

Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie



POTENZIALBEWERTUNG

Projekt: E16-03

Version: 1.0

Stand: 24.05.2016

IQWiG-Berichte – Nr. 1811

DOI: 10.60584/E16-03

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

13.04.2016

Interne Auftragsnummer:

E16-03

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/E16-03>

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie; Potenzialbewertung [online]. 2016 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/E16-03>.

Schlagwörter: Vagusnervstimulation, Epilepsie, Potenzialbewertung

Keywords: Vagus Nerve Stimulation, Epilepsy, Assessment of Potential

An der Potenzialbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Lisa Schell
- Konstanze Angelescu
- Charlotte Guddat
- Stefan Sauerland
- Guido Skipka
- Siw Waffenschmidt

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
Kurzfassung	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Bewertung der Antragsunterlagen	2
2.1 Fragestellung	2
2.1.1 Darlegung des Antragstellers	2
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	3
2.2 Bibliografische Literaturrecherche	6
2.2.1 Darlegung des Antragstellers	6
2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	6
2.3 Suche in Studienregistern	6
2.3.1 Darlegung des Antragstellers	6
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	6
2.4 Studienliste	6
2.4.1 Darlegung des Antragstellers	6
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	8
2.5 Bisherige Ergebnisse der Studien	11
2.5.1 Darlegung des Antragstellers	11
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	12
2.6 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials	14
2.7 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zum Potenzial der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien	14
2.7.1 Darlegung des Antragstellers	14
2.7.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	14
2.8 Weitere übergreifende Kommentare	16
3 Potenzialbewertung	17
4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie	19
4.1 Darlegung des Antragstellers	19
4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie	19

5	Erfolgsaussichten einer Erprobung	21
6	Literatur	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Fragestellungen der Potenzialbewertung	viii
Tabelle 2: Fragestellungen der Potenzialbewertung	5
Tabelle 3: Ergebnis der Potenzialbewertung.....	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AS	Antragsteller
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRT	Magnetresonanztomographie
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
t-VNS	transkutane Vagusnervstimulation
UE	unerwünschtes Ereignis
VNS	Vagusnervstimulation

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie gemäß § 137e SGB V beauftragt. Der Antrag wurde dem IQWiG am 13.04.2016 übermittelt.

Die transkutane Vagusnervstimulation (t-VNS) ist laut Antragsteller (AS) mit einer anti-krampfbildenden Wirkung verbunden und soll als Add-on-Therapie bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie eingesetzt werden, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff nicht infrage kommen oder diesen ablehnen.

Für die Potenzialbewertung ergaben sich 2 Fragestellungen, die separat betrachtet wurden:

Tabelle 1: Fragestellungen der Potenzialbewertung

Fragestellung	Population		Intervention	Vergleichsintervention
A	pharmakoresistente Epilepsiepatienten ≥ 6 Jahre, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen und	für die eine invasive VNS infrage kommt	t-VNS als Add-on zur Pharmakotherapie	invasive VNS als Add-on zur Pharmakotherapie
B		bei denen eine invasive VNS kontraindiziert ist oder die eine invasive VNS ablehnen		alleinige Pharmakotherapie

t-VNS: transkutane Vagusnervstimulation; VNS: Vagusnervstimulation

Fragestellung A

Es wurden keine Daten vorgelegt, die einen direkten oder einen indirekten Vergleich zwischen t-VNS und invasiver VNS ermöglichen. Die eingereichten Antragsunterlagen ließen daher nicht erkennen, inwiefern die t-VNS in der Gesamtabwägung von möglichem Nutzen und Schaden gegenüber der invasiven VNS einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne eines Potenzials hat bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, für die eine invasive VNS infrage kommt.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen für die transkutane Vagusnervstimulation gegenüber der Vergleichsmethode der invasiven VNS bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, für die eine invasive VNS infrage kommt, kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten.

Fragestellung B

Zur Bewertung der transkutanen VNS im Vergleich zur alleinigen Pharmakotherapie bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, bei denen eine invasive VNS kontraindiziert ist oder die eine invasive VNS ablehnen, lagen Ergebnisse aus 3 RCTs vor zu den Endpunkten Anfallshäufigkeit, Lebensqualität und UE. Die Gesamtschau der Studien deutet auf positive Effekte der t-VNS bezüglich des Endpunkts Anfallshäufigkeit hin, während die Ergebnisse

zum Endpunkt UE keinen höheren Schaden durch die Methode andeuten. Vorteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind nicht erkennbar.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen für die t-VNS im Vergleich zur alleinigen Pharmakotherapie bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, bei denen eine invasive VNS kontraindiziert ist oder die eine invasive VNS ablehnen, ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten, welches insbesondere auf den vorhandenen Erkenntnissen zum Endpunkt Anfallshäufigkeit beruht.

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

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie gemäß § 137e SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis des Antrags, der dem IQWiG am 13.04.2016 übermittelt wurde. Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

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

1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

2 Bewertung der Antragsunterlagen

2.1 Fragestellung

2.1.1 Darlegung des Antragstellers

Der Antrag bezieht sich auf eine transkutane Vagusnervstimulation (t-VNS) als nichtinvasive Alternative zur Vagusnervstimulation (VNS) mithilfe eines implantierten Vagusnervstimulators bei Epilepsiepatienten. Die Angaben des AS zur Fragestellung sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Indikation / Anwendungsgebiet

Laut AS ergibt sich eine t-VNS-Indikation bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff nicht infrage kommen oder diesen ablehnen. Mit Verweis auf die S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [2] bezeichnet er Patienten als pharmakoresistent, wenn sie nach adäquaten Behandlungsversuchen mit 2 vertragenen, geeigneten und angemessen angewendeten Antiepileptika, entweder als Monotherapie oder in Kombination, keine anhaltende Anfallsfreiheit erreicht haben. Der AS nimmt an, dass die t-VNS nur für Patienten akzeptabel ist, die im Durchschnitt mindestens einen Anfall pro Monat aufweisen. „Nicht geeignet“ ist die Behandlung nach Angaben des AS sowohl für Patienten, die jünger als 6 Jahre sind, als auch für „stark retardierte“ Patienten (Abschnitt II.4).

Intervention

Der AS benennt als Intervention die t-VNS, welche als Add-on-Therapie zusätzlich zur Pharmakotherapie eingesetzt werden soll (Abschnitte II.1 und II.4). Die t-VNS beschreibt der AS als Langzeittherapie (Abschnitt II.2). Mit der Intervention ist laut AS eine antikonvulsive Wirkung verbunden (Abschnitt II.1).

Bei der Anwendung nutzt man laut Darstellung des AS die Tatsache, dass die Ohrmuschel durch den aurikulären Ast des Vagusnervs innerviert ist, der transkutan gezielt elektrisch stimuliert werden kann. Das bei der t-VNS zu verwendende Medizinprodukt – ein Medizinprodukt der Klasse IIb – besteht aus einer Stimulationseinheit und einer Ohrelektrode (Abschnitte II.3 und III.1e). Die Stimulationseinheit erzeugt elektrische Impulse, welche über die mit der Stimulationseinheit verbundene Ohrelektrode transkutan abgegeben werden (Abschnitte II.1 und II.3a). Die Stimulationsintensität soll durch den Patienten so eingestellt werden, dass diese durch ein Kribbeln oder Pulsieren an der Ohrmuschel deutlich zu spüren ist, die Anwendung jedoch nicht als schmerzhaft oder unangenehm empfunden wird (Abschnitt II.3a). Die t-VNS kann durch den Patienten selbstständig und während seiner normalen Tätigkeit im Alltag angewendet werden (Abschnitt II.2). Die Dauer der Stimulation mit dem Gerät des AS sollte 4 Stunden pro Tag betragen (Abschnitt III.1e).

Darüber hinaus sind nach Angaben des AS für die Anwendung keine weiteren Medizinprodukte notwendig (Abschnitt II.3b).

Der AS gibt an, dass ihm ein vergleichbares Produkt mit CE-Kennzeichnung bekannt ist. Dieses werde jedoch zurzeit nicht für die Indikation Epilepsie vertrieben (Abschnitt III.1f).

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Der AS benennt als Vergleichsintervention und als bisherige Versorgung die invasive Vagusnervstimulation (VNS). Die invasive VNS benötigt laut AS eine chirurgische Implantation der Stimulationseinheit. Der Eingriff findet unter Vollnarkose im Bereich des Brustkorbs sowie am linken Ast des Vagusnervs im Hals statt (Abschnitte II.1 und II.2). Des Weiteren gibt der AS an, dass die invasive VNS als Langzeittherapie anzuwenden ist und bei einem Batteriewechsel ein erneuter operativer Eingriff nötig ist. Als weiteren Nachteil der invasiven VNS beschreibt der AS, dass Ganzkörper-MRT-Untersuchungen nach Implantation nicht mehr durchgeführt werden können (Abschnitt II.2).

Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen

Der AS benennt als zu erwartenden patientenrelevanten Nutzen der Intervention, dass die Wirkung der t-VNS mit der Wirkung der invasiven VNS vergleichbar sei, sich jedoch der operative Eingriff der invasiven VNS und die damit assoziierten Nebenwirkungen vermeiden ließen. Auch lasse sich anhand der hohen „Compliance-Werte“ ein Anwendernutzen zeigen (Abschnitt II.2).

Er nennt als patientenrelevante Endpunkte, die durch die Intervention beeinflusst werden können (Abschnitte IV.1.1c und IV.1.7):

- Vermeidung eines operativen Eingriffs,
- Anfallshäufigkeit,
- Lebensqualität,
- unerwünschte Ereignisse.

Zusätzlich gibt der AS an, dass die mit der t-VNS verbundenen Kosten geringer seien als die Kosten der invasiven VNS (Abschnitt IV.1.7).

Studiendauer

Laut AS sollen Studien mit einer Mindeststudiendauer von 12 Wochen berücksichtigt werden. Dies stellt er bei den Einschlusskriterien zur bibliografischen Recherche und der Studienregisterrecherche dar (Abschnitt IV.1.2).

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Indikation / Anwendungsgebiet

Der AS hat die relevante Patientenpopulation klar benannt. Diese Patientengruppe kann im Rahmen der Regelversorgung identifiziert werden.

Aus der Darstellung des AS im Antrag lässt sich anhand der Diagnosis Related Groups (DRG)-Statistik [3] und Daten des Uniklinikums Erlangen ableiten, dass die invasive VNS im Jahr 2014 deutschlandweit nur bei ca. 100 Fällen neu angewendet wurde, obwohl die grundsätzliche Indikation (pharmakoresistente Epilepsiepatienten ≥ 6 Jahre und ≥ 1 Anfall pro Monat, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind) bei deutlich mehr Patienten (ca. 50 000) vorliegt (Abschnitt II.4). Aus der relativ seltenen Implantation eines invasiven VNS-System lässt sich schließen, dass die große Mehrzahl dieser Patienten entweder eine Operation ablehnen – möglicherweise auch wegen des unsicheren Therapieerfolgs – oder aber eine Kontraindikation aufweisen und daher für die invasive VNS nicht infrage kommen.

Daher wird die vom AS beschriebene Patientenpopulation als 2 voneinander abzugrenzende Teilpopulationen aufgefasst:

- Patienten, für die eine invasive VNS infrage kommt und
- Patienten, für die eine invasive VNS nicht infrage kommt, entweder wegen bestehender Kontraindikationen oder weil sie eine invasive VNS ablehnen.

Intervention

Als Kernmerkmale der t-VNS werden die transkutane elektrische Stimulation des aurikulären Asts des Vagusnervs mittels Ohrelektrode und der Einsatz als Add-on-Therapie angesehen.

In einigen der im Antrag eingereichten Studien wurden statt des vom AS hergestellten Geräts Medizinprodukte anderer Hersteller eingesetzt, die sich beispielsweise in der verwendeten Frequenz (zum Beispiel 20 und 30 Hz), der Dauer der täglichen Anwendung und darin, ob sie an beiden Ohren oder nur am linken Ohr angewendet werden, unterscheiden. Da der AS diese Medizinprodukte nicht im Abschnitt III.1f als vergleichbare Produkte mit CE-Kennzeichnung aufgeführt hat, liegt der Schluss nahe, dass sie nicht CE-zertifiziert sind. Die verwendeten Medizinprodukte weisen jedoch dieselben Kernmerkmale auf und werden daher im Rahmen der Potenzialbewertung als zur selben Methode gehörig betrachtet.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Die Angaben des AS zur Vergleichsintervention und bisherigen Versorgung sind im Wesentlichen nachvollziehbar.

Die invasive VNS stellt jedoch nur für jene Teilpopulation der Patienten eine adäquate Vergleichsintervention dar, für die eine invasive VNS überhaupt infrage kommt (siehe Indikation). Für die Teilpopulation der Patienten, bei denen eine invasive VNS kontraindiziert ist oder die eine invasive VNS ablehnen, kommt als Vergleichsintervention die alleinige Pharmakotherapie in Betracht [4].

Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen

Ergänzend zu den vom AS benannten patientenrelevanten Endpunkten Vermeidung eines operativen Eingriffs, Anfallshäufigkeit, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse wurden weitere für die Fragestellung relevante Endpunkte identifiziert:

- Gesamtmortalität,
- Bewältigung von Alltagsaktivitäten und Arbeitsfähigkeit und
- Morbidität, insbesondere depressive Symptomatik.

Die vom AS genannten Behandlungskosten und „Compliance-Werte“ werden nicht als patientenrelevante Endpunkte betrachtet.

Studiendauer

Die Angaben des AS zur Mindeststudiendauer sind nachvollziehbar.

Zusammenfassung

Tabelle 2 zeigt die beiden Fragestellungen, die sich unter Berücksichtigung der Aufteilung der Patientenpopulation in 2 voneinander abgegrenzte Teilpopulationen und der sich dadurch ergebenden Vergleichsinterventionen ergeben.

Tabelle 2: Fragestellungen der Potenzialbewertung

Fragestellung	Population		Intervention	Vergleichsintervention
A	pharmakoresistente Epilepsiepatienten ≥ 6 Jahre, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen und	für die eine invasive VNS infrage kommt	t-VNS als Add-on zur Pharmakotherapie	invasive VNS als Add-on zur Pharmakotherapie
B	epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen und	bei denen eine invasive VNS kontraindiziert ist oder die eine invasive VNS ablehnen		alleinige Pharmakotherapie

t-VNS: transkutane Vagusnervstimulation; VNS: Vagusnervstimulation

Hierbei ist fraglich, inwiefern Fragestellung A in der klinischen Realität relevant ist. Im Vergleich zur Anzahl grundsätzlich infrage kommender Patienten wird die invasive VNS nur sehr selten eingesetzt (siehe Abschnitt 2.1.1). Angesichts der Invasivität und der bereits jetzt geringen Akzeptanz der invasiven VNS liegt es nahe, dass fast jeder Patient – wenn die t-VNS als wirksam belegt ist – zuerst diese Therapiealternative ausprobieren wird, bevor er sich einer invasiven VNS unterzieht. Selbst wenn die Wirksamkeit der t-VNS geringer als die der invasiven VNS ist, wird der Patient regelhaft diese nichtinvasive und reversible Variante der VNS zuerst probieren wollen. Eher selten könnte es Patienten geben, die aufgrund der (möglicherweise) besseren Wirksamkeit der invasiven VNS diese direkt bevorzugen werden.

2.2 Bibliografische Literaturrecherche

2.2.1 Darlegung des Antragstellers

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

2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Die Recherche ist grundsätzlich für beide Fragestellungen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses hinsichtlich Studien zur t-VNS sicherzustellen. Da keine direkt vergleichenden Studien für Fragestellung A vorlagen, hat der AS beschrieben, dass dann auch Studien allein zur t-VNS eingeschlossen werden sollen.

Für einen solchen Fall wäre zusätzlich zur Suche nach Studien allein zur t-VNS eine Recherche nach Studien zur invasiven VNS nötig gewesen, um Daten für einen indirekten Vergleich der Methoden (zum Beispiel über den Brückenkomparator Pharmakotherapie) zu identifizieren. Eine solche Recherche liegt jedoch nicht vor. Dies galt sowohl für die bibliografische als auch für die Studienregisterrecherche.

2.3 Suche in Studienregistern

2.3.1 Darlegung des Antragstellers

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

2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Die Suche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der AS hat die Strategie durch die gewählten Suchbegriffe im Suchfeld Intervention eingeschränkt. Durch diese Einschränkung werden beispielsweise die jeweiligen Registereinträge der vom Hersteller als relevant benannten Studien Rong 2014a und Rong 2014b (ChiCTR-TRC-10001023) sowie Bauer 2015 (DRKS00003689) nicht gefunden. Eine Suche in Studienregistern sollte eine ausreichende Variation an Suchbegriffen berücksichtigen [5].

Darüber hinaus fehlt auch hier für Fragestellung A eine Suche zur invasiven VNS für einen indirekten Vergleich (siehe Abschnitt 2.2.2).

2.4 Studienliste

2.4.1 Darlegung des Antragstellers

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

Studienpool

Die Studienliste des AS (Abschnitt IV.1.4) umfasst 6 abgeschlossene Studien, für die 6 Publikationen und 1 Studienbericht vorliegen. Zusätzlich nennt der AS 1 geplante Studie. Laufende oder abgebrochene Studien werden nicht genannt.

Der AS führt die folgenden abgeschlossenen Studien auf:

- He 2013 [6],
- Aihua 2014 [7],
- Rong 2014a [8],
- Rong 2014b [9],
- Stefan 2012 [10],
- Bauer 2015 [11,12].

Für die geplante Studie gibt er keine Bezeichnung an (ohne Angabe einer Quelle oder Studienregisternummer).

Studiencharakteristika

Abgeschlossene Studien

Die Studien **He 2013**, **Rong 2014a** und **Stefan 2012** charakterisiert der AS als einarmig. Im Folgenden werden lediglich die Angaben des AS zu denjenigen Studien berichtet, die von ihm als randomisiert beschrieben werden.

Die Studie **Aihua 2014** charakterisiert der AS als randomisiert und placebokontrolliert. Laut Darstellung im Antrag wurden 60 Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie eingeschlossen. Die Intervention „transkutane VNS“ wurde laut AS 3-mal täglich für 20 Minuten angewendet in einer Frequenz von 20 Hz. Angaben zur Art der Placebobehandlung macht der AS nicht. Durchgeführt wurde die Studie laut AS in China und die Studiendauer betrug 52 Wochen. Als erfasste Endpunkte nennt der AS Anfallsfrequenz und verschiedene Instrumente zur Messung von Ängsten, Depressivität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zur Erfassung der Schwere von Anfallssymptomen. Als erfasste unerwünschte Ereignisse nennt er Schwindel und Müdigkeit.

Zur Studie **Rong 2014b** gibt der AS an, dass nur das Abstract verfügbar sei. Der AS charakterisiert die Studie als randomisiert und placebokontrolliert. In die Studie wurden laut AS 144 Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie eingeschlossen. Die Intervention beschreibt der AS als „Stimulation des aurikulären Astes des Vagusnerves (...) 2 mal täglich für 24 Wochen“, macht jedoch keine Angaben zur täglichen Behandlungsdauer, zu Frequenz oder Stromstärke. Die Kontrollgruppe erhielt eine Behandlung „ohne Stimulation des Astes des Vagusnerves“. Erfasste Endpunkte waren nach Angaben des AS Anfallsfrequenz, Lebensqualität und „EEG“. Erfasste unerwünschte Ereignisse werden nicht genannt.

Zur Studie **Bauer 2015** schreibt der AS, dass es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Studie handele. Eingeschlossen wurden gemäß Darstellung im Antrag 76 Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die 20 Wochen lang mit „transkutaner VNS“ behandelt wurden. Die Intervention wurde dabei laut AS mit 25 Hz „bzw. 1 Hz“ täglich für 4 Stunden angewendet. Der AS stellt dar, dass die Studie in 10 Zentren in Deutschland und Österreich von 2012 bis 2014 durchgeführt wurde. Als erfasste Endpunkte nennt der AS Anfallsfrequenz, verschiedene Instrumente zur Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität, Depressivität und der Schwere von Anfallssymptomen sowie „Clinical Global Impression rating scales“. Die erfassten unerwünschten Ereignisse sind laut AS „Kopfschmerz, Nasopharyngitis, Ohrenschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Müdigkeit, Diarrhö, Rötung der Haut“.

Geplante Studien

Zur im Antrag gelisteten **geplanten Studie** beschreibt der AS, dass es sich um eine einarmige Studie handele und 100 Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie eingeschlossen werden sollen. Bei der eingesetzten Intervention handele es sich um „transkutane VNS“, die mit 25 Hz täglich für 4 Stunden angewendet werden solle. Der „Start“ der Studie sei im Sommer 2016.

Evidenzstufe / Ergebnissicherheit

Der AS ordnet die 3 Studien Aihua 2014, Rong 2014b und Bauer 2015 der Evidenzstufe Ib zu und attestiert diesen aufgrund des „gleichgerichteten Effekts der Ergebnisse“ eine hohe Ergebnissicherheit (Abschnitte IV.1.4 und IV.1.7).

Bei den 3 Studien He 2013, Rong 2014a und Stefan 2012 handelte es sich nach Angaben des AS um einarmige Studien der Evidenzstufe IV, denen er eine geringe Ergebnissicherheit zuschreibt (Abschnitte IV.1.4 und IV.1.7).

Zusammenfassend schreibt der AS in Abschnitt IV.1.7, dass die „gleichgerichteten“ Effekte der Studien eine „hohe Ergebnissicherheit“ nahelegten.

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Die Studienliste wird für die beiden Fragestellungen jeweils getrennt betrachtet.

Fragestellung A (Patienten, für die eine invasive VNS infrage kommt)

Die 6 vom AS herangezogenen Studien bilden den Vergleich t-VNS mit einer Sham-Behandlung (Aihua 2014, Rong 2014b) bzw. mit t-VNS in niedriger Frequenz ab (Bauer 2015) oder stellen als einarmige Studien nur Ergebnisse zur t-VNS dar (He 2013, Rong 2014a, Stefan 2012). Diese Studien allein können aufgrund der fehlenden Daten zur invasiven VNS keine Erkenntnisse zu der Frage liefern, inwiefern die Anwendung der t-VNS als gleichwertig bzgl. der Reduktion der Anfallshäufigkeit zur invasiven VNS zu betrachten ist.

Fragestellung B (Patienten, bei denen eine invasive VNS kontraindiziert ist oder die eine invasive VNS ablehnen)

Studienpool

Die Studien **Aihua 2014** [7], **Bauer 2015** [11] und **Rong 2014b** [9] – jeweils randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) – reichen aus, um das Potenzial der beantragten Methode für die Fragestellung B ausreichend sicher zu bewerten. Da die Studien **He 2013** [6], **Rong 2014a** [8] und **Stefan 2012** [10] – vom AS korrekt als einarmige Studien klassifiziert – keine Erkenntnisse zum Potenzial der Methode für die Fragestellung B liefern, die über diejenigen der 3 RCTs hinausgehen, werden sie im Folgenden nicht weiter beschrieben oder kommentiert.

Da es sich bei der **geplanten Studie** um eine einarmige Studie der Evidenzstufe IV handeln soll, ist diese Studie voraussichtlich nicht geeignet, Erkenntnisse zum Nutzen der Methode für die Fragestellung B zu generieren. Sie wird daher nicht weiter kommentiert.

Wie in Abschnitt 2.3.2 erläutert, ist die Informationsbeschaffung des AS aufgrund der beschriebenen Mängel bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Auch die Selektion der Studien weist Mängel auf. Zwar wurden die Studien Ben-Menachem 2015 [13] und Shiozawa 2014 [14] korrekterweise vom AS ausgeschlossen, der angegebene Ausschlussgrund „keine patientenrelevanten Endpunkte“ ist jedoch nicht nachvollziehbar; der korrekte Ausschlussgrund lautet „anderer Studientyp als RCT“. Daher ist nicht auszuschließen, dass auf Titel-Abstract-Ebene Referenzen mit dem falschen Ausschlussgrund oder fälschlicherweise ausgeschlossen wurden. Auch der Ausschluss der laufenden Studie He 2015, die über die bibliografische Recherche identifiziert wurde, ist anhand der verfügbaren Angaben nicht nachvollziehbar.

Insgesamt ist daher nicht auszuschließen, dass der Studienpool des Antrags unvollständig ist.

Studiencharakteristika

Abgeschlossene Studien

Ergänzend zu den Angaben des AS in Abschnitt IV.1.4 des Antrags wurden noch weitere Studiencharakteristika als relevant für die Potenzialbewertung erachtet. Diese werden im Folgenden dargestellt.

In der Studie **Aihua 2014** wurde die t-VNS (wie auch die Sham-Intervention) als Add-on zur medikamentösen Therapie eingesetzt und die Anwendung erfolgte – im Unterschied zur Anwendung des Medizinprodukts des AS – bilateral. Als Sham-Intervention wurde dabei eine Stimulation am Ohrläppchen eingesetzt. Das Alter der Patienten lag zwischen 16 und 60 Jahren.

Zur Studie **Rong 2014b** war zusätzlich zum im Antrag herangezogenen Abstract der Volltext verfügbar [15]. Patienten ab 12 Jahren konnten teilnehmen. In beiden Armen wurde die Intervention als Add-on zur medikamentösen Therapie angewendet; es ist unklar, ob der

Einsatz bilateral oder nur an einem Ohr erfolgte. Am äußeren Ohr wurden über einen Klemm-Clip 3 Elektroden platziert, von denen aber je nach Gruppenzuteilung nur 2 Elektroden aktiviert wurden. In der Vergleichsgruppe erfolgte die Stimulation in einem Bereich der Ohrmuschel, der nicht vom Vagusnerv innerviert wird. Sowohl Intervention als auch Sham-Intervention wurden 2-mal täglich für 30 Minuten angewendet. Die eingesetzte Frequenz lag zwischen 20 und 30 Hz, die Stromstärke war fix auf 1 mA eingestellt. Die Behandlungsdauer betrug insgesamt 24 Wochen. Nach 8 Wochen erhielten jedoch auch die Patienten der Kontrollgruppe die zu untersuchende Intervention. Die Zeitspanne des randomisierten Vergleichs zwischen t-VNS und Sham-Behandlung betrug damit nur 8 Wochen, also weniger als die vom AS in den Einschlusskriterien definierte Mindeststudiendauer. Die Auswertung des Endpunktes „Anfallsfrequenz“ erfolgte sowohl zum Zeitpunkt 24 Wochen als auch zum Zeitpunkt 8 Wochen.

In der Studie **Bauer 2015** wurden Patienten zwischen 18 und 65 Jahren eingeschlossen. Auch hier erfolgte der Einsatz der beiden miteinander verglichenen aktiven Interventionen (t-VNS in einer Frequenz von 25 Hz verglichen mit subtherapeutischer t-VNS in einer Frequenz von 1 Hz) als Add-on zur medikamentösen Therapie. Beide Interventionen wurden am linken Ohr angewendet. Da in der Studie eine aktive Kontrollintervention eingesetzt wurde, beantwortet die Studie möglicherweise nicht exakt Fragestellung B. Unter der Annahme, dass es sich um eine subtherapeutische Intervention handelt, kann die Studie trotzdem herangezogen werden.

Insgesamt ist bei den 3 RCTs unklar, inwieweit die in den Studien eingeschlossenen Patienten die Indikation abdecken. So geht aus den Unterlagen zur Studie Bauer 2015 nicht hervor, ob die Eignung bzw. die Zustimmung für einen epilepsiechirurgischen Eingriff abgeklärt wurde. Dieses Kriterium wurde zwar laut Studienpublikation in Rong 2014b [15] und Aihua 2014 [7] erfüllt. Allerdings ist für den chinesischen Kontext unklar, inwiefern die Finanzierbarkeit eine Rolle bei der Entscheidung des Patienten gegen einen epilepsiechirurgischen Eingriff gespielt hat [15]. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die Studienpopulationen auch Patienten umfassen, die prinzipiell für einen solchen Eingriff infrage kämen. Auch wenn unklar ist, inwiefern die Studienpopulation der Zielpopulation des Antrags entspricht, wird im Weiteren davon ausgegangen, dass sich hieraus keine Konsequenzen für die Potenzialbewertung ergeben.

Laufende Studien

Zur Studie **He 2015**, die der AS ursprünglich ausgeschlossen hatte (siehe oben), liegt eine Designpublikation [16] vor, in der das Studiendesign als randomisiert und kontrolliert beschrieben wird. Es sollen Kinder mit Epilepsie im Alter von 2 bis 14 Jahren eingeschlossen werden. Aus der Publikation geht nicht hervor, ob die Eignung bzw. die Zustimmung für einen epilepsiechirurgischen Eingriff abgeklärt wurde. Die Interventionsgruppe soll mit 2 Kontrollgruppen verglichen werden: eine Kontrollgruppe erhält eine Sham-Behandlung, die andere keine Intervention. Aus der Publikation geht nicht klar hervor, ob die Anwendung der Intervention bzw. Sham-Intervention als Add-on zur medikamentösen Therapie erfolgen soll, dies ist jedoch anzunehmen. Sowohl in der Interventions- als auch in der Sham-Gruppe wird

das Medizinprodukt bilateral angewendet und die Stimulationsdauer beträgt 3-mal täglich je 30 Minuten in einer Frequenz von 20 Hz und einer Stromstärke von 1 mA. Dabei erfolgt die Stimulation der Sham-Intervention am äußeren Rand der Ohrmuschel, welche nicht durch den Vagusnerv innerviert ist. Zu erfassende patientenrelevante Endpunkte sind Anfallshäufigkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE). Die Behandlungsdauer soll 6 Monate betragen, die Nachbeobachtung bis 1,5 Jahre nach Behandlungsbeginn reichen. Die Studie wird in 3 Zentren in China durchgeführt. Laut dem Studienregistereintrag zur Studie [17] ist eine Fallzahl von 120 Patienten geplant und dass die Studie im Dezember 2016 beendet sein wird.

Evidenzstufe / Ergebnissicherheit

Der Einschätzung des AS hinsichtlich der Ergebnissicherheit der Studie Bauer 2015 als hoch wird zugestimmt. Abweichend zur Einschätzung des AS wird die Ergebnissicherheit für die Studien Aihua 2014 und Rong 2014b als höchstens mäßig eingeschätzt. Die Gründe werden im Folgenden erläutert.

Bei der Studie Aihua 2014 bestehen Unklarheiten bezüglich der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Des Weiteren gibt es einen relevant hohen Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten, der sich darüber hinaus zwischen den beiden Behandlungsgruppen um mehr als 5 Prozentpunkte unterschied. Daher wird die Ergebnissicherheit für Aihua 2014 als höchstens mäßig eingeschätzt.

In der Studie Rong 2014b war der Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten zwischen den Gruppen relevant verschieden. Daher wird auch die Ergebnissicherheit für Rong 2014b als höchstens mäßig eingeschätzt.

2.5 Bisherige Ergebnisse der Studien

2.5.1 Darlegung des Antragstellers

Im Antrag wurden Ergebnisse der 6 antragsbegründenden Studien (He 2013, Aihua 2014, Rong 2014a, Rong 2014b, Stefan 2012, Bauer 2015) für folgende Endpunkte bzw. Operationalisierungen in die Ergebnistabellen extrahiert (Abschnitt IV.1.5):

- Endpunkt Anfallshäufigkeit (verschiedene Operationalisierungen) und
- Endpunkt „Lebensqualität“.

Der AS stellt hinsichtlich der 3 RCTs zusammenfassend fest, dass die 2 Studien Rong 2014b und Aihua 2014 eine „signifikante Verbesserung“ der Anfallsfrequenz im Vergleich zur Sham-Behandlung zeigen und auch in der Studie Bauer 2015 ein „Trend“ in dieselbe Richtung zu erkennen sei, ohne dass das Ergebnis signifikant sei. In Bezug auf den Endpunkt Lebensqualität stellt der AS eine „signifikante Verbesserung“ unter der Prüfintervention im Vergleich zur Kontrollgruppe in der Studie Aihua 2014 fest, die sich ebenfalls durch die Ergebnisse der Studie Bauer 2015 bestätige.

Die 3 einarmigen Studien zeigen nach Darlegung des AS ebenfalls eine reduzierte Anfallshäufigkeit (Abschnitt IV.1.7).

2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Fragestellung A (Patienten, für die eine invasive VNS infrage kommt)

Da für die Fragestellung A keine Daten vorliegen, die Aussagen zum erwarteten Nutzen der t-VNS im direkten oder indirekten Vergleich zur invasiven VNS ermöglichen (siehe Abschnitt 2.4.2), entfällt die Kommentierung der Ergebnisse.

Fragestellung B (Patienten, bei denen eine invasive VNS kontraindiziert ist oder die eine invasive VNS ablehnen)

Endpunkt Anfallshäufigkeit

Für den Endpunkt Anfallshäufigkeit zieht der AS verschiedene Operationalisierungen heran.

Responderanalyse

In der Operationalisierung Responderanalyse berichtet der AS Ergebnisse von Rong 2014b und Bauer 2015.

In der Studie Rong 2014b wurden Responder definiert als Patienten, die eine Reduktion der durchschnittlichen Anfallshäufigkeit pro 4 Wochen um mindestens 50 % erreicht haben. In der Studie Bauer 2015 wurde jeweils der Anteil an Patienten berichtet, die 100 %, mindestens 50 % und mindestens 25 % Reduktion der durchschnittlichen Anfallshäufigkeit pro 4 Wochen erreicht haben. Für die Potenzialbewertung wird primär die 50 %-ige Anfallsreduktion herangezogen.

In beiden Studien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Durchschnittliche Anfallshäufigkeit

Der AS berichtet zu allen 3 RCTs Ergebnisse zur durchschnittlichen Anfallshäufigkeit pro Monat / 4 Wochen.

In der Studie Aihua 2014 wurde die mediane Anfallshäufigkeit (durchschnittliche Anfallshäufigkeit pro Monat) berichtet, in Rong 2014b und in Bauer 2015 prozentuale Reduktionen der durchschnittlichen Anfallshäufigkeit pro 4 Wochen bzw. pro Monat.

Es zeigte sich in der Studie Aihua 2014 in der Anfallshäufigkeit nach 12 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention (Mann-Whitney-U-Test). In der Studie Rong 2014b unterschied sich die prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit nach 8 Wochen statistisch signifikant ebenfalls zugunsten der Intervention (t-Test).

Der Effekt in der Studie Bauer 2015 war nicht statistisch signifikant.

Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der AS berichtet zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität Ergebnisse von Aihua 2014 und Bauer 2015.

Bei den vom AS extrahierten Angaben der Studie Aihua 2014 handelt es sich jedoch um Werte, die zu Studienbeginn gemessen wurden, auf deren Basis eine Aussage zum Effekt der Intervention nicht möglich ist. Auch die Publikation zur Studie [7] liefert hierzu keine passenden Daten.

Zur Studie Bauer 2015 berichtet der AS Ergebnisse zu den Fragebögen Liverpool Seizure Severity Scale, QOLIE-31-P sowie Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale. Dabei ergibt sich für keinen der Fragebögen ein statistisch signifikanter Unterschied.

Weitere patientenrelevante Endpunkte

Zusätzlich liegen aus den 3 RCTs Angaben zum Endpunkt UE vor, die der AS nicht extrahiert hat. Diese sind jedoch nur bedingt aussagekräftig, da in allen Studien eine Sham-Intervention als Kontrolle eingesetzt wurde und die eigentliche Vergleichstherapie (alleinige Pharmakotherapie) keine Manipulation am Ohr beinhaltet. Möglicherweise damit einhergehende UE können bei der alleinigen Pharmakotherapie nicht auftreten.

In den Studien Bauer 2015 und Aihua 2014 liegen die Ergebnisse nur deskriptiv vor. In der Studie **Bauer 2015** trat bei 87 % der Patienten im Interventionsarm und bei 85 % der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE auf. Die 3 häufigsten UE waren dabei Kopfschmerzen (32 % der Patienten im Interventionsarm, 36 % der Patienten im Kontrollarm), Nasopharyngitis (27 % der Patienten im Interventionsarm, 21 % der Patienten im Kontrollarm) und Ohrenschmerzen (16 % der Patienten im Interventionsarm, 8 % der Patienten im Kontrollarm). Schwerwiegende unerwünschte UE wurden je 2 pro Vergleichsarm (jeweils 5 %) berichtet, darunter 1 Todesfall im Kontrollarm. 3 Patienten (8 %) im Interventionsarm und 4 Patienten (10 %) im Kontrollarm brachen die Studie aufgrund von UE ab. In der Studie **Aihua 2014** trat bei 15 % der Patienten im Interventionsarm mindestens ein UE auf, während im Kontrollarm gar keine UE berichtet wurden. Ein Patient des Interventionsarms brach die Studie aufgrund von UE ab.

Rong 2014b berichtet die Ergebnisse zu UE lediglich zum Zeitpunkt 24 Wochen. Somit liegen für den randomisierten Vergleich zum Zeitpunkt 8 Wochen keine verwertbaren Daten vor.

Zusätzlich wurden im Studienbericht zur Studie Bauer 2015 die durch Epilepsie bedingten Abwesenheiten von Arbeit / Schule berichtet. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt weichen qualitativ nicht von den bisherigen Ergebnissen ab.

2.6 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials

Der AS stellt in Abschnitt IV.1.6 keine weiteren aussagekräftigen Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials dar.

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

2.7.1 Darlegung des Antragstellers

In Abschnitt IV.1.1c begründet der AS das Potenzial der t-VNS mit der Reduktion der Anfallsfrequenz in vergleichbarer Größenordnung wie die der invasiven VNS „bei Vermeidung eines invasiven Eingriffs“. Als zusätzlichen patientenrelevanten Vorteil der t-VNS führt er in Abschnitt IV.1.7 „die geringe Zahl milder unerwünschter Ereignisse“ an.

Diese Einschätzung stützt der AS auf die 6 von ihm als relevant eingeschätzten Studien, deren „gleichgerichtete“ Effekte eine „hohe Ergebnissicherheit“ nahelegten (Abschnitt IV.1.7).

Die Studienergebnisse zeigen nach Ansicht des AS, dass eine Add-on-Behandlung mit der t-VNS zu einer signifikanten Verbesserung der Anfallshäufigkeit führt und sich somit eine Überlegenheit der t-VNS „gegenüber der Pharmakotherapie allein“ zeigt. Der AS weist jedoch darauf hin, dass „gegeben der Studienlage“ keine abschließende Aussage hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Wirkung zwischen der t-VNS und der invasiven VNS möglich ist, auch wenn Effektstärken der t-VNS hohe Deckungsgleichheit mit von der invasiven VNS berichteten Effektstärken aufwiesen. Daher ist aus seiner Sicht eine „zielgerichtete wissenschaftliche Auswertung“ angezeigt.

2.7.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Im Folgenden wird die Bewertung der eingereichten Unterlagen zusammenfassend dargestellt.

Wie in Abschnitt 2.1.2 dargestellt, erfolgte die Bewertung der Methode unterteilt in 2 Fragestellungen:

- Fragestellung A ist anwendbar für Patienten, für die eine invasive VNS infrage kommt.
- Fragestellung B ist anwendbar für Patienten, bei denen eine invasive VNS kontraindiziert ist oder die eine invasive VNS ablehnen.

Wie in Abschnitt 2.3.2 dargelegt, ist die Informationsbeschaffung aufgrund der beschriebenen Mängel bei der Suche in Studienregistern und der teilweise nicht nachvollziehbaren Studienselektion nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Fragestellung A

Während die Vorteile der t-VNS aufgrund ihrer Nichtinvasivität im Vergleich zur invasiven VNS nachvollziehbar sind, kann auf der Basis der Antragsunterlagen keine hinreichende Vergleichbarkeit (oder Nichtunterlegenheit) bezüglich der antikonvulsiven Effekte von t-VNS und invasiver VNS abgeleitet werden.

Um die Vergleichbarkeit bezüglich der antikonvulsiven Effekte der t-VNS gegenüber der invasiven VNS bewerten zu können, fehlt im Antrag eine systematische Recherche und Studienselektion zur invasiven VNS sowie eine numerische Darstellung der Reduktion der Anfallshäufigkeit unter invasiver VNS im direkten oder indirekten Vergleich. Für die Untersuchung von Fragestellung A hat der AS also keine ausreichenden Daten vorgelegt (siehe Abschnitt 2.4.2). Daher ist ein patientenrelevanter Vorteil im Sinne eines Potenzials der t-VNS im Vergleich zur invasiven VNS auf Basis der eingereichten Unterlagen für diese Fragestellung nicht erkennbar.

Fragestellung B

Zur Bewertung der Fragestellung B lagen Ergebnisse aus insgesamt 6 Studien vor. Dabei werden hier nur Ergebnisse der 3 RCTs herangezogen, um das Potenzial für einen patientenrelevanten Nutzen der t-VNS zu zeigen bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, bei denen eine invasive VNS kontraindiziert ist oder die eine invasive VNS ablehnen. Die weiteren 3 einarmigen Studien liefern keine Erkenntnisse, die über diejenigen der 3 RCTs hinausgehen und werden daher für Aussagen zum Potenzial nicht herangezogen.

Die 3 RCTs enthalten Angaben zu den Endpunkten Anfallshäufigkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE.

Für den Endpunkt Anfallshäufigkeit lagen Ergebnisse in verschiedenen Operationalisierungen vor. In der Responderanalyse (mindestens 50 %-ige Anfallsreduktion) zeigte sich in den beiden Studien Rong 2014b und Bauer 2015 kein statistisch signifikanter Unterschied. Zur Studie Aihua 2014 lagen keine Responderanalysen für beide Behandlungsgruppen vor. Bei direkter Betrachtung der durchschnittlichen Anfallshäufigkeit pro Monat bzw. pro 4 Wochen zeigen sich in den Studien Aihua 2014 und Rong 2014b jedoch statistisch signifikante Effekte zugunsten der t-VNS. Der Effekt in der Studie Bauer 2015 ist für diese Operationalisierung nicht statistisch signifikant, geht allerdings in dieselbe Richtung und spricht daher nicht gegen die Ableitung eines Potenzials, das sich aus den Ergebnissen der anderen beiden Studien ergibt.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen Daten für einen Gruppenvergleich aus der Studie Bauer 2015 vor. Dabei ergab sich bei keiner der gemessenen Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied.

Deskriptive Ergebnisse lagen zu den UE vor. Diese sind jedoch nur bedingt aussagekräftig, da in allen Studien eine Sham-Intervention als Kontrolle eingesetzt wurde. Die Ergebnisse zu UE

unterscheiden sich augenscheinlich lediglich geringfügig in der Studie Bauer 2015. In der Studie Aihua 2014 wurden mehr Patienten mit mindestens einem UE im Interventionsarm (15 %) als im Kontrollarm (0 %) beobachtet. Zu Rong 2014b lagen für den randomisierten Vergleich zum Zeitpunkt 8 Wochen keine verwertbaren Daten vor. Die Gesamtschau der Ergebnisse zu UE spricht nicht gegen die Ableitung eines Potenzials, das sich aus den Ergebnissen zur Anfallshäufigkeit ergibt.

Insgesamt lässt sich auf Basis der eingereichten Unterlagen ein Potenzial für einen patientenrelevanten Nutzen der t-VNS im Vergleich zur alleinigen Pharmakotherapie ableiten bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, bei denen eine invasive VNS kontraindiziert ist oder die eine invasive VNS ablehnen. Das Potenzial beruht insbesondere auf den vorhandenen Erkenntnissen zum Endpunkt Anfallshäufigkeit. Auch wenn sich die herangezogenen Daten allein auf Personen > 12 Jahre beziehen, lassen sich keine Gründe erkennen, die dagegen sprechen, das Potenzial auch auf die vom AS mit inkludierte Gruppe der 6- bis 12-Jährigen zu übertragen.

Die vorhandenen Erkenntnisse zur Methode im Vergleich zur alleinigen Pharmakotherapie sind aus verschiedenen Gründen nicht ausreichend, um eine Nutzenbewertung sinnvoll erscheinen zu lassen: der randomisierte Vergleich der Studie Rong 2014b ist mit 8 Wochen zu kurz, um aussagekräftige Daten zu gewinnen; für die 3 Studien Bauer 2015, Aihua 2014 und Rong 2014b ist unklar, inwiefern die Studienpopulationen der Zielpopulation des Antrags entsprechen; die Ergebnissicherheit von 2 der 3 Studien ist als höchstens mäßig einzustufen; es liegen heterogene Studienergebnisse zum Endpunkt Anfallshäufigkeit vor.

Inwieweit die derzeit laufende Studie He 2015 weitere Erkenntnisse zur Bewertung des Nutzens der Methode liefern wird, ist auf Basis der verfügbaren Unterlagen noch unklar: zum einen ist auch für diese Studie fraglich, inwiefern die Studienpopulation hinsichtlich der Altersgruppe und der Eignung für einen epilepsiechirurgischen Eingriff der Zielpopulation des Antrags entspricht; zum anderen erscheint die Fallzahl von 120 Patienten vergleichsweise klein.

2.8 Weitere übergreifende Kommentare

Es ergeben sich keine weiteren übergreifenden Kommentare.

3 Potenzialbewertung

Der vorliegende Antrag bezieht sich auf eine Potenzialbewertung nach § 137e SGB V für die Methode transkutane Vagusnervstimulation bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder die diesen ablehnen. Für die Potenzialbewertung ergaben sich 2 Fragestellungen, die separat betrachtet wurden (siehe nachfolgende Tabelle 3).

Tabelle 3: Ergebnis der Potenzialbewertung

Fragestellung	Population		Intervention	Vergleichsintervention	Potenzial
A	pharmakoresistente Epilepsiepatienten ≥ 6 Jahre, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen	für die eine invasive VNS infrage kommt	t-VNS als Add-on zur Pharmakotherapie	invasive VNS als Add-on zur Pharmakotherapie	nicht erkennbar
B	bei denen eine invasive VNS kontraindiziert ist oder die eine invasive VNS ablehnen	alleinige Pharmakotherapie		ja	

t-VNS: transkutane Vagusnervstimulation; VNS: Vagusnervstimulation

Fragestellung A

Es wurden keine Daten vorgelegt, die einen direkten oder einen indirekten Vergleich zwischen t-VNS und invasiver VNS ermöglichen. Die eingereichten Antragsunterlagen ließen daher nicht erkennen, inwiefern die t-VNS in der Gesamtabwägung von möglichem Nutzen und Schaden gegenüber der invasiven VNS einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne eines Potenzials hat bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, für die eine invasive VNS infrage kommt.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen für die transkutane Vagusnervstimulation gegenüber der Vergleichsmethode der invasiven VNS bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, für die eine invasive VNS infrage kommt, kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten.

Fragestellung B

Zur Bewertung der transkutanen VNS im Vergleich zur alleinigen Pharmakotherapie bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, bei denen eine invasive VNS kontraindiziert ist oder die eine invasive VNS ablehnen, lagen Ergebnisse aus 3 RCTs vor zu den Endpunkten Anfallshäufigkeit, Lebensqualität und UE. Die Gesamtschau der Studien deutet auf positive Effekte der t-VNS bezüglich des Endpunkts Anfallshäufigkeit hin, während die Ergebnisse zum Endpunkt UE keinen höheren Schaden durch die Methode andeuten. Vorteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind nicht erkennbar.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen für die t-VNS im Vergleich zur alleinigen Pharmakotherapie bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, bei denen

eine invasive VNS kontraindiziert ist oder die eine invasive VNS ablehnen, ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten, welches insbesondere auf den vorhandenen Erkenntnissen zum Endpunkt Anfallshäufigkeit beruht.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

4.1 Darlegung des Antragstellers

Die Ausführungen des AS beziehen sich allein auf eine Erprobung zum Vergleich transkutaner und invasiver VNS (Fragestellung A). Nicht dargestellt wird eine Erprobungsstudie zum Vergleich zwischen t-VNS und alleiniger Pharmakotherapie an Patienten, bei denen eine invasive VNS grundsätzlich indiziert ist, aber vom Patienten abgelehnt wird oder aus anderen Gründen nicht infrage kommt (Fragestellung B). Die Ausführungen des AS zur Erprobungsstudie werden daher nur hinsichtlich derjenigen Aspekte beschrieben, die auch für eine Erprobungsstudie zum Vergleich der t-VNS mit alleiniger medikamentöser Behandlung relevant sind.

Der AS schlägt vor, in einer unverblindeten randomisierten kontrollierten Studie den möglichen Nutzen transkutaner und invasiver VNS bei Patienten mit Indikation und Bereitschaft zur invasiven VNS zu vergleichen. Behandlung und Nachbeobachtung sind über einen Zeitraum von 52 Wochen je Patient vorgesehen. Die Zielpopulation soll Patienten mit einer pharmakoresistenten Epilepsie umfassen, die mindestens 3 Anfälle pro Monat erleiden und nicht für einen epilepsiechirurgischen Eingriff infrage kommen. Es werden weitere Ein- und Ausschlusskriterien genannt, aber es findet sich keine Angabe zum Alter der Studienpatienten.

Als primären Endpunkt schlägt der AS vor, die prozentuale Veränderung der mittleren Anfallshäufigkeit zu verwenden. Hierbei soll die Responderrate, also der Anteil der Patienten mit mindestens 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit, analysiert werden.

4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Die Kommentierung der vom AS vorgeschlagenen Erprobungsstudie zum Vergleich der t-VNS mit invasiver VNS erfolgt nur insoweit, wie die Aspekte auch für den Vergleich der t-VNS gegenüber alleiniger Pharmakotherapie relevant sind.

Das Ziel der Erprobung besteht darin nachzuweisen, dass die t-VNS im Vergleich zur rein medikamentösen Therapie einen Nutzen im Sinne einer reduzierten Häufigkeit epileptischer Anfälle aufweist (Überlegenheitsfragestellung). Dem vom AS primär vorgeschlagenen Studiendesign wird weitestgehend zugestimmt: Durchzuführen ist eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Das Studiendesign sollte sich an den bereits vorhandenen RCTs von Aihua et al. [7], Rong 2014b [15] und Bauer et al. [11] orientieren.

Die Prüfintervention t-VNS erfolgt in gleicher Weise wie vom AS geplant. Als Vergleichsintervention ist statt der invasive VNS eine Scheinbehandlung durchzuführen. Dabei muss allerdings beachtet werden, dass bei einer Scheinbehandlung die Beurteilbarkeit von UE eingeschränkt ist, da sich die beobachteten UE einer Scheinbehandlung von der alleinigen Pharmakotherapie – welche ja die eigentliche Vergleichstherapie darstellt –

unterscheiden können. Als primärer Endpunkt sollte der Anteil von Patienten mit mindestens 50 %-iger Reduktion der Anfallshäufigkeit nach 52 Wochen Behandlungsdauer erfasst werden. Anhand der 3 vorhandenen RCTs lässt sich grob abschätzen, dass die Responderrate in der t-VNS-Gruppe bei etwa 40 % liegt. Für die Kontrollgruppe wird eine Responderrate von 25 % angenommen. Beim Patientenkollektiv ist zusätzlich festzulegen, dass Erwachsene und auch Kinder eingeschlossen werden können, und dass die Patienten aufgrund von individueller Patientenpräferenz oder Kontraindikationen nicht für die eigentlich indizierte invasive VNS infrage kommen.

Für die Fallzahlschätzung werden folgende Parameter und Annahmen zugrunde gelegt:

- Statistisches Verfahren: χ^2 -Test
- Signifikanzniveau (α): 5 % zweiseitig
- Power ($1-\beta$): 90 %
- Effektgröße: 15 Prozentpunkte Differenz in der Rate der Patienten mit 50 %-iger Reduktion der Anfallshäufigkeit
- Rate der 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 Patienten, die in die Studie aufzunehmen wären.

Studiendurchführung und -dauer

Die Studie ist multizentrisch durchzuführen. Als Studienzentren in Deutschland kommen neben den gut 20 zertifizierten Epilepsie-Zentren insbesondere auch die gut 60 epileptologischen Schwerpunktpraxen sowie die neuropädiatrischen Zentren infrage.

Patienten zu rekrutieren erscheint angesichts der vom AS geschätzten Patientenzahlen unproblematisch. Es wird von einer Rekrutierungszeit von 2 Jahren ausgegangen, was mit einer Nachbeobachtungsphase von 12 Monaten insgesamt eine Studiendauer von etwa 3 Jahren möglich erscheinen lässt.

Die Erprobungsstudie ist GCP (Good Clinical Practice)-konform durchzuführen, auch wenn eine Genehmigung der Studiendurchführung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gemäß § 23b MPG (Medizinproduktegesetz) nicht erforderlich erscheint.

Studienkosten

Für Studien mit mittlerer Fallzahl und normalem beziehungsweise hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 4000 beziehungsweise 5000 € je Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,6 bis 2 Millionen € berechnen.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Die Option, im Rahmen einer Studie eine nichtinvasive Add-On-Therapie versuchen zu können, wird für viele Patienten interessant sein. Daher ist davon auszugehen, dass bei breiter Beteiligung der deutschen Epileptologen ein Großteil dieser Patienten für eine Studienteilnahme zu gewinnen ist. Die Studie Bauer 2015 zeigt ebenfalls, dass keine maßgeblichen Rekrutierungsprobleme in der betroffenen Patientengruppe zu erwarten sind. Lediglich für schwerer betroffene Patienten, die bereits zu einer invasiven VNS bereit wären, kommt eine Teilnahme an einer solchen Erprobungsstudie möglicherweise nicht infrage, weil sie hier auch einer alleinigen Fortführung der medikamentösen Therapie zugeteilt werden könnten.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
2. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter [online]. 09.2012 [Zugriff: 25.04.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0411_S1_Erster_epileptischer_Anfall_und_Epilepsien_im_Erwachsenenalter_2013-08_1.pdf.
3. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenveröffentlichung gem. § 21 KHEntgG: G-DRG-Browser 2014_2015 [online]. 2015 [Zugriff: 12.05.2015]. URL: http://www.g-drg.de/cms/Datenveroeffentlichung_gem._21_KHEntgG.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Epilepsies: diagnosis and management. [London]: NICE; 2012. (NICE Clinical Guidelines; Band 137). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-35109515407813>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf.
6. He W, Jing X, Wang X, Rong P, Li L, Shi H et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation as a complementary therapy for pediatric epilepsy: a pilot trial. *Epilepsy Behav* 2013; 28(3): 343-346.
7. Aihua L, Lu S, Liping L, Xiuru W, Hua L, Yuping W. A controlled trial of transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014; 39: 105-110.
8. 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.
9. Rong P, Liu A, Zhang J, Wang Y, He W, Yang A et al. Abstract for "Transcutaneous vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a randomized controlled trial. *Clin Sci (Lond)* 01.04.2014 [Epub ahead of print]" [online]. In: PubMed. 01.04.2014 [Zugriff: 12.05.2016]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24684603>.
10. Stefan H, Kreiselmeier G, Kerling F, Kurzbuch K, Rauch C, Heers M. Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsy: a proof of concept trial. *Epilepsia* 2012; 53(7): e115-e118.

11. 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.
12. Cerbomed. A randomized, controlled, double-blind, two-arm clinical trial to assess safety and efficacy of transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in patients with drug-resistant epilepsy: study cMPsE02, clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
13. Ben-Menachem E, Revesz D, Simon BJ, Silberstein S. Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability. *Eur J Neurol* 2015; 22(9): 1260-1268.
14. Shiozawa P, Silva ME, Carvalho TC, Cordeiro Q, Brunoni AR, Fregni F. Transcutaneous vagus and trigeminal nerve stimulation for neuropsychiatric disorders: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr* 2014; 72(7): 542-547.
15. Rong P, Liu A, Zhang J, Wang Y, He W, Yang A et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a randomized controlled trial. *Clin Sci (Lond)* 01.04.2014 [Epub ahead of print].
16. He W, Wang XY, Zhou L, Li ZM, Jing XH, Lv ZL et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for pediatric epilepsy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16: 371.
17. China Academy of Chinese Medical Sciences. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for pediatric epilepsy: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 12.02.2015 [Zugriff: 03.05.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02004340>.