

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
die Erprobungs-Richtlinie:

Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter
Epilepsie

Vom 21. März 2024

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	6
2.7	Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	7
2.8	Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung	8
2.9	Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung	8
2.10	Würdigung der Stellungnahmen	11
3.	Bürokratiekostenermittlung	11
4.	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 Verfo.	12
5.	Verfahrensablauf	13
6.	Fazit	13

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 2014¹ und von Rong 2014² 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 2015³ 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 (cMPE02). [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)⁴ 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.

⁴ **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 (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 besteht⁵. 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).

⁵ 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 therapieresistenter 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.^{1,2,3} 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 entwickelt⁶. 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

⁶ 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: χ^2 -Test
- Signifikanzniveau (α): 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 (≥ 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