterien vorgeschlagen, dass wir nach vier Monaten mit einem geringeren Effekt schon zufrieden sind und die Studie fortführen. Ich denke, wenn sich nach vier Monaten wirklich überhaupt nichts tut an messbarer Wirkung, dann verlieren wir wahrscheinlich nur einen geringen Prozentsatz an Patienten, der noch später kommen würde. Wir ziehen jetzt natürlich Rückschlüsse von implantierten VNS-Therapien, das muss ich dazusagen. Aber in aller Regel sah man ja bei den Therapien auch nach so kurzen Zeiten nicht den vollen Effekt. Aber ich sage mal: Wenn sich kein messbarer Effekt einstellt, ist es unwahrscheinlich, dass er in den nächsten Monaten noch kommt.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Herzlichen Dank. - Herr Hamer, möchten Sie ergänzen?

**Herr Hamer (DGfE):** Nein, es ist alles gesagt.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Prima, vielen Dank. - Dann würde ich abgeben an Frau Lentner-Böhm. Sie haben sich gemeldet.

**Frau Dr. Lentner-Böhm (Livanova Deutschland GmbH):** Ich möchte hierzu etwas ergänzen, und zwar: In der Diskussion wird tVNS mit iVNS in den Studienbeobachtungen ein bisschen vermischt - aus meinem aktuellen Blickwinkel. Denn wir müssen ja ganz klar sagen: Für tVNS ist die Studienlandschaft sehr, sehr dünn. Es gibt vier Modelle, es gibt Beobachtungsstudien, aber die Studien, die es gibt, haben meist nur sehr, sehr kleine Patientenzahlen.

Es gibt eigentlich nur die beiden Studien, die das untersucht haben: Das ist die Bauer-Studie und das sind diese beiden chinesischen Studien - die Aihua-Studie und die Rong-Studie -, die ja schon in den Tragenden Gründen des der G-BAs enthalten sind. Und da sehen wir ganz klar, dass zum Beispiel in der Bauer-Studie hier nicht die gewünschten Ergebnisse erzielt worden sind, und zwar in Aihua und Rong das gezeigt werden konnte - aber genau da ist der Punkt -: der Langzeiteffekt. Es ist also unter Umständen ein Honeymooneneffekt. Bei iVNS, der implantierbaren Vagusnervstimulation, gibt es Langzeitstudien, und da sieht man: Erst nach einem Jahr entwickelt diese Therapie ihre volle Power.

Das heißt, im Prinzip haben wir noch viel zu wenig Erkenntnis, weil es viel zu wenig Untersuchungen gibt mit einer relativ ausreichenden Patientenzahl, um hier etwas abschätzen zu können. Das heißt, wir sind sehr stark in dieser klinischen Forschungsphase verhaftet. Und wir dürfen nicht Ergebnisse, die wir beim iVNS beobachtet haben, automatisch auf tVNS übertragen. Das sind zwei völlig andere Therapieansätze. Es geht schon damit los, dass wir bei tVNS ja eigentlich nicht verlässlich wissen: Wo ist denn hier der Triggerkontakt am Ohr? Bei iVNS wissen wir das, weil die Stimulationselektrode direkt am linken Vagusnerv angeschlossen ist, und da ist es ganz klar, dass es den richtigen, effektiven Hebel hat. Bei tVNS ist es ja zum Beispiel bei der Aihua-Studie klar: das linke Ohr und das rechte Ohr, um beide Vagusnerv-Äste zu stimulieren, um letztendlich ... Da müssen wir jetzt bei der Postulierung aufpassen: Was wissen wir schon, und was müssen wir noch herausfinden?

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank, Frau Lentner-Böhm, dass Sie diesen Punkt noch einmal deutlich gemacht haben. - Ich übergebe an Frau Knake.

**Frau Prof. Dr. Knake (DGfE, DGN, DGKN):** Ja, vielen Dank. - Ich finde die Punkte auch sehr wichtig. Ich denke, da haben wir alle beim VNS gelernt, dass eben sehr viele Daten fehlen und wir da zu wenig kontrollierte Studien haben, zu wenig Vergleichsdaten zu Kontrollparametern. Darum finde ich es ganz, ganz wichtig, dass wir jetzt praktisch von Anfang an eine Studie wählen, ein ordentliches, kontrolliertes Design hat und eben auch Stimulationsparameter, die, wie Sie eben gesagt haben, natürlich sehr unterschiedlich sind, sich aber gezeigt haben in den drei Studien, um sie jetzt ordentlich kontrolliert auch ins Feld zu führen.

Das ist, denke ich, etwas, wo wir sagen müssen: Ja, das ist wichtig, und das sind wir auch unseren Patienten schuldig. - Natürlich gibt es den implantierten VNS, den Sie natürlich mit Vehemenz vertreten. Aber es ist natürlich nicht so, dass - was Sie eben gesagt haben - in der Leitlinie eine Empfehlung sein muss, dass jemand, der therapierefraktär ist, eine implantierte VNS haben muss, bevor er weitere Studien machen kann. Ich denke, das ist ein wichtiger Punkt.

Und der andere wichtige Punkt ist, dass es eben nicht noch einmal passieren darf, dass wir Therapien in der Empfehlung haben, wo wir so wenig kontrollierte Daten haben, und darum finde ich es ganz, ganz wichtig, jetzt hier eine Studie zu machen, die eben placebokontrolliert ist, damit man sich nicht später Vorwürfe machen lassen muss, dass man etwas an den Markt geführt hat, was eben nicht gut untersucht ist.

An den Daten zum Beispiel von der Bildgebung zeigt sich ja, dass schon ähnliche Wege gewählt werden. Die Daten von den fMRT-Studien zeigen zum Beispiel, dass da ähnliche Netzwerke stimuliert werden. Also wir haben eine neue Therapieoption, die nichtinvasiv ist, die gar nicht unbedingt den implantierten VNS ersetzen muss, die aber für einen Anteil von Patienten eventuell eine Möglichkeit ist, eine Therapie zu erweitern. Es gibt ja auch immer wieder Patienten, die nicht unbedingt implantiert werden möchten, die das vorher ausprobieren.

Daher sehe ich das gar nicht so sehr als Konkurrenz, sondern einfach als Ergänzung eines nichtinvasiven Patientenpools, was für viele Patienten eventuell eine Chance, eine Möglichkeit bietet. Und damit, zu fordern, vorher muss erst ein implantierter VNS gemacht werden, wird eventuell eine Möglichkeit vorenthalten, wenn wir sagen, wir wollen hier erst Daten zur Dosisfindung haben.

Wir haben drei Studien, wie Sie gesagt haben, die relativ gute Wirkung zeigen. Und was Sie eben gesagt haben: Bauer hat ja nur beginnende Effekte gezeigt, weil ja die Stimulationsstudie mit drei Monaten sehr kurz gewählt war und Sie eben richtig gesagt haben: Effekte sind erst nach einem Jahr zu erwarten, darum ist ja die Forderung eben wegen des Studiendesigns. Also da kann ich Ihre Punkte nur unterstützen.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Vielen Dank, Frau Knake. Wir freuen uns natürlich, wenn sie unser Vorhaben unterstützen. Allein: Wir ringen ja noch um das beste Design. - Gut. - DKG.

**DKG:** Tut mir leid, ich hänge irgendwie immer noch an diesem Exit-Design und der Rationale dahinter. Ich verstehe natürlich die Rationale dahinter, aber ich frage mich, ob Sie nicht Sorge hätten, dass viel zu viele Patienten dann aus dem Vergleichsarm wieder heraus müssten, weil es ja gerade therapieresistente Patienten sind, die unter ihrer Medikation nicht gut geführt werden können. Das ist so ein bisschen die Sorge, die bei mir mitschwingt, dass die Drop-out-Rate einfach viel zu hoch wäre und diese Studie wahrscheinlich wohl nie wirklich zum Ergebnis kommen könnte.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Ja. - Herr Hamer und dann Frau Knake.

**Herr Hamer (DGfE):** Ja, das ist eine berechtigte Sorge, dass dieses Device nicht die Wirkung entfaltet, die wir erhoffen oder die man für die Betroffenen erhofft, weil sie ja eine weitere Therapieoption eröffnet. Die Frage ist aber natürlich: Würde sich das mit einer placebokontrollierten Ein-Jahres-Studie ändern? Und das würde sich ja nur dann ändern - das Risiko -, wenn Sie sagen würden: In vier Monaten kann ich nicht abschätzen, was nach 12 Monaten passiert bzw. ich erwarte nach 12 Monaten eine andere Effektdimension, ein anderes Effektkoordinatensystem als nach vier Monaten. Und ich weiß nicht, ob das evidenzbasierte Hypothese ist.

Ich stimme Herrn Brandl zu, dass sich durchaus auf der einen Seite die Effektgröße über die Zeit steigert, es auf der anderen Seite eben nicht so ist, dass es da einen Sprung gibt, dass man sagt, die ersten neun Monate passiert gar nichts und dann plötzlich kommt ein deutlicher klinisch relevanter Effekt. Sondern es ist durchaus eine Steigerung des Effektes. Das sehe ich auch bei den Patienten, die ansprechen: eine graduelle Ausweitung des Effektes, wenn Effekt sich einstellt. Das haben wir mit den verschiedenen Exitkriterien zu verschiedenen Zeitpunkten nachzuzeichnen versucht. Ich teile Ihre Sorge. Aber deswegen brauchen wir die Studie. Oder ich teile die pessimistische Kehrseite dieses Devices - wie jedes anderen auch -, dass es eben nicht einen relevanten Nutzen hat. Und wir ringen ja um ein Design, und wir glauben, dass wir einen beginnenden Effekt schon aus diesen Monaten sehen könnten.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Bei aller Unsicherheit unserer Hypothesen muss man ja ehrlicherweise sagen. - Frau Knake und dann die KBV.

**Frau Prof. Dr. Knake (DGfE, DGN, DGKN):** Ich will das von Herrn Hamer Gesagte nur noch einmal unterstützen, da ja auch die Bauer-Daten nach drei Monaten den ersten Effekt zeigen. Das war ja knapp unter (Tonausfall) der Effekt eben nach den ersten drei Monaten. Von daher halte ich das Design mit den vier Monaten auch für als ersten Check für sinnvoll. Also wir haben auch Daten. Das war der aufgrund dieser Daten gewählte Monat.

**KBV:** Noch einmal ganz konkret jetzt zu Ihrem vorgeschlagenen Design. Also wie würde man sich die Pharmakotherapie in der Interventions- und einer Vergleichsgruppe vorstellen? Ist es also die sich als erfolglos herausgestellt habende Zweierkombination von Standardmedikamenten, die dann in der Studie weiterlaufen würde, oder gäbe es überhaupt noch eine Möglichkeit, dann eines von diesen für diese Situation zugelassenen zusätzlichen

Medikamenten zu geben, oder wäre das komplett ausgeschlossen? Also nur, dass ich verstehe, wie wir es dann auch formulieren müssten.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Wer möchte antworten? - Frau Knake.

**Frau Prof. Dr. Knake (DGfE, DGN, DGKN):** Gut, das Design ist ja vergleichbar mit anderen pharmakologischen Studien, wo eben neue Medikamente als Add-on gegeben werden oder Placebo. So würde eben statt eines Medikamentes als Add-on eine Intervention zu einer bestehenden stabilen Therapie dazukommen.

Das heißt, es müssten nicht die Zweifachkombinationen sein, das könnte praktisch die individuelle Therapie sein, mit der der Patient in die Studie geht. Die würde konstant gehalten. Man müsste vorher eben eine (Tonausfall) haben unter dieser Medikation und sagen: Okay, die letzten sechs Wochen war die Anfallsfrequenz unter der gegebenen Therapie so und so. - Wir haben gesagt: mehr als drei pro Monat. Und dann kommt das Gerät oder Verum dazu und man würde schauen, wie sich diese bisher unter der individuellen Therapie stabile Anfallsfrequenz ändern würde, sodass man eben die individuellen Faktoren möglichst konstant hält. Und wenn man da die Tür aufmacht für Änderungen der Pharmakotherapie, hat man sehr große Bias drin, weil wir natürlich sehr viele Medikamente haben. Und auch wenn die Chance sehr niedrig ist, im einstelligen Prozentbereich, dass ein Patient profitiert, gibt es immer noch Patienten, die eben von diesem einen neuen Medikament völlig profitieren. Das würde in unser (akustisch unverständlich)

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Okay, und Sie sagen, das ist dann deswegen vertretbar? - Entschuldigung. - Das ist ja unser Problem, dass wir sonst sagen würden, das ist gar nicht vertretbar, eine offensichtlich nicht ausreichende Medikation weiterzuführen, weil sie dieses Exitkriterium haben.

KBV, ich wollte Ihnen aber nicht vorgreifen. Haben Sie noch eine Rückfrage direkt dazu?

**KBV:** Ja. Wie lang müsste diese Vorlaufzeit denn sein, also diese Stabilisierungsbeobachtungszeit vorher?

**Frau Prof. Dr. Knake (DGfE, DGN, DGKN):** Bei dem Vorfall, der hier zitiert wurde, haben wir sechs Wochen gehabt. Ich würde auch sechs Wochen vorschlagen.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Vielen Dank. - Herr Hamer, wichtige Ergänzungen dazu?

**Herr Hamer (DGfE):** Nur eine ganz kurze. Man kann natürlich auch ein zweites Exitkriterium mit reinbringen, ein sofortiges, zum Beispiel Verdoppelung der Anfallsfrequenz oder so - oder eine Verschlechterung der Anfallsfrequenz oder neu aufgetretene bilateral tonisch-klonische Anfälle. Es gibt sozusagen Notfall-Exitkriterien, die man dazu noch definieren könnte.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Vielen Dank. - Jetzt habe ich die DKG und dann die PatV und dann mahne ich meinen Unterausschuss, an die Uhr zu denken. Wir sind noch nicht fertig, wenn diese Anhörung beendet ist, sondern haben danach noch Programm. - DKG.

**DKG:** Ich muss noch einmal nachfragen, denn meine Frage vorhin bezog sich gar nicht auf meine Sorge bezüglich einer hohen Drop-out-Rate in der Interventionsgruppe. Das kann man ja nachvollziehen. Meine Sorge bezog sich auf die Vergleichsgruppe. Also wenn Sie sagen, Patienten, die therapieresistent sind, kommen da rein und haben keine Anfallsreduktion - das ist ja in der Placebogruppe zu erwarten -, dann hätte ich die Sorge, dass da sehr, sehr viele wieder aus dieser Gruppe herausfallen. Da hätte ich gern eine Antwort auf die Frage, wie Sie dem begegnen möchten.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Gute Frage. - Wer antwortet?

**Frau Prof. Dr. Knake (DGfE, DGN, DGKN):** Das wäre ja praktisch unser Kriterium. Also diese Patienten würden ja eher aus der Studie herausfallen. Das heißt, die Patienten, die gut ansprechen, bleiben ja länger auf der Stimulation als die Patienten, die eben herausfallen - - Nein? Das war nicht die Antwort?

**DKG:** Nein. Ohne Stimulation! Ich möchte wissen, wie das mit den Patienten ist, die in der Vergleichsgruppe sind, die ja keine Stimulation haben. Die würden ja auch rausfallen bei dem Drop-out, nicht wahr? Erhoffen Sie sich denn bei Patienten in der Placebogruppe, dass es überhaupt zu einer Anfallsreduktion kommt?

**Frau Prof. Dr. Knake (DGfE, DGN, DGKN):** Es gibt natürlich immer diesen Placeboeffekt. Bei einer Interventionsstudie ist er vielleicht sogar höher, weil die Patienten natürlich sehr selbstwirksam handeln. Die haben ein Gerät, das sie sich selbst ans Ohr setzen. Sie haben das Gefühl, sie können selbst etwas gegen die Epilepsie tun, aktiv mit dem Stimulator dagegenwirken. Da ist vielleicht sogar dieser Placeboeffekt mit einer deutlichen Besserung, höher vielleicht als 20 Prozent.

Und ja: Natürlich erwartet man, dass in der Placebogruppe mehr Drop-outs sind.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Also die Sorge ist, dass wir dann nie eine aussagekräftige - - Hinterher stehen wir im Hemd, sozusagen. – Der Vertreter des IQWiG schüttelt den Kopf. Ich gebe ihm gern gleich das Wort. Herr Hamer erst und dann das IQWiG.

**Herr Hamer (DGfE):** Das ist ja die Idee. Die Idee ist ja, dass wir höhere Drop-out-Raten in der Placebo-, in der Sham-Stimulation haben, ob wir es nun nach vier Monaten, acht oder nach zwölf Monaten haben, sei „dahingestellt“.

Man muss natürlich wissen, dass eine Epilepsie eine Varianz hat in ihrer Anfallshäufigkeit. Wir wissen, dass Patienten in Studien gehen, wenn es ihnen besonders schlechtgeht - deshalb regression to the mean -, ein Effekt, der gerade in der Placebogruppe auch zu Buche schlägt. Aber das ist ja genau die Idee, dass wir die Drop-out-Rate in einer Sham-Relation hoch haben, wenn der Verum wirkt. Wenn wir das nach vier Monaten haben, wenn wir das nach acht Monaten haben - auch gut. Also wir wollen ja sehen, dass Retentionsraten anders sind. Und wenn das wirklich so wäre - Sham wirkt nicht und Verum, also richtige Stimulation oder relevante Stimulation wirkt -, dann würden wir diesen Effekt sehen wollen, ja.

**Frau Prof. Dr. Knake (DGfE, DGN, DGKN):** Der wäre dann ja eben auch gewünscht. Also nehmen wir an, wir haben diese hohe Drop-out-Rate bei Placebo, dann wäre ja das Design für den Patienten super gewählt, weil wir ihn ansonsten ja 52 Wochen durchprügeln würden durch eine Zeit, wo er drei bis vier bis fünf Anfälle pro Monat hat, bis dann die Studie zu Ende hat. Und so hat er eben mit einer hohen Anfallsfrequenz mit einer fehlenden Wirksamkeit von Placebo im Vergleich zu Verum eine höhere Drop-out-Rate und würde eben schneller die Möglichkeit einer vielleicht anderen, effektiveren Therapie bekommen.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Vielen Dank. - Ich übergebe jetzt an das IQWiG und mache aber gleich die Ankündigung, dass wir - sonst müssten wir eine grundsätzlich andere Entscheidung des Unterausschusses fällen - um 13 Uhr spätestens mit der Anhörung aufhören. - IQWiG.

**IQWiG:** Danke. - Ich wollte erst einmal aufklären: Ich glaube, wir verwechseln gerade den Begriff Drop-out mit „Zielkriterium erfüllt“. Das sind ja Patienten, die nicht aus der Studie komplett herausgehen, sondern sie werden als Misserfolge gezählt, während man bei einer Drop-out-Population in irgendeiner Weise versuchen würde, diese Daten zu ersetzen oder sich irgendwelche 12-Monats-Daten irgendwoher zu zaubern.

Ich habe aber ein bisschen die Sorge, dass mit einer solchen frühen Exitstrategie für Patienten dann auch die allgemeinen Anforderungen - wir wollen ja in der Regel ein 12-Monats-Follow-up - untergraben werden, dass also das mediane Follow-up bei diesen Patienten dann irgendwie bei nur sechs Monaten liegt, und eigentlich - Herr Hamer, das hatten Sie mit Herrn Kaiser in diesem Positionspapier zu epileptologischen Studien so formuliert - will man regelhaft eine 12-monatige Nachbeobachtung. Und ich sehe jetzt auch irgendwie nicht so das große Problem darin, dass diese Patienten im Rahmen der Studie, ohne jetzt in irgendeiner Weise schon zensiert und als Misserfolg gezählt zu werden, da einen Therapiewechsel erhalten, denn sie hatten ja eingangs gesagt, dass die Erfolgchance, dass da mit einem

zusätzlichen dritten, vierten Medikament doch eine Anfallsreduktion erreicht wird, sehr gering ist. 5 Prozent Erfolgschance habe ich mir da notiert. Da würde man dann jetzt auch nicht groß Sorge haben müssen, dass durch das deutlich häufigere Einsetzen von weiteren Medikamenten ein Therapieeffekt quasi maskiert wird, weil wir in dem einen Arm sehr viel tVNS-Effekt haben und in dem anderen Arm aber diesen Effekt durch zusätzliche Medikamentengaben wieder in irgendeiner Weise auffangen oder auflösen, sodass am Ende die Studie dann keinen signifikanten Unterschied mehr zeigt. Das ist ja eigentlich das Risiko, und ich glaube, dieses Risiko existiert nicht. Insofern erscheint es mir weiterhin sinnvoller, dass man eben im Rahmen einer freien Medikamententherapie dann aber Zwölf-Monats-Daten erhebt.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank. Guter Punkt. - Herr Hamer.

**Herr Hamer (DGfE):** Ja, ich kann Ihre Argumentation nachvollziehen, wenn wir über gleiche Interventionsarten reden, also Medikamente gegen Medikamente. Ich hätte weiterhin Bedenken, eine apparative Intervention mit best medical treatment, was reine Tabletten angeht, miteinander zu vergleichen. Da habe ich weiterhin Bedenken, dass wir Birnen mit Äpfeln vergleichen und wenig über vergleichbare Placeboeffekte usw. sagen können. Deswegen halte ich weiterhin eine apparative Intervention als Vergleichsstudie im Sinne einer Sham-Stimulation für die bessere Vergleichsgruppe als best medical treatment.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Okay, aber wir würden ja sagen: Trotzdem best medical treatment unten drunter und dann der Sham-Vergleich. Das ist ja unsere Idee.

**Herr Hamer (DGfE):** In beiden Gruppen.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Ja!

**Herr Hamer (DGfE):** Also in der Verum-Gruppe best medical treatment und in der (akustisch unverständlich).

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Ja. Weil wir denken, es ist eher eine Add-on-Therapie.

**Herr Hamer (DGfE):** Also Sie sagen, Sie wollen die Therapie gar nicht gleichhalten, sozusagen.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Das ist die Idee des pragmatischen Designs und deswegen jetzt auch noch einmal das Argument vom IQWiG, dass es sagt: Wenn der Effekt einer veränderten medikamentösen Therapie, wie Sie ja zu recht gesagt haben oder das IQWiG zu recht wiederholt hat, gar nicht so riesig ist, hätten wir jetzt gar kein Problem.

**Herr Hamer (DGfE):** Also dass wir in beiden Gruppen freie medikamentöse Therapie erlauben.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Ja, also „freie“ klingt jetzt ein bisschen übertrieben. Aber sozusagen die Möglichkeit, diese - -

**Herr Hamer (DGfE):** Maskieren Sie da nicht doch einen Teil des Effektes? Denn da, wo es nicht wirkt - in beiden Gruppen -, wird verändert werden, und mit 5 Prozent Chance - das ist relevant - 500 Anfallsfreiheit und - sagen wir mal - 20 - 30 Prozent zumindest Honeymoon-Effekt überdauernde -: dass Sie da einen Effekt verwischen, gerade da, wo der Effekt sich zeigen würde. Das heißt da, wo es schlecht läuft, das wird wahrscheinlich in der Welle - - Nehmen wir an, tVNS wirkt, dann werden also in der Sham-Gruppe häufiger die Medikamente verändert als in der tVNS-Gruppe, und Sie haben eine mediane Anfallsreduktion oder irgend so etwas. Sie erschweren dadurch sozusagen, den reinen tVNS-Effekt zu sehen.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Nun sind wir immer konservativ unterwegs, aber Sie haben natürlich recht.

**Herr Hamer (DGfE):** Das ist ein Bedenken, ja.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Okay. - Ich mahne an die Uhr. Ich habe jetzt eine Wortmeldung von der KBV und dann von der PatV.

**KBV:** Das hat sich durch die gerade geführte Diskussion erledigt, danke.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** PatV, bitte.

**PatV:** Ja, ich bestätige das, was wir auch von Anfang an sagten: Es ist ja eine Add-on-Therapie zu einer Pharmakotherapie bei therapieresistenten Patienten. Diese Diskussion über Arzneimittel haben wir jetzt zur Genüge geführt, und - wie gesagt - da ist es eigentlich klar und auch ethisch wichtig, dass die Patienten natürlich in beiden Gruppen - deswegen ja randomisiert-placebokontrolliert - dann im Prinzip eine Therapieoptimierung bekommen müssen, um sie entsprechend zu versorgen. Aber ich glaube, da sind wir uns vielleicht auch einig, also das nehmen wir auf jeden Fall den als den entsprechenden Verweis.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Ich würde jetzt trotzdem sagen, dass das für uns eine sehr, sehr, sehr gute und sehr, sehr hilfreiche Diskussion war. Ich glaube, uns ist jetzt auch noch deutlicher geworden, was Ihr Ansatz und Ihre Bedenken sind, warum Sie das Time-To-Event-Design so favorisieren. Dafür möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

Jetzt also nur die Frage: Gibt es noch irgendetwas, was auf der Seele brennt, was Sie noch loswerden wollen? - Wir haben ja jetzt wieder einen ordentlichen Rucksack voller Argumente mitzunehmen.

Ich möchte mich im Namen des Unterausschusses und auch bei allen Mitgliedern des Unterausschusses herzlich für die ausgesprochen gute Diskussion bedanken. Vielen, vielen Dank, dass Sie von der Möglichkeit Gebrauch gemacht haben, uns hier mündlich - auch für Fragen - zur Verfügung zu stehen, abgesehen von Ihren schriftlichen Stellungnahmen. Vielen Dank und allen einen guten Tag!

Schluss der Anhörung: 12:53 Uhr

# Beschluss

## des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erprobungs- Richtlinie: Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie

Vom 21. März 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. März 2024 die folgende Erprobungs-Richtlinie beschlossen.

### I. Die Richtlinie wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der transkutanen Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie (Erprobungs-Richtlinie Transkutane Vagusnervstimulation)

#### **§ 1 Zielsetzung**

<sup>1</sup>Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der transkutanen Vagusnervstimulation (t-VNS) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, 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. <sup>2</sup>Die 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. <sup>3</sup>Die 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. <sup>4</sup>Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

#### **§ 2 Fragestellung**

<sup>1</sup>Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, die t-VNS als Add-on-Therapie zur bestehenden Pharmakotherapie gegenüber alleiniger Pharmakotherapie zu einer relevanten Veränderung des Anfallsgeschehens führt. <sup>2</sup>Es handelt sich um eine Überlegenheitsfragestellung.

### **§ 3 Population**

<sup>1</sup>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten

- mit pharmakoresistenter Epilepsie,
- die im Durchschnitt mindestens drei Anfälle pro Monat erleiden,
- die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen.

<sup>2</sup>Die 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)<sup>1</sup>Die Prüfindervention ist die t-VNS. <sup>2</sup>Dafür wird durch die Patientinnen und Patienten eine Elektrode am Ohr platziert, mit welcher der aurikuläre Ast des Vagusnervs transkutan stimuliert wird. <sup>3</sup>Die t-VNS wird als Add-on-Therapie zusätzlich zur bestehenden Pharmakotherapie durchgeführt.

(2)<sup>1</sup>Als Vergleichsintervention soll eine Scheinbehandlung vorgesehen werden. <sup>2</sup>Dafür kann durch die Patientinnen und Patienten eine Elektrode am Ohr platziert werden, mit welcher der aurikuläre Ast des Vagusnervs nicht oder nicht ausreichend stimuliert wird. <sup>3</sup>Die Scheinbehandlung soll als Add-on-Therapie zusätzlich zur bestehenden Pharmakotherapie durchgeführt werden.

(3)<sup>1</sup>Sofern aus medizinischer Sicht notwendig, kann die bestehende medikamentöse Therapie in beiden Studienarmen individuell angepasst werden. <sup>2</sup>Änderungen in der medikamentösen Therapie sind zu dokumentieren.

### **§ 5 Endpunkte**

(1)<sup>1</sup>Als primärer Endpunkt soll das Ausmaß der Beeinflussung der epileptischen Anfälle durch die zusätzliche t-VNS 52 Wochen nach Behandlungsbeginn ermittelt werden. <sup>2</sup>Dies soll operationalisiert werden als Anteil von Patientinnen und Patienten, die eine bestimmte prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit erreichen. <sup>3</sup>Dabei ist die Höhe der prozentualen Reduktion von der UWI so festzulegen, dass auf eine patientenrelevante Beeinflussung der Morbidität geschlossen werden kann. <sup>4</sup>Die Festlegung der Höhe der Reduktion ist gegenüber dem G-BA zu begründen.

(2)<sup>1</sup>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:

- Anfallshäufigkeit,
- Anfallsfreiheit,
- Retention (im Sinne der Zeit unter Therapie; die konkrete Operationalisierung des Endpunkts obliegt der UWI und ist gegenüber dem G-BA zu begründen),
- Anfallsschwere,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- Auftreten behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse,

- Mortalität, SUDEP (Sudden unexpected death in epilepsy),
- Bewältigung von Alltagsaktivitäten,
- Morbidität, zum Beispiel Depression.

<sup>2</sup>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)<sup>1</sup>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. <sup>2</sup>Die Studie soll doppelblind und multizentrisch durchgeführt werden.

(2) Zusätzlich zu den Patientinnen und Patienten sollen die Personen, die die Endpunkte erheben und die Personen, die die Endpunkte auswerten, gegen die Intervention verblindet sein.

(3)<sup>1</sup>Der Beobachtungszeitraum ist so zu bestimmen, dass die Gewinnung hinreichender Informationen zu Langzeiteffekten der Intervention sichergestellt ist und soll mindestens 52 Wochen umfassen. <sup>2</sup>Eine Datenerhebung zum Zeitpunkt 20 Wochen nach Beginn der Beobachtung ist ebenfalls vorzusehen.

(4) Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer und diagnostischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollen dokumentiert werden.

## **§ 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 unabhängige wissenschaftliche Institution ist diese – unabhängig davon, ob die Erprobung durch den G-BA oder Hersteller oder Unternehmen durchgeführt wird – insbesondere zu verpflichten,

- a) ein Studienprotokoll zu erstellen und dieses sowie gegebenenfalls die Amendments unverzüglich nach Fertigstellung an den G-BA zur weitergehenden Information zu übersenden,
- b) die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der 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)<sup>1</sup>Wird die Studie vom G-BA durchgeführt, ist die unabhängige wissenschaftliche Institution in diesem Fall zu verpflichten, an den G-BA zu festgelegten Meilensteinen Bericht zu erstatten. <sup>2</sup>Außerdem ist die unabhängige wissenschaftliche Institution in Ergänzung der Verpflichtung nach Absatz 1 Buchstabe j zu beauftragen, dass sie die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts durch den G-BA zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht und dem G-BA das Recht einräumt, im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse den Studienbericht zu veröffentlichen. <sup>3</sup>Die UWI 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)<sup>1</sup>Wird die Studie durch Medizinproduktehersteller oder Unternehmen durchgeführt, sind diese verpflichtet, die Anforderungen dieser Richtlinie an die Durchführung und Auswertung der Erprobung zu beachten. <sup>2</sup>Um sicherzustellen, dass eine durchgeführte Studie den Anforderungen dieser Richtlinie entspricht und geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, haben die durchführenden Medizinproduktehersteller und Unternehmen dem G-BA das Studienkonzept zur Prüfung vorzulegen und zu erklären, dass der Vertrag mit der unabhängigen wissenschaftlichen Institution den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist. <sup>3</sup>Bei 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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. März 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
die Erprobungs-Richtlinie:

Erprobungs-Richtlinie

Vom 21. März 2024

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Hintergrund.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>Zu § 1 Zielsetzung .....</b>	<b>3</b>
<b>2.3</b>	<b>Zu § 2 Fragestellung.....</b>	<b>4</b>
<b>2.4</b>	<b>Zu § 3 Population .....</b>	<b>4</b>
<b>2.5</b>	<b>Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention.....</b>	<b>5</b>
<b>2.6</b>	<b>Zu § 5 Endpunkte.....</b>	<b>6</b>
<b>2.7</b>	<b>Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum.....</b>	<b>7</b>
<b>2.8</b>	<b>Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung.....</b>	<b>8</b>
<b>2.9</b>	<b>Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung.....</b>	<b>8</b>
<b>2.10</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen .....</b>	<b>11</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>11</b>
<b>4.</b>	<b>Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 Verfo..</b>	<b>12</b>
<b>5.</b>	<b>Verfahrensablauf.....</b>	<b>13</b>
<b>6.</b>	<b>Fazit.....</b>	<b>13</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

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

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

### **2.1 Hintergrund**

Der G-BA hat am 7. Juli 2016 den Antrag auf Erprobung der transkutanen Vagusnervstimulation (t-VNS) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, positiv beschieden. Danach weist die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative im Vergleich zu alleiniger Pharmakotherapie auf.

Gleichzeitig hat der G-BA festgestellt, dass auf Basis der mit dem Antrag eingereichten Unterlagen eine Erprobungsstudie konzipiert werden kann, die eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 17. August 2017 beschlossen, das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der t-VNS zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, einzuleiten. Zuvor und erneut vor Beschluss der Richtlinie zur Erprobung hatte sich der G-BA versichert, dass zu dem jeweiligen Zeitpunkt keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien vorlagen, die grundsätzlich geeignet wären, derzeit oder in naher Zukunft einen Nachweis des Nutzens dieser Methode zu liefern. In den Jahren 2018 bis 2020 ruhten die Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie aufgrund einer unklaren Versorgung mit dem Medizinprodukt, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode maßgeblich beruht.

Der zu Grunde liegende Erprobungsantrag von März 2016, aktualisiert im April 2016, bezieht sich auf eine transkutane Stimulation des Vagusnervs mithilfe einer Stimulationseinheit nebst Ohrelektrode. Es ergibt sich eine Indikation bei Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind

oder diesen ablehnen. Der G-BA konnte das Potenzial der Methode in diesem Sinne feststellen.

Für die Bewertung des Potenzials lagen drei randomisiert kontrollierte Studien (RCT) vor. In den RCTs von Aihua 2014<sup>1</sup> und von Rong 2014<sup>2</sup> zeigten sich signifikante Effekte für den Endpunkt Anfallshäufigkeit, die Studien sind allerdings aufgrund methodischer Einschränkungen (bspw. einer nur 8-wöchigen Beobachtungszeit) für sich genommen nicht ausreichend, um den Nutzen der Methode zu belegen. Allerdings konnte auf Basis dieser Studien festgestellt werden, dass die t-VNS zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative im Vergleich zu alleiniger Pharmakotherapie bietet. Das dritte RCT von Bauer 2015<sup>3</sup> zeigt für den Endpunkt Anfallshäufigkeit zwar keine statistisch signifikanten Ergebnisse, in dieser Studie wurde allerdings, wie auch in Aihua 2014 und Rong 2014b, eine numerische Reduktion der Anfallshäufigkeit durch die t-VNS berichtet.

Die Erprobungsstudie soll unter anderem die Frage klären, ob die t-VNS als Add-on-Therapie zur bestehenden Pharmakotherapie zu einer relevanten Veränderung des Anfallsgeschehens führt.

## 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 soll, die in § 2 konkretisierte Fragestellung beantworten zu können. Damit wird dem G-BA eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Mit Satz 2 wird vorgeschrieben, dass eine unabhängige wissenschaftliche Institution mit der Planung, Durchführung und Auswertung einer Studie beauftragt werden soll, die den Vorgaben dieser Erprobungs-Richtlinie entspricht.

Die unabhängige wissenschaftliche Institution wird mit Satz 3 verpflichtet, aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach § 1 Satz 1 erreicht werden kann.

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

---

**1 Aihua, Lu, Liping, Xiuru, Hua and Yuping.** A controlled trial of transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014;39:105-110.

**2 Rong, Liu, Zhang, Wang, He, Yang, et al.** Transcutaneous vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a randomized controlled trial. *Clin Sci (Lond)* 2014.

**3 Bauer, Baier, Baumgartner, Bohlmann, Fauser, Graf, et al.** Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tvNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (cMPsE02). [eingereichtes Manuskript] 2015.

VerfO neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution.

### **2.3 Zu § 2 Fragestellung**

Mit der hier definierten Fragestellung adressiert der G-BA die am 7. Juli 2016 im Rahmen der Potenzialbescheidung festgestellte Erkenntnislücke. Die potenzialbegründenden Studien ließen erkennen, dass bei Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, die t-VNS als Add-on-Therapie zur bestehenden Pharmakotherapie gegenüber alleiniger Pharmakotherapie im Hinblick auf eine relevante Veränderung des Anfallsgeschehens hinreichendes Potenzial für eine Erprobung gemäß § 137e SGB V bietet. Die Begründungen zu den einzelnen Komponenten der Fragestellung (Population, Intervention, Vergleichsintervention, Endpunkt) sind in den nachfolgenden Kapiteln abgebildet.

### **2.4 Zu § 3 Population**

Die Studienpopulation baut auf der im Erprobungsantrag durch die Antragstellerin definierten Patientenpopulation auf.

In dieser Erprobungs-Richtlinie werden Patientinnen und Patienten mit einer pharmakoresistenten Epilepsie adressiert. Pharmakoresistenz liegt gemäß der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)<sup>4</sup> dann vor, wenn nach adäquaten Behandlungsversuchen mit zwei vertragenen, geeigneten und angemessen angewendeten Antiepileptika, entweder als Monotherapie oder in Kombination, für mindestens 12 Monate keine anhaltende Anfallsfreiheit erreicht wurde. Auch wenn das Behandlungsziel der Anfallsfreiheit nicht erreicht wurde, wird gemäß Leitlinie die medikamentöse Therapie von den Patientinnen und Patienten weiter eingenommen.

Als Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie werden im Durchschnitt mindestens drei Anfälle pro Monat angesehen um die Auswertbarkeit der Beeinflussung des Anfallsgeschehens zu gewährleisten. Ein epileptischer Anfall ist gemäß der o.g. S2k-Leitlinie ein vorübergehendes Auftreten von objektiven und/oder subjektiven Zeichen als klinischer Ausdruck einer exzessiven oder synchronisierten neuronalen Hirnaktivität. In Abhängigkeit vom Ort und der Ausprägung der Anfälle variiert die Phänomenologie der Symptomatik erheblich.

Alle Teilnehmenden müssen zudem für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sein oder diesen ablehnen. Unter den Begriff des epilepsiechirurgischen Eingriffs fallen alle operativen Verfahren mit prinzipiell kurativer Zielsetzung.

---

<sup>4</sup> **Holtkamp M\*, May TW\*** (\*geteilte Erstautorenschaft), et al., Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter, S2k-Leitlinie, 2023; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 04.12.2023)

Bei der Studienplanung können weitere Ein- oder Ausschlusskriterien durch die UWI festgelegt werden. Dabei ist besonderer Wert darauf zu legen, dass die Population der Studie die in der Gebrauchsanweisung aufgeführte Zielpopulation weitgehend abdeckt..

## **2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention**

### **Zu Absatz 1**

Die Intervention ist die t-VNS. Dabei kommt ein Medizinprodukt zum Einsatz, welches aus einer Ohrelektrode und einem Stimulationsgerät besteht. Für das für die Prüfintervention eingesetzte Medizinprodukt muss eine Verkehrsfähigkeit vorliegen und die Studienpopulation von der Zweckbestimmung umfasst sein. Zur Durchführung der t-VNS wird durch die Patientinnen und Patienten die Elektrode am Ohr platziert, um so den aurikulären Ast des Vagusnervs transkutan zu stimulieren. Die t-VNS kann durch die Patientin oder den Patienten selbstständig und während der normalen Tätigkeit im Alltag angewendet werden. Stimulationsort, -intensität, und -frequenz richten sich nach der Gebrauchsanweisung des Medizinprodukts. Die t-VNS wird als Add-on-Therapie zusätzlich zu der bestehenden patientenindividuellen medikamentösen Therapie durchgeführt. Dies ist sinnvoll, da auch bei einer pharmakoresistenten Epilepsie von einer antiepileptischen Wirkung der verabreichten Arzneimittel auszugehen ist.

### **Zu Absatz 2**

In der Kontrollgruppe soll eine Scheinbehandlung zusätzlich zur Pharmakotherapie erfolgen, um einen Effekt der t-VNS gegenüber einer alleinigen Pharmakotherapie erfassen zu können. Die Scheinbehandlung ist von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution so festzulegen, dass eine Verblindung der Patientinnen und Patienten gewährleistet ist und gleichzeitig ein über den Placeboeffekt hinausgehender klinischer Effekt der Scheinbehandlung ausgeschlossen werden kann. Dazu sollen die Patientinnen und Patienten eine Ohrelektrode tragen, die den aurikulären Ast des Nervus Vagus nicht oder nicht ausreichend stimuliert. Als mögliche Optionen für die Scheinbehandlung kommen beispielsweise ein elektrischer Reiz mit subtherapeutischer Intensität oder falschem Stimulationsort in Betracht.

Zu Absatz 3: Ryvlin et al. (2011) zeigten in einer systematischen Übersichtsarbeit, dass in Placebo-kontrollierten Studien bei Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie eine erhöhte Gefahr für plötzliche Todesfälle (SUDEP) in der Placebogruppe besteht<sup>5</sup>. Das erhöhte Risiko für plötzliche Todesfälle wird auf ausbleibende Anpassungen in der Pharmakotherapie in den Placebogruppen zurückgeführt. Daher stellt Absatz 3 klar, dass in beiden Studienarmen und somit bei allen Teilnehmenden der Studie individuelle Anpassungen der Pharmakotherapie u.a. zur Erreichung einer bestmöglichen Anfallskontrolle oder beim Auftreten von nicht tolerablen unerwünschten Ereignissen jederzeit möglich sind. Denn auch bei pharmakoresistenter Epilepsie stehen weiterhin alternative antiepileptische Arzneimittel zur Verfügung und im Sinne des Patientenschutzes werden den Studienteilnehmenden klinisch vertretbare Behandlungsoptionen nicht verwehrt. Änderungen in der Pharmakotherapie sind zu dokumentieren, da jede Therapieänderung auch einen unmittelbaren Einfluss auf das Ergebnis der Studie haben kann (s. Kapitel 2.4).

---

<sup>5</sup> Ryvlin, Cucherat and Rheims. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol* 2011;10(11):961-968.

## 2.6 Zu § 5 Endpunkte

Die pharmakoresistente Epilepsie ist durch das Auftreten von weiteren epileptischen Anfällen trotz Behandlung mit Antiepileptika gekennzeichnet.

Bei der oben definierten Studienpopulation wurde trotz der erhaltenen medikamentösen Therapie das Behandlungsziel einer relevanten Beeinflussung des Anfallsgeschehens nicht erreicht. Eine nun zusätzliche Behandlung mittels t-VNS erfolgt mit der Erwartung, dieses Ziel zu erreichen.

Als primärer Endpunkt soll deshalb das Anfallsgeschehen beurteilt werden. Zur Auswertung des primären Endpunkts soll eine Responderanalyse durchgeführt werden. Dabei soll die Response über eine prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit definiert werden. Gemäß Satz 3 soll die prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution so festgelegt werden, dass auf eine patientenrelevante Beeinflussung der Morbidität geschlossen werden kann. Im Rahmen erfolgter früher Nutzenbewertungen von Orphan Drugs durch den G-BA wurde eine Reduktion der Anfallshäufigkeit als patientenrelevant erachtet, wobei Ergebnisse aus Responderanalysen mit den Responseschwellen einer im Vergleich zu Baseline um  $\geq 25\%$ ,  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  oder  $100\%$  reduzierten Anfallshäufigkeit berücksichtigt wurden. Die Definition einer Anfallsreduktion von  $\geq 50\%$  ist nach publizierten Empfehlungen (EMA 2010) bei der Durchführung klinischer Studien im Add-On Design zu Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsieerkrankungen sinnvoll. Durch eine Begründung der Operationalisierung gegenüber dem G-BA wird sichergestellt, dass eine nachvollziehbare und sachgerechte Operationalisierung des primären Endpunkts erfolgt.

Bei der prozentualen Reduktion der Anfallshäufigkeit als Responsekriterium ist zu beachten, dass es bei Wechsel der medikamentösen Therapie zu einem sogenannten Honeymoon-Effekt kommen kann, bei dem es aufgrund des neuen Therapeutikums kurzzeitig zu einer Verbesserung des Anfallsgeschehens kommt, die aber wieder nachlässt. Dies stellt einen relevanten möglichen Confounder bei der Auswertung der Anfallsreduktion mit Blick auf den tatsächlichen Effekt der zusätzlichen t-VNS dar.

Es ist davon auszugehen, dass die Wirkung der t-VNS in der Regel erst nach einigen Wochen bis Monaten eintritt. Die Beobachtungsdauer soll daher mindestens 52 Wochen betragen, um auch die Einschätzung von Langzeiteffekten der Intervention zu ermöglichen. Aus diesem Grund erachtet der G-BA einen Beobachtungszeitraum von 52 Wochen bis zur Erhebung des primären Endpunkts als angemessen. Zur Beurteilung der Sicherheit soll die Verblindung ebenfalls für diesen Zeitraum aufrechterhalten werden.

Die konkrete Operationalisierung des primären Endpunktes soll von der UWI auf Basis aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse und biometrischer Expertise vorgenommen werden. Durch eine Begründung der Operationalisierung gegenüber dem G-BA wird sichergestellt, dass eine nachvollziehbare und sachgerechte Operationalisierung des primären Endpunkts erfolgt.

Die gewählten sekundären Endpunkte ergänzen den primären Endpunkt durch weitere patientenrelevante Endpunkte zur Wirksamkeit.

Bei der Retention stellt jede **relevante** medikamentöse Behandlungsänderung aufgrund einer Verschlechterung des Anfallsgeschehens sowie Nebenwirkungen der tVNS, die zu deren Abbruch führen, ein Therapieversagen der t-VNS als Add-on Therapie dar. Dabei ist seitens der UWI zu definieren, ab welchem „Charakter“ (Häufigkeit, Schwere, Anfallsart) weiterhin auftretender epileptischer Anfälle bzw. ab welchem Ausmaß an notwendigen Anpassungen der begleitenden medikamentösen Therapie von einer relevanten Therapieänderung auszugehen und ein Therapieversagen der t-VNS zu postulieren ist. Dabei sollte nicht jedes in der Standardversorgung therapierefraktärer Patientinnen und Patienten notwendige Auf- oder Abtitrieren der Medikation bereits als relevante Therapieänderung eingestuft werden. Vielmehr soll die Schwelle, ab der das Therapieversagen festgestellt wird, so festgelegt werden, dass aufgrund einer relevanten Verschlechterung des Anfallsgeschehens eine Anpassung der medikamentösen Therapie notwendig wird.

Die Auswertung unerwünschter Ereignisse, bei denen ein Zusammenhang mit der gegenständlichen Behandlungsmethode nicht ausgeschlossen werden kann, wird für die Bewertung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses herangezogen. Für eine unabhängige Beurteilung der Ereignisse kann von der UWI die Einsetzung eines Event-Komitees vorgesehen werden.

Grundsätzlich sind, wo immer möglich, 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. Dieses betrifft insbesondere die Erfassung der Anfallshäufigkeit, die unter Verwendung einheitlicher Ermittlungskriterien evaluiert werden sollte. Zur Sicherstellung einer einheitlichen Erfassung der Anfallshäufigkeit und als Basis für die Bewertung der Ausgangssituation könnte zudem eine mehrwöchige Baseline-Periode vor Durchführung der Intervention erforderlich sein. Die Dauer dieser Periode wäre von der UWI festzulegen.

## **2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum**

### **Zu Absatz 1**

In Satz 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.

In Satz 2 wird festgelegt, dass die Studie doppelblind und multizentrisch durchgeführt werden soll. Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei monozentrischen Studien. Das liegt vornehmlich daran, dass der Einfluss lokaler Besonderheiten auf das Ergebnis reduziert wird. Zudem können schneller höhere Patientenzahlen rekrutiert werden.

### **Zu Absatz 2**

Die Studie ist mit angemessenen Maßnahmen zur Verblindung zu konzipieren und durchzuführen. Eine Scheinbehandlung gewährleistet sowohl die Verblindung der Patientinnen und Patienten als auch des studierendurchführenden medizinischen Personals. Die Personen, die die Endpunkte erheben, sollen nicht über die Gruppenzugehörigkeit informiert sein. Auch bei denjenigen Personen, die die Endpunkte auswerten, soll eine vollständige Verblindung gewährleistet werden, um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses, die

aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit entstehen können, zu vermeiden. Die Verblindung soll bis zum Ende der Studie aufrechterhalten werden.

### **Zu Absatz 3**

Dieser Absatz regelt, dass eine ausreichend lange Beobachtungszeit für die Studie eingeplant werden soll, um Informationen zu Langzeiteffekten der Intervention zu erhalten. Zu diesem Zweck erachtet der G-BA einen Beobachtungszeitraum von mindestens 52 Wochen als angemessen. Dieser orientiert sich an vergleichbaren Studien, die Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie zu ähnlichen Fragestellungen untersucht haben und den dort beobachteten Ereignisraten (Aihua 2014, Bauer 2015 und Rong 2014b). Eine anschließende Weiterbeobachtung kann vorgesehen werden.

Für die Intervention liegen bereits Daten zum Auswertungszeitpunkt nach 20 Wochen vor.<sup>1,2,3</sup> Für eine metaanalytische Auswertung in einer späteren Nutzenbewertung ist daher auch für die Erprobungsstudie neben der Auswertung zum Zeitpunkt 52 Wochen nach Beobachtungsbeginn auch eine Auswertung zum Zeitpunkt 20 Wochen nach Beobachtungsbeginn vorzusehen.

### **Zu Absatz 4**

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 und diagnostischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte dokumentiert werden.

## **2.8 Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung 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.

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

### **Zu Absatz 1**

Absatz 1 beschreibt die notwendigen Inhalte des Auftrags an die unabhängige wissenschaftliche Institution. Die in Absatz 1 aufgeführten Auftragsinhalte gelten sowohl für die durch Hersteller oder Unternehmen als auch durch den Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragte wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung. Nur bei Vorliegen eines den Anforderungen dieses Absatzes genügenden Vertrages mit der unabhängigen

wissenschaftlichen Institution ist die Erprobung als konform mit der Erprobungs-Richtlinie anzusehen und kann damit als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert werden.

Nach Buchstabe a) soll die Übersendung des Studienprotokolls und der Amendments die rasche Abklärung von Zweifelsfragen ermöglichen; eine Gesamtprüfung auf Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht von Amts wegen vorgenommen.

In Buchstabe b) wird die UWI verpflichtet, die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie gegenüber dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur weitergehenden Information mit Übersendung des Studienprotokolls darzulegen. Zeitgleich hat die UWI 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 Gemeinsame Bundesausschuss ist hierüber zu informieren. Zu den akkreditierten Registern zählen derzeit insbesondere das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) und das ClinicalTrials.gov; eine vollständige Übersicht findet sich auf der Homepage der WHO (<https://www.who.int/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 Gemeinsamen Bundesausschuss insbesondere bei Methodenbewertungen wichtig ist.

Nach Buchstabe e) ist vorgesehen, dass Abweichungen von den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie im Laufe der Erprobung durch die unabhängige wissenschaftliche Institution dem Gemeinsamen Bundesausschuss 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 Gemeinsamen Bundesausschuss ohne schuldhaftes Zögern zu übermitteln. Es wird zwingend vorgegeben, dass dieser entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist.

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

Synopse im Sinne des Buchstaben j) meint eine der ICH-E3-Leitlinie Annex I entsprechende Übersicht zu den wesentlichen Eckdaten und Ergebnissen der Studie. Durch die in Buchstabe j) vorgesehene Regelung sichert der Gemeinsame Bundesausschuss die Verwertbarkeit der Erprobungsstudie, weil die Qualität der Studie sowie Einzelfragen unter Umständen nur mit den angeforderten Daten oder deren spezifischer Auswertung geprüft werden können. Der

Gemeinsame Bundesausschuss geht davon aus, dass die Studienergebnisse zeitnah nach der Übermittlung des Studienberichts an den Gemeinsamen Bundesausschuss zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift eingereicht werden.

Da die t-VNS in unterschiedlichen Durchführungsvarianten mit Einfluss auf Behandlungsergebnisse erfolgen kann, wurde zur besseren Reproduzierbarkeit und Nachvollziehbarkeit von Studienergebnissen ein wissenschaftlicher Berichtsstandard für Studien zur t-VNS entwickelt<sup>6</sup>. Aus Sicht des G-BA wäre eine Berücksichtigung dieses Berichtsstandards bei der Studiendurchführung wünschenswert.

### **Zu Absatz 2**

Absatz 2 legt erweiterte Verpflichtungen für die unabhängige wissenschaftliche Institution fest, die gelten, wenn die Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution durch den G-BA erfolgt:

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

### **Zu Absatz 3**

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

Die Regelungen sehen vor, dass Medizinproduktehersteller und Unternehmen gehalten sind, in Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss sicherzustellen, dass die Vorgaben nach § 137e Absatz 2 Satz 2 SGB V beachtet werden. Dem Gemeinsamen Bundesausschuss ist daher nach Absatz 3 Satz 2 das Studienkonzept und eine Erklärung, dass der Vertrag mit der unabhängigen wissenschaftlichen Institution den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist, vor Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution in deutscher Sprache vorzulegen. Damit erfolgt nicht erst nach Studienabschluss eine Prüfung der Konformität von Inhalt der Erprobungs-Richtlinie und Studiendurchführung und die Finanzierung im Leistungsanteil von der GKV wird bestätigt. Der Gemeinsame Bundesausschuss bescheinigt nach positivem Prüfergebnis die Konformität. Weisen die vorgelegten Unterlagen hingegen

---

<sup>6</sup> Farmer, Strzelczyk, Finisguerra, Gourine, Gharabaghi, Hasan, et al. International Consensus Based Review and Recommendations for Minimum Reporting Standards in Research on Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (Version 2020). Front Hum Neurosci 2020;14:568051.

noch Defizite auf, weil die Studie ausweislich der vorgelegten Unterlagen den Anforderungen der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V nicht entspricht oder nicht geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, wird dies dem vorliegenden Unternehmen oder Hersteller mitgeteilt, das beziehungsweise der daraufhin die verbesserten Unterlagen erneut zur Prüfung einreichen kann.

## **2.10 Würdigung der Stellungnahmen**

Auf Grundlage der Stellungnahmen wird der Beschlussentwurf folgendermaßen angepasst:

In § 3 wird der 2. Spiegelstrich gestrichen.

In § 4 wird der Absatz 2 wie folgt gefasst: „Als Vergleichsintervention soll eine Scheinbehandlung vorgesehen werden. Dafür kann durch die Patientinnen und Patienten eine Elektrode am Ohr platziert werden, mit welcher der aurikuläre Ast des Vagusnervs nicht oder nicht ausreichend stimuliert wird. Die Scheinbehandlung soll als Add-on-Therapie zusätzlich zur bestehenden Pharmakotherapie durchgeführt werden.“

In § 4 wird der Absatz 3 ergänzt: „Sofern aus medizinischer Sicht notwendig, kann die bestehende medikamentöse Therapie in beiden Studienarmen individuell angepasst werden. Änderungen in der medikamentösen Therapie sind zu dokumentieren.“

In § 5 wird der Absatz 1 wie folgt gefasst: „Als primärer Endpunkt soll das Ausmaß der Beeinflussung der epileptischen Anfälle durch die zusätzliche t-VNS ermittelt werden. Dies soll operationalisiert werden als Anteil von Patientinnen und Patienten, die eine bestimmte prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit erreichen. Dabei ist die Höhe der prozentualen Reduktion von der UWI so festzulegen, dass auf eine patientenrelevante Beeinflussung der Morbidität geschlossen werden kann. Die Festlegung der Höhe der Reduktion ist gegenüber dem G-BA zu begründen.“

In § 5 Absatz 2 Satz 1 werden als sekundäre Endpunkte ergänzt:

- „ - Anfallsfreiheit,
- Retention (im Sinne der Zeit unter Therapie; die konkrete Operationalisierung des Endpunkts obliegt der UWI und ist gegenüber dem G-BA zu begründen),“

Nach „Mortalität“ wird „SUDEP (Sudden unexpected death in epilepsy)“ ergänzt.

## **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.

#### 4. Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 Verfo

Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung beruhen beispielhaft auf dem Vergleich der Reduktion der Anfallshäufigkeit als primärem Endpunkt der Studie. Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts maßgeblich. Diese wiederum hängt maßgeblich von der Operationalisierung des primären Endpunkts ab.

Für die Fallzahlschätzung werden folgende Parameter und Annahmen zugrunde gelegt:

- Statistisches Verfahren:  $\chi^2$ -Test
- Signifikanzniveau ( $\alpha$ ): Als Signifikanzniveau wird  $\alpha = 5\%$  zweiseitig festgelegt.
- Power ( $1-\beta$ ): 90 %

Auf der Basis der obigen Annahmen sowie der Erkenntnisse aus bereits vorliegenden Studien ergeben sich für die Erprobungsstudie die folgenden Parameter:

- Effektgröße: **25 Prozentpunkte** Differenz in der Rate der Patientinnen und Patienten mit mindestens 50 %-iger Reduktion der Anfallshäufigkeit
- Rate der Patientinnen und Patienten mit 50 %-iger Reduktion der Anfallshäufigkeit in der Interventionsgruppe: 40 %
- Rate der Patientinnen und Patienten mit 50 %-iger Reduktion der Anfallshäufigkeit in der Kontrollgruppe: **15 %**
- Benötigte Fallzahl: pro Gruppe 65 Patientinnen und Patienten, insgesamt **130 Patientinnen und Patienten**

Eine konkrete Fallzahlkalkulation kann erst im Rahmen der genauen Studienplanung durch die UWI erfolgen.

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 ( $\geq 500$ )	2.000 €	3.000 €	4.000 €

Entsprechend der o. g. Fallzahlschätzung handelt es sich um eine mittelgroße Studie ( $n = 100$  bis  $< 500$ ). Der studienbezogene Mehraufwand wird als normal bis hoch (hier etwa 5.500 bis 7.000€ je Studienteilnehmerin oder Studienteilnehmer) eingeschätzt. Damit ergäben sich Studienkosten in Höhe von ca. 715.000 bis 910.000€.

## 5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
17.08.2017	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
12.10.2017	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)
16.10.2017		Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger
22.04.2021	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der Stellungnahmeberechtigten und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
26.08.2021	UA MB	Anhörung
24.03.2022	UA MB	Würdigung der Stellungnahmen und Beschlussempfehlung für die Sitzung des Plenums am 21.04.2022
22.02.2024	UA MB	Abschließende Beratung des UA MB und Beschlussempfehlung
21.03.2024	Plenum	Beschluss

## 6. Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung der transkutanen Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie (Erprobungs-Richtlinie Transkutane Vagusnervstimulation).

Berlin, den 21. März 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

Glinkastraße 35  
10117 Berlin

Postanschrift:  
11055 Berlin

Tel. +49 30 18 441-4514

bearbeitet von:  
Dr. Josephine Tautz

Ausschließlich per Fax: 030 - 275838105

Leiterin des Referates 213  
"Gemeinsamer Bundesausschuss,  
Strukturierte Behandlungs-  
programme (DMP), Allgemeine  
medizinische Fragen in der GKV"

[213@bmg.bund.de](mailto:213@bmg.bund.de)

[www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)

Betreff: Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V  
vom 21. März 2024

Bezug: Beschluss über die Erprobungs-Richtlinie: Transkutane  
Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie  
Geschäftszeichen: 213 – 21432 – 114  
Berlin, 16.05.2024  
Seite 1 von 1

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 21. März 2024  
über die Erprobungs-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen  
im Auftrag

Dr. Josephine Tautz