



IQWiG-Berichte – Nr. 1676

# **Neuromuskuläre Feedbacktherapie bei Querschnittlähmung**

**Potenzialbewertung**

Auftrag: E21-08  
Version: 1.0  
Stand: 02.12.2021  
DOI: 10.60584/E21-08

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Neuromuskuläre Feedbacktherapie bei Querschnittlähmung

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

21.10.2021

## Interne Auftragsnummer

E21-08

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/E21-08>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Neuromuskuläre Feedbacktherapie bei Querschnittlähmung; Potenzialbewertung [online]. 2021 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/E21-08>.

**Schlagwörter:** Roboter, Exoskelette, Laufen, Rückenmarkverletzungen, Potenzialbewertung

**Keywords:** Robotics, Exoskeleton Device, Walking, Spinal Cord Injuries, Assessment of Potential

**An der Potenzialbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Thomas Jakubeit
- Charlotte Guddat
- Marco Knelangen
- Julia Kreis
- Stefan Sauerland
- Andrea Steinzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Bewertung der Antragsunterlagen</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1 Fragestellung</b> .....	<b>2</b>
2.1.1 Darlegung des Antragstellers .....	2
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung .....	3
<b>2.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>5</b>
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken .....	5
2.2.1.1 Darlegung des Antragstellers .....	5
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung .....	5
2.2.2 Suche in Studienregistern .....	5
2.2.2.1 Darlegung des Antragstellers .....	5
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung .....	5
2.2.3 Studienselektion .....	6
2.2.3.1 Darlegung des Antragstellers .....	6
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung .....	6
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	6
<b>2.3 Studienliste</b> .....	<b>6</b>
2.3.1 Darlegung des Antragstellers .....	6
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	8
<b>2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien</b> .....	<b>11</b>
2.4.1 Darlegung des Antragstellers .....	11
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	11
<b>2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials</b> .....	<b>13</b>
<b>2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zum Potenzial der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien</b> .....	<b>13</b>
2.6.1 Darlegung des Antragstellers .....	13
2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	14

<b>3</b>	<b>Potenzialbewertung .....</b>	<b>17</b>
<b>4</b>	<b>Eckpunkte einer Erprobungsstudie .....</b>	<b>18</b>
<b>4.1</b>	<b>Darlegung des Antragstellers .....</b>	<b>18</b>
<b>4.2</b>	<b>Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie .....</b>	<b>18</b>
<b>5</b>	<b>Erfolgsaussichten einer Erprobung .....</b>	<b>21</b>
<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>22</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Ergebnisse – 10MWT .....	13

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
10MWT	10-Meter Walk Test (10-Meter-Gehtest)
2MinWT	2-Minute Walk Test (2-Minuten-Gehtest)
6MinWT	6-Minute Walk Test (6-Minuten-Gehtest)
AS	Antragsteller
AIS	ASIA Impairment Score
ASIA	American Spinal Injury Association
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
FES	funktionelle Elektrostimulation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical Practice
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LEMS	Lower Extremity Motor Score
LR	Laufbandtraining mit robotischer Unterstützung
OG	Overground-Training mit FES
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SGB	Sozialgesetzbuch
TM	Laufbandtraining mit manueller Unterstützung
TS	Laufbandtraining mit FES
TUG-Test	Timed up and go Test
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WISCI-II	Walking-Index for SCI (Spinal Cord Injury) II (Geh-Index)



## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode Neuromuskuläre Feedbacktherapie gemäß § 137e Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Der Antrag wurde dem IQWiG am 21.10.2021 übermittelt.

Die neuromuskuläre Feedbacktherapie dient laut Antragsteller (AS) dazu, insbesondere die Gehfähigkeit bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Querschnittlähmung zu verbessern, bei denen motorische Restfunktionen an den unteren Extremitäten erhalten sind.

Zur Bewertung der neuromuskulären Feedbacktherapie lag ein Vergleich von Ergebnissen aus verschiedenen Studien für den Endpunkt Gehfähigkeit vor.

Die Ergebnisse zur Gehgeschwindigkeit deuten darauf hin, dass die neuromuskuläre Feedbacktherapie im Vergleich zu anderen gemäß Leitlinie empfohlenen Gangtherapien mit einer besseren Gehfähigkeit verbunden ist. Bedeutsame unerwünschte Ereignisse wurden unter der neuromuskulären Feedbacktherapie nicht berichtet.

Auf Basis der eingereichten Unterlagen lässt sich für die neuromuskuläre Feedbacktherapie bei querschnittgelähmten Patientinnen und Patienten mit chronischer Rückenmarksverletzung (mindestens 6 Monate nach der Verletzung), bei denen motorische Restfunktionen an den unteren Extremitäten erhalten sind, das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative erkennen, das auf den vorhandenen Erkenntnissen zum Endpunkt Gehfähigkeit beruht.

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

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode Neuromuskuläre Feedbacktherapie bei Querschnittlähmung gemäß § 137e Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis des Antrags, der dem IQWiG am 21.10.2021 übermittelt wurde.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die Potenzialbewertung erfolgte unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [1]. Weitere Informationen zur Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 2.6 jeweils zunächst die Angaben des Antragstellers (AS) zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Potenzialbewertung dargestellt. In Kapitel 3 wird die Schlussfolgerung hinsichtlich des Vorliegens eines Potenzials dargelegt / gezogen. Im Falle einer Erprobungskonzipierung werden in Kapitel 4 die Eckpunkte einer Erprobungsstudie und in Kapitel 5 die Erfolgsaussichten einer Erprobung adressiert.

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

## **2 Bewertung der Antragsunterlagen**

### **2.1 Fragestellung**

#### **2.1.1 Darlegung des Antragstellers**

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

#### **Indikation / Anwendungsgebiet**

Der AS benennt als Indikation beziehungsweise Anwendungsgebiet chronische Rückenmarksverletzungen (mindestens 6 bis 12 Monate nach der Verletzung). Zudem müssen bei Patientinnen und Patienten motorische Restfunktionen an den unteren Extremitäten erhalten sein, die das neuromuskuläre Feedback triggern können. Die herkömmlichen Erscheinungsformen der Querschnittlähmung betrachtet der AS zusammengefasst als eine Indikation: Er erläutert, dass nach herkömmlichen Methoden Patientinnen und Patienten mit Rückenmarksverletzungen auf der Grundlage der verbleibenden motorischen und sensorischen Funktionen weitgehend in „komplette“ oder „inkomplette“ Rückenmarksverletzungen eingeteilt werden. Diese Einstufung beruhe auf menschlicher Beobachtung / Untersuchung und bedeute nicht unbedingt, dass die Nervenverbindung buchstäblich „komplett“ unterbrochen ist. Daher können laut AS selbst Patientinnen und Patienten, die als „komplette“ Rückenmarksverletzung eingestuft werden, über kleine Restverbindungen verfügen (Abschnitt II.4, S. 10f).

Das eingereichte CE-Zertifikat bezieht sich auf die Anwendung des Medizinprodukts bei Neurorehabilitation, Funktionsverbesserungstherapie und physiotherapeutischer Behandlung.

#### **Intervention**

Der AS benennt als Intervention die neuromuskuläre Feedbacktherapie mit willensgesteuerter bioelektrischer Regelung (Abschnitt II.1, S. 7). Dieses Robotersystem besteht laut AS aus 2 beweglichen Beinen, die physiologische menschliche Bewegungen imitieren können, einem Beckenring zur Fixierung des Systems am Patienten und Hautelektroden. Von den Hautelektroden werden die neuronalen Bewegungsbefehle an die Beinmuskulatur aufgenommen, im Robotersystem verarbeitet und in vollständige Bewegungen umgesetzt. Auf diese Weise entstehe eine geschlossene Biofeedbackschleife aus intrinsischer Bewegungsidee und sensorischem Feedback (Abschnitt II.3a, S. 10). Laut AS führt dieses spezifische Feedback zur Rückerlangung der intrinsischen Bewegungssteuerung der Patientinnen und Patienten (Abschnitt II.1, S. 7).

#### **Vergleichsintervention / bisherige Versorgung**

Der AS benennt als Vergleichsintervention beziehungsweise als bisherige Versorgung die konventionelle Rehabilitation / Physiotherapie der unteren Extremitäten. Die konventionelle Methode kann jedoch dem AS zufolge von Krankenhaus zu Krankenhaus variieren, abhängig von den verfügbaren Ausrüstungsressourcen. Laut AS wird die Rehabilitation / Physiotherapie in der Regel von Therapeutinnen und Therapeuten manuell durchgeführt. Zusätzlich zur manuellen Therapie werden laut AS häufig Laufbänder mit oder ohne Körpergewichtsunterstützung

eingesetzt, um Patientinnen und Patienten beim Gangtraining zu helfen. Therapeutinnen und Therapeuten können dabei helfen, die Beine vorwärts zu bewegen, oder es gibt motorisierte Geräte, die die Beine bewegen. Manchmal erhalten dem AS zufolge Patientinnen und Patienten eine funktionelle Elektrostimulation (FES), um die Muskeln zu stimulieren und so körperliche Reaktionen auf Bewegungen auszulösen (Abschnitt IV.1.1b, S. 22). Im Hinblick auf die existierenden robotischen Exoskelette anderer Hersteller stellt der AS heraus, dass diese nicht neuronal, sondern über Joysticks, Kommunikatoren oder Positionskontrolle gesteuert werden (Abschnitt II.3a, S. 10). Er beschreibt, dass die Patientinnen und Patienten bei den bisherigen Gangtherapien passiv bleiben, sodass die Rückerlangung der Bewegungsfähigkeit bei diesen Verfahren langsamer und weniger effektiv sei als unter Anwendung der intrinsischen neuromuskulären Feedbacktherapie (Abschnitt II.1, S. 7).

### **Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen**

Der AS benennt als zu erwartenden patientenrelevanten Nutzen der neuromuskulären Feedbacktherapie die Linderung von Krankheitsbeschwerden durch die Verringerung der Morbidität und die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die antragsgegenständliche Methode dient laut AS der Verbesserung und Herstellung der Gehfähigkeit. Dadurch soll laut AS die alltägliche Mobilität gesteigert werden. Zugleich erwartet der AS durch die eigenständige aufrechte Fortbewegung positive Effekte auf die Extremitätendurchblutung, das Herz-Kreislauf-System, die Prophylaxe einer Dekubitusbildung, die Darm- und Blasenfunktion sowie auf weitere Körperfunktionen (Abschnitt IV.1.1c, S. 26).

Konkret nennt der AS folgende „patientenrelevante[n] Parameter“, die zum Teil die vorgenannten postulierten Vorteile abdecken (Abschnitt III.4a, S. 18):

- Veränderung der Geschwindigkeit im 10-Meter-Gehtest (10MWT)
- Veränderung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6MinWT)
- Veränderung der für den „Timed up and go“ Test (TUG-Test) benötigten Zeit
- Veränderung im „Walking Index for Spinal Cord Injuries II“ Score (WISCI-II-Score)
- Veränderung im „Lower Extremity Motor Score“ (LEMS)
- Veränderungen des Wexner Score (Schweregrad der Stuhlinkontinenz)
- Cleveland Clinic Constipation Score (Schweregrad der Verstopfung)

Zudem äußert sich der AS zu unerwünschten Ereignissen (UEs) und zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) (Abschnitt III.4a, S. 19).

### **2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

Als Zielpopulation der antragsgegenständlichen Methode werden querschnittgelähmte Patientinnen und Patienten mit chronischer Rückenmarksverletzung (mindestens 6 Monate

nach der Verletzung [2]) angesehen, bei denen motorische Restfunktionen an den unteren Extremitäten erhalten sind.

Als Kernmerkmal der Methode wird die Erfassung der Restnervenimpulse über Hautelektroden und die Umsetzung der neuronalen Signale in eine Bewegung durch das Exoskelett betrachtet. Dadurch soll eine geschlossene Biofeedbackschleife aus intrinsischer Bewegungsidee und sensorischem Feedback hergestellt werden.

Als angemessene Vergleichsinterventionen werden grundsätzlich alle Gangtherapien gemäß der AWMF-Leitlinie „Rehabilitation der unteren Extremität, der Steh- und Gehfunktion bei Menschen mit Querschnittlähmung“ [2] angesehen, die das Ziel haben, die Gehfähigkeit zu verbessern oder zu erhalten. Die AWMF-Leitlinie skizziert einleitend die therapeutischen Behandlungsmethoden. Diese „sollten in erster Linie effektiv und effizient sein. Die Rehabilitation der unteren Extremität nach [Querschnittlähmung] beinhaltet in der Regel eine Kombination von unterschiedlichen therapeutischen Einzelinterventionen, die individuell auf den Patienten und sein spezifisches Lähmungsmuster abgestimmt werden. Aufgrund der Komplexität im Einzelfall hat sich die Leitliniengruppe gegen spezifische auf die Lähmungshöhe bezogene Beschreibungen der therapeutischen Interventionen entschieden. Es werden Therapieverfahren [...] dargestellt, aus denen [in] der Rehabilitationsphase entsprechende Kombinationen von therapeutischen Interventionen ausgewählt werden können.“ [2, S. 3]. Des Weiteren wird angemerkt: „Ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt wird, muss von den zuständigen Ärzten und Therapeuten unter Berücksichtigung der Situation des Patienten und der vorliegenden Gegebenheiten und verfügbaren Ressourcen entschieden werden“ [2, S. 4]. Beispielsweise werden in der Leitlinie grundsätzlich folgende Interventionen empfohlen: Gangtraining kombiniert mit FES, Einsatz von Hilfsmitteln (wie z. B. Exoskelett zur Unterstützung der Gehfunktion), Laufbandtraining mit Gewichtsentlastung und konventionelles Overground-Training der Gehfunktion [2, S. 11]. Zusätzlich werden mit Blick auf Tonusregulation, Förderung der Beweglichkeit und Koordination und motorisches Lernen beispielsweise physiotherapeutische Behandlungsverfahren auf neurophysiologischer Basis bei Patientinnen und Patienten mit einer Querschnittlähmung durchgeführt [2, S. 10].

Wie vom AS dargestellt, handelt es sich bei Morbidität (beispielsweise Darm- und Blasenfunktion, z. B. erhoben mittels Wexner Score und Cleveland Clinic Constipation Score), gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs (z. B. Dekubitusbildung) um patientenrelevante Endpunkte bzw. Endpunktkategorien. Zur Erhebung des patientenrelevanten Endpunkts Gehfähigkeit nennt der AS die Instrumente 10MWT, 6MinWT, TUG-Test und WISCI-II-Score. Das ebenfalls vom AS genannte Instrument LEMS wird dagegen als nicht bewertungsrelevant betrachtet, da es im Rahmen der neurologischen Untersuchung zur Klassifikation von Querschnittlähmungen verwendet wird und daher keine direkte Aussage zur Verbesserung der funktionellen Fähigkeiten erlaubt. Der AS erwartet weitere positive Effekte beispielsweise auf die Extremitätendurchblutung, das Herz-Kreislauf-System sowie auf weitere Körperfunktionen, die sich grundsätzlich in patientenrelevanten Endpunkten abbilden lassen.

## **2.2 Informationsbeschaffung**

Die Angaben zur Informationsbeschaffung für die neuromuskuläre Feedbacktherapie (Abschnitte IV.1.2 und IV.1.3) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

### **2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken**

#### **2.2.1.1 Darlegung des Antragstellers**

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

#### **2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

Die Recherche des AS ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die bibliografische Recherche sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgende Gründe:

Eine Prüfung der Informationsbeschaffung war aus folgenden Gründen nicht zuverlässig möglich:

- Es fehlt eine datenbankspezifische Darstellung der Suchstrategien mit eindeutiger Suchsyntax.
- In den vom AS angegebenen Suchstrategien wurden die Klammern falsch gesetzt.
- Es fehlen Angaben der Trefferzahlen zu den einzelnen Suchanfragen.
- Die Angaben zu den letztendlich verwendeten Suchoberflächen sowie Datenbanken bzw. Datenbanksegmenten sind nicht eindeutig.

### **2.2.2 Suche in Studienregistern**

#### **2.2.2.1 Darlegung des Antragstellers**

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

#### **2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

Die Suche des AS ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Suche in Studienregistern sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgende Gründe:

Bei einer Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen ergaben sich für die Studienregister deutliche Abweichungen. Die Suchsyntax des AS für ClinicalTrials.gov ergab 143 Treffer, im Gegensatz zu den vom AS dokumentierten 128 Treffern. Diese Differenz ist nicht durch den unterschiedlichen Suchzeitraum zu erklären, zumal eine Einschränkung nach neuen Registereinträgen auf der Suchoberfläche für den Zeitraum von 27.09.2021 (Suche des AS) bis 02.11.2021 (eigene Suche) keine neuen Treffer ergab. Die für das ICTRP Search Portal

angegebene Suchsyntax ergab mit der eigenen Suche 131 Registereinträge gegenüber den vom AS angegebenen 3 Registereinträgen. Eine Überprüfung war somit nicht zuverlässig möglich.

### **2.2.3 Studienselektion**

#### **2.2.3.1 Darlegung des Antragstellers**

Der AS beschreibt in Abschnitt IV.1.2 und Abschnitt IV.1.3 das Vorgehen bei der Selektion.

#### **2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

Im Hinblick auf die vom AS durchgeführte Studienselektion ist die Vollständigkeit des Studienpools fraglich. Das genaue Vorgehen bei der Studienselektion bleibt anhand der Angaben im Antrag unklar. Darüber hinaus erscheinen die gewählten Einschlusskriterien nicht vollständig sachgerecht (Abschnitt IV.1.2): Bei der bibliografischen Recherche sowie bei der Suche in Studienregistern wurde als Einschlusskriterium eine ausführliche Ergebnisdarstellung genannt. Dieses Einschlusskriterium ist inadäquat für die Suche in Studienregistern, da die Suche gemäß den Anforderungen des Antragsformulars abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen soll. In diesem Zusammenhang fällt auf, dass die Registereinträge zu den Publikationen Brinkemper 2021 [3] sowie Grasmücke 2017 [4] nicht aufgeführt werden. Vor dem Hintergrund, dass das Medizinprodukt in Japan für andere Indikationen bereits erstattet wird und die im Antrag eingeschlossene Studie in Deutschland durchgeführt wurde, erscheint auch die gewählte Limitierung des AS auf Publikationen in englischer Sprache fraglich.

### **2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung**

Die Informationsbeschaffung ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der bibliografischen Recherche, der Suche in Studienregistern und der Studienselektion nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Für einen Vergleich der Ergebnisse aus verschiedenen Studien schließt der AS selektiv die RCT Field-Fote 2011 [5] ein, eine Informationsbeschaffung zu möglichen Vergleichsinterventionen wird nicht dargestellt.

## **2.3 Studienliste**

### **2.3.1 Darlegung des Antragstellers**

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

#### **Studienpool**

Der AS führt in der Tabelle „Studienliste“ in Abschnitt IV.1.4 insgesamt 6 Einträge auf, die er als 5 abgeschlossene Studien (Sczesny-Kaiser 2015 [6], Grasmücke 2017 [7], Jansen 2017 [8], Jansen 2018 [9], Brinkemper 2021 [10]) und 1 laufende Studie (im Antrag als „Fox et al“ ohne Angabe einer Referenz bezeichnet) klassifiziert (Abschnitt IV.1.4, S. 30ff).

Des Weiteren nennt der AS 1 abgeschlossene RCT Field-Fote 2011 [5], die er für einen Vergleich mit der neuromuskulären Feedbacktherapie heranzieht (Abschnitt IV.1.7, S. 48ff).

## **Studiencharakteristika und Evidenzstufe / Ergebnissicherheit**

### ***Abgeschlossene Studien***

Laut AS handelt es sich um 5 separate, 1-armige Studien, die alle in Bochum durchgeführt worden sind, und in denen Patientinnen und Patienten mit einer Rückenmarksverletzung eine neuromuskuläre Feedbacktherapie erhielten.

Da für die Bewertung des Potenzials primär die Publikationen Grasmücke 2017 [7] und Field-Fote 2011 [5] herangezogen wurden, wird auf die Wiedergabe der Darlegung des AS zu den anderen Publikationen verzichtet. Die Gründe für das Heranziehen und Nichtheranziehen der Publikationen werden im folgenden Abschnitt 2.3.2 erläutert.

Laut AS handelt es sich bei der Publikation **Grasmücke 2017** um eine 1-armige Interventionsstudie, die in Bochum durchgeführt wurde. Die rekrutierten Patientinnen und Patienten wurden entsprechend der Klassifizierung der American Spinal Injury Association (ASIA) mit dem ASIA Impairment Score (AIS) eingestuft. 55 Personen mit chronischer Rückenmarksverletzung (komplette [AIS A] oder inkomplette [AIS C/D] Querschnittlähmung mit vorhandener Restmotorik der unteren Extremitäten) erhielten die neuromuskuläre Feedbacktherapie 5-mal die Woche über einen Zeitraum von 12 Wochen. Laut AS wurden 10MWT, 6MinWT und WISCI-II erfasst (Abschnitt IV.1.4, S. 31). Laut AS ist durch „das einarmige Studiendesign bzw. allgemein durch das Fehlen einer Kontrollgruppe von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen“ (Abschnitt IV.1.7, S. 48). Zum Evidenzgrad und zur Ergebnissicherheit macht der AS keine Angaben.

Dem AS zufolge wurde die RCT **Field-Fote 2011** zwischen 2002 und 2008 in den USA durchgeführt. Eingeschlossen wurden laut AS Patientinnen und Patienten mit chronischer Rückenmarksverletzung, bei denen die Querschnittlähmung inkomplett war. Der AS beschreibt die 4 Interventionen folgendermaßen: „TM (Laufbandtraining mit manueller Unterstützung), TS (Laufbandtraining mit elektrischer Stimulation), OG (Laufbandtraining mit elektrischer Stimulation) und LR (Laufbandtraining mit robotischer Unterstützung)“ (Abschnitt IV.1.7, S. 48f). Laut AS erfolgte das Training 5-mal pro Woche über einen Zeitraum von 12 Wochen. Der AS stellt Ergebnisse zum 10MWT sowie zum 2-Minuten-Gehtest (2MinWT) (inklusive einer darauf basierenden Schätzung zum 6MinWT) dar (Abschnitt IV.1.7, S. 48ff). Zum Evidenzgrad und zur Ergebnissicherheit (einschließlich Verzerrungspotenzial) macht der AS keine Angaben.

### ***Vergleich der abgeschlossenen Studien***

Der AS merkt an, dass es sich bei den „Studien“ gemäß Studienliste um 1-armige Verlaufsbeobachtungen handelt und somit eine Kontrollgruppe fehlt. Um den möglichen Vorteil der neuromuskulären Feedbacktherapie gegenüber den bisher verfügbaren Gangtherapien abzubilden, stellt der AS im Antrag die Vorher-nachher-Veränderungen aus Grasmücke 2017 denen aus Field-Fote 2011 gegenüber (Abschnitt IV.1.7, S. 48ff).



Der AS beschreibt, dass das Studienprotokoll zwischen den Studien „mit Ausnahme der Interventionsgruppen [...] recht ähnlich“ sei (Abschnitt IV.1.7, S. 48). Er präsentiert hierzu eine Tabelle mit verschiedenen Faktoren (beispielsweise Patientenpopulation, „Zustand des Patienten“, Häufigkeit der Behandlung und „Behandlungsvolumen“). Zudem stellt er die Ergebnisse zum 10MWT aus beiden Studien beziehungsweise das Ergebnis zum 6MinWT aus Grasmücke 2017 einer auf dem Ergebnis zum 2MinWT aus Field-Fote 2011 basierenden Schätzung zum 6MinWT gegenüber dar (Abschnitt IV.1.7, S. 50f).

In der Studie Field-Fote 2011 wurden 4 Gangtherapien miteinander verglichen. Der AS sieht eine absteigende Relevanz folgender 3 Behandlungen als Vergleichsintervention: TM, LR und TS. Laut AS ist die Intervention OG „für den Vergleich nicht geeignet. Diese Gruppe hat mit der Grasmücke-Studie in Bezug auf die Therapiemethode nichts gemeinsam. (d. h. keine Verwendung eines Laufbandes, keine elektrische Stimulation der Patienten).“ In der Bewertung des AS werden „die Ergebnisse dieser Gruppe als nicht relevant eingestuft, da es mehrere Faktoren zu vergleichen / auszuwerten gibt, die nicht im Interesse dieser Wiederaufnahme liegen“ (Abschnitt IV.1.7, S. 49).

### ***Laufende Studie***

Laut AS handelt es bei „Fox et al“ um eine 1-armige Interventionsstudie, die in den USA durchgeführt wird. Es sollen 24 Patientinnen und Patienten mit einer chronischen (> 1 Jahr nach Verletzung), sensorischen oder motorischen inkompletten Rückenmarksverletzung (AIS B, C, D) die neuromuskuläre Feedbacktherapie erhalten (5-mal pro Woche über einen Zeitraum von 12 Wochen). Dem AS zufolge wurden 10MWT, 6MinWT, UEs, SUEs, und „EMG“ erfasst. Eine Referenz oder Studienregisternummer, die eine eindeutige Identifizierung der laufenden Studie ermöglicht, nennt der AS nicht.

## **2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

### **Studienpool**

Der Studienliste zufolge hat der AS 5 Publikationen als relevant identifiziert, die er jeweils als abgeschlossene Studie berücksichtigt. Anhand des Studienregistereintrag DRKS00010250 [4] ist sicher nachvollziehbar, dass die Publikationen Sczesney-Kaiser 2015 und Grasmücke 2017 zu 1 Studie gehören. Zudem bestehen offensichtlich zum Teil deutliche Überlappungen der jeweiligen Patientenkollektive und Studienzeiträume: In den Publikationen Sczesney-Kaiser 2015, Grasmücke 2017, Jansen 2017 und Jansen 2018 liegen die individuellen Patientencharakteristika vor, für Brinkemper 2021 hingegen nicht. Ein Abgleich der Patientencharakteristika unter den 4 Publikationen lässt darauf schließen, dass die Patienten und Patienten aus den Publikationen Sczesney-Kaiser 2015, Jansen 2017 und Jansen 2018 größtenteils in der Auswertungspopulation der Publikation Grasmücke 2017 enthalten sind. Zudem wird Bochum als Studienort in den 5 Publikationen angegeben. In der Gesamtschau werden die 5 Publikation derselben Studie zugeordnet, die im Folgenden aufgrund des gemeinsamen Ortes der Durchführung als **Studie Bochum** bezeichnet wird.

Aufgrund der zuvor beschriebenen zum Teil deutlichen Überlappungen der Patientinnen und Patienten werden vornehmlich die auf der größten Anzahl von den Patientinnen und Patienten basierenden Auswertungen in der Publikation Grasmücke 2017 für die Bewertung herangezogen. Sofern relevante Daten zu einzelnen Endpunkten allein in den Publikationen Sczesney-Kaiser 2015, Jansen 2017, Jansen 2018 oder Brinkemper 2021 berichtet werden, werden auch diese berücksichtigt.

## **Studiencharakteristika und Evidenzstufe / Ergebnissicherheit**

### ***Abgeschlossene Studien***

In die Studie **Bochum** wurden gemäß Grasmücke 2017 in Bochum zwischen 01/2012 und 06/2016 insgesamt 60 Patientinnen und Patienten mit einer Querschnittlähmung eingeschlossen. Es wurden Patientinnen und Patienten mit einer chronischen inkompletten Rückenmarksverletzung berücksichtigt, die mit AIS C und D eingestuft wurden, sowie solche mit einer chronischen kompletten Rückenmarksverletzung, die mit AIS A klassifiziert wurden und Zonen partiellen Funktionserhalts aufwiesen. Alle Patientinnen und Patienten mussten über restliche motorische Funktionen in der Hüft- und Kniemusculatur verfügen zum Ansteuern und zur Kontrolle des Exoskeletts. Muskelkraftgrade von 1/5 oder 2/5 nach Frankel und Janda waren für den Studieneinschluss erforderlich. Ob und gegebenenfalls welche Behandlungen die Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss erhalten hatten und Angaben zur Stabilität der Gehfähigkeit vor Studienbeginn wurden nicht berichtet.

5 der 60 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind aus der Studie ausgeschieden, da sie länger pausiert haben oder das Training aus privaten oder beruflichen Gründen aufgegeben haben. Es wurden die Daten von 55 Patientinnen und Patienten ausgewertet. Das mittlere Alter lag bei 44,3 Jahren, wobei die Patientinnen und Patienten im Durchschnitt seit rund 7 Jahren querschnittgelähmt waren. 18 Patientinnen und Patienten mit der Klassifikation AIS A, 24 Patientinnen und Patienten mit AIS C und 13 mit AIS D nahmen an der Studie teil.

Alle Patientinnen und Patienten erhielten an 5 Tagen in der Woche ein körpergewichtunterstütztes Laufbandtraining mit der neuromuskulären Feedbacktherapie über einen Zeitraum von 12 Wochen. Eine Trainingseinheit dauerte 90 Minuten und beinhaltete neben dem Laufbandtraining einen Gehstest vor und nach dem Training sowie die reguläre Physiotherapie. Die mittlere Anzahl der Trainingseinheiten betrug 58,8 (Standardabweichung [SD]: 2,4). Die Physiotherapie wurde in der Publikation nicht näher beschrieben. Zur Gehfähigkeit werden Ergebnisse zum 10MWT und 6MinWT sowie zum WISCI-II-Score berichtet.

Die RCT **Field-Fote 2011** wurde zwischen 05/2002 und 12/2008 in den USA durchgeführt. Es wurden Personen mit einer chronischen ( $\geq 1$  Jahr) inkompletten Rückenmarksverletzung gemäß AIS C oder D eingeschlossen, bei denen eine Verletzung am 10. Brustwirbel oder höher vorlag. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten fähig sein, mindestens 1 Schritt mit einem 1 Bein zu gehen und mit moderater Unterstützung (50 % Anstrengung) durch 1 andere Person aufzustehen.

Es wurden 74 Patientinnen und Patienten 4 Gruppen randomisiert zugeteilt: Die TM-Gruppe erhielt ein Laufbandtraining mit manueller Unterstützung (N = 19), die TS-Gruppe ein Laufbandtraining mit FES (N = 22), die OG-Gruppe ein Overground-Training mit FES (N = 18) und die LR-Gruppe ein Laufbandtraining mit einem robotischen Exoskelett (N = 15). Alle Interventionen erfolgten mit einer Körpergewichtsunterstützung. In der TS- und OG-Gruppe wurde zur FES jeweils ein Gerät verwendet, das elektrische Impulse über Elektroden an Nerven schickt, um Muskelkontraktionen und Bewegungen auszulösen. Von den der jeweiligen Gruppe zugeteilten Patientinnen und Patienten wurden 17, 18, 15 bzw. 14 Patientinnen und Patienten in der Auswertung berücksichtigt. Das mittlere Alter lag in den 4 Gruppen zwischen 38,5 und 45 Jahren. In der Publikation gibt es keine Angaben zur Dauer der Querschnittlähmung und Klassifikation gemäß AIS.

Alle Patientinnen und Patienten erhielten an 5 Tagen über einen Zeitraum von 12 Wochen die Intervention gemäß Randomisierung. Eine Trainingseinheit dauerte 60 Minuten (davon 10 bis 15 Minuten Vorbereitung). Die mittlere Anzahl der Trainingseinheiten betrug 49 (SD: 7). Es gibt in der Publikation keine Angaben zur Durchführung einer Physiotherapie. Für den Endpunkt Gehfähigkeit werden in der Publikation Ergebnisse zum 10MWT und 2MinWT dargestellt.

### ***Vergleich der Ergebnisse der abgeschlossenen Studien***

Um den möglichen Vorteil der neuromuskulären Feedbacktherapie gegenüber den bisher verfügbaren Gangtherapien abzubilden, stellt der AS im Antrag die Vorher-nachher-Veränderungen aus der Studie Bochum denen aus der Studie Field-Fote 2011 gegenüber. Die RCT Field-Fote 2011 wird somit vom AS im Sinne einer 1-armigen Verlaufsbeobachtung vorgelegt.

Dieses Vorgehen ist grundsätzlich möglich, wenn die Patientenauswahl, der Behandlungskontext und die Endpunkterfassung der beiden Studien hinreichend vergleichbar sind. Mit Blick auf die zuvor beschriebenen Charakteristika wurde diese Voraussetzung für die vorliegende Potenzialbewertung als gegeben angesehen. Auch wenn konkrete Angaben zur Physiotherapie in beiden Studien fehlen, so erscheint die Annahme plausibel, dass die Teilnehmerinnen und Teilnehmer eine Physiotherapie erhielten, die zwischen den Studien vergleichbar war. Somit lässt sich bei ausreichend großen Unterschieden in den Ergebnissen ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten. Daher wird nachfolgend der vom AS vorgeschlagene Vergleich der Ergebnisse beider Studien herangezogen (Abschnitt IV.1.7, S. 48ff).

Der AS stuft die Intervention OG aus der Studie Field-Fote 2011 für den Vergleich mit der neuromuskulären Feedbacktherapie als nicht geeignet ein. Zudem sieht der AS hinsichtlich der Eignung als Vergleichsintervention eine absteigende Relevanz der übrigen 3 Gangtherapien. Mit Blick auf die Abschnitte 2.1.1 und 2.1.2 wird dem AS nicht zugestimmt. Alle 4 in der Studie Field-Fote 2011 eingesetzten Interventionen entsprechen demnach grundsätzlich einer in Deutschland üblichen Standardversorgung [2]. Daher sind für den Vergleich alle

4 Interventionen aus der Studie Field-Fote 2011 ohne Abstufung bezüglich der Relevanz heranzuziehen. Zwar werden die Ergebnisse der 4 Interventionen im Folgenden auch einzeln dargestellt, allerdings werden für den Vergleich mit der neuromuskulären Feedbacktherapie die in den 4 Interventionen beobachteten Werte jeweils zu einem Wert zusammengefasst; die resultierenden Werte werden herangezogen. Dieses Vorgehen spiegelt die Versorgung wider, da es keine einzelne Standardbehandlung für querschnittgelähmte Patientinnen und Patienten gibt, sondern eine Kombination von unterschiedlichen therapeutischen Einzelinterventionen unter Berücksichtigung der Situation der querschnittgelähmten Person und der vorliegenden Gegebenheiten und verfügbaren Ressourcen angewendet wird (siehe Abschnitte 2.1.1 und 2.1.2).

Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA [1] sind 1-armige Verlaufsbeobachtungen der Evidenzstufe IV zuzuordnen. Beim herangezogenen Vergleich der Ergebnisse beider Studien wird die qualitative Ergebnissicherheit als höchstens sehr gering eingestuft.

## **2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien**

### **2.4.1 Darlegung des Antragstellers**

In den Ergebnistabellen (Abschnitt IV.1.5, S. 35ff) stellt der AS für verschiedene Endpunkte bzw. Operationalisierungen die Ergebnisse zum Vorher-nachher-Vergleich aus der Studie Bochum (5 Publikationen) dar.

Zusätzlich stellt er den Ergebnissen aus Grasmücke 2017 die aus Field-Fote 2011 – sofern vorhanden – gegenüber (Abschnitt IV.1.7, S. 50ff). Da die Ergebnisse der Studie Bochum ohne Vergleichsdaten keinen Erkenntnisgewinn für die vorliegende Potenzialbewertung schaffen, werden lediglich die Ergebnisse aus dem Vergleich der beiden Studien herangezogen. Eine Ausnahme davon sind die Angaben zu UEs, die auch ohne Vergleichsdaten dargestellt werden.

### **2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

#### **Gehfähigkeit**

Der Endpunkt Gehfähigkeit wurde in beiden Studien zum einen über die Gehgeschwindigkeit und zum anderen über die in einer vorgegebenen Zeit erreichte Gehstrecke gemessen. Die Gehgeschwindigkeit wurde in beiden Studien mittels 10MWT erhoben. Die vorgegebene Zeit unterschied sich dagegen zwischen den Studien; während es in der Studie Bochum 6 Minuten waren (6MinWT), waren es in der Studie Field-Fote 2011 2 Minuten (2MinWT).

Um einen Vergleich der Ergebnisse zur Gehstrecke zu ermöglichen, führt der AS eine Multiplikation der 2MinWT-Ergebnisse mit dem Faktor 3 durch. Hierdurch wird eine zusätzliche Verzerrung des Vergleichs erzeugt, wenn auch erwartbar zuungunsten der Feedbacktherapie (Annahme: über einen längeren Zeitraum [Vergleich von 2 Minuten mit 6 Minuten] nimmt die Durchschnittsgeschwindigkeit tendenziell ab). Hinzu kommen beträchtliche Unterschiede in den Ausgangswerten zwischen den beiden Studien: Während die Patientinnen und Patienten der Studie Bochum zu Studienbeginn 98,71 (SD: 95,80) m in

6 Minuten zurücklegten, waren es bei den Patientinnen und Patienten der Studie Field-Fote 2011 geschätzt (3-mal Gehstrecke in 2 Minuten) lediglich 62,9 (SD: 71,6) m.

Da die Ausgangswerte beim 10MWT weniger stark zwischen den Studien voneinander abweichen und zudem kein Problem einer zusätzlichen Verzerrung des Vergleichs durch Schätzung (vgl. 6MinWT) besteht, werden ausschließlich die Ergebnisse zum 10MWT für den Endpunkt Gehfähigkeit zur Bewertung des Potenzials herangezogen. Die Ergebnisse des 6MinWT wurden nur insoweit berücksichtigt, als geprüft wurde, ob diese den Schlussfolgerungen auf Basis der 10MWT-Ergebnissen widersprechen. Dies war nicht der Fall.

### ***10MWT***

Die Ergebnisse zum 10MWT sind der Tabelle 1 zu entnehmen. In den Studien Bochum und Field-Fote 2011 gingen die Patientinnen und Patienten gemäß selbst gewählter Geschwindigkeit bzw. gemäß schnellster angenehmer Geschwindigkeit. Der Test erfolgte in beiden Studien ohne Körpergewichtsunterstützung, bei Bedarf waren jedoch beispielsweise Hilfsmittel und Orthesen erlaubt.

Unter der neuromuskulären Feedbacktherapie wurde nach 12 Wochen im Vergleich zum Studienbeginn eine Verbesserung von im Mittel 0,14 (SD: k. A.) m/s beobachtet. Bei gemeinsamer Betrachtung aller in Field-Fote 2011 angewandten Interventionen ergibt sich im Vergleich zur neuromuskulären Feedbacktherapie eine deutlich kleinere Verbesserung von im Mittel 0,05 (SD: 0,09) m/s.

Als klinisch relevant stuft der AS basierend auf Forrest 2014 [11] eine Verbesserung um 0,15 m/s ein. Für die vorliegende Potenzialbewertung wurde diese Verbesserung zugrunde gelegt, um Abschätzungen über den Anteil an Respondern in den Gruppen treffen zu können. Unter Annahme einer Normalverteilung ergäbe sich ein Anteil von Patientinnen und Patienten mit einer in diesem Sinne relevanten Verbesserung von fast 50 % unter der neuromuskulären Feedbacktherapie und von etwa 15 % unter den Interventionen in Field-Fote 2011 (gemeinsame Betrachtung der 4 Interventionen).

Tabelle 1: Ergebnisse – 10MWT

Studie Gangtherapie	N <sup>a</sup>	Wert	Wert	Änderung nach 12
		Studienbeginn [m/s]	nach 12 Wochen [m/s]	Wochen im Vergleich zum Studienbeginn [m/s]
		MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
<b>Bochum</b>				
Neuromuskuläre Feedbacktherapie <sup>b</sup>	55	0,14 (0,16)	0,28 (0,32)	0,14 (k. A.)
<b>Field-Fote 2011</b>				
TM	17	0,17 (0,14)	0,22 (0,17)	0,04 (0,07)
TS	18	0,18 (0,18)	0,23 (0,18)	0,05 (0,09)
OG	15	0,19 (0,21)	0,28 (0,28)	0,09 (0,11)
LR	14	0,17 (0,10)	0,18 (0,10)	0,01 (0,05)
TM/ TS/ OG/ LR <sup>c</sup>	64	0,18 (0,16)	0,23 (0,19)	0,05 (0,09)
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden.				
b. eigene Umrechnung von s/10 m in m/s				
c. Zusammenfassung der Ergebnisse für die 4 Behandlungsarme erfolgte in eigener Berechnung				
10MWT: 10-Meter Walk Test; k. A.: keine Angabe; LR: Laufbandtraining mit robotischer Unterstützung; m: Meter; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; s: Sekunde; OG: Overground-Training mit funktioneller elektrischer Stimulation; SD: Standardabweichung; TM: Laufbandtraining mit manueller Unterstützung; TS: Laufbandtraining mit funktioneller elektrischer Stimulation				

## UEs

In der Publikation Grasmücke 2017 werden keine Angaben zu UEs unter der neuromuskulären Feedbacktherapie gemacht. Laut der Publikation Jansen 2018 traten bei 4 Patientinnen und Patienten der dort ausgewerteten Teilpopulation UEs (Rötungen der Haut im Bereich der Elektroden, Beinmanschetten und Schuhe), jedoch keine schweren UEs auf. In den anderen 3 Publikationen zur Studie Bochum (Brinkemper 2021, Jansen 2017, Sczesny-Kaiser 2015) wurde berichtet, dass in der jeweils ausgewerteten Teilpopulation keine UEs aufgetreten waren. In der Studie Field-Fote 2011 gibt es keine Angaben zu UEs.

## 2.5 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.

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

### 2.6.1 Darlegung des Antragstellers

Der Abschnitt IV.1.7 enthält in weiten Teilen textgleiche Ausführungen zum vorgelegten Vergleich und dessen Ergebnissen wie in Abschnitt IV.1.1b. Zusätzlich stellt er die Vorher-nachher-Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten in der Studie Bochum zusammenfassend dar.

Der AS schlussfolgert, dass die neuromuskuläre Feedbacktherapie „zu einer signifikanten Verbesserung der Gehfähigkeit, d. h. der körperlichen Leistungsfähigkeit der Patienten führt und damit im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf effektiv zur Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten beiträgt. Dies zeigt sich in den durchweg positiven Ergebnissen bei den Funktionstests 10MWT, 6MWT, TUG sowie in der Verbesserung des WISCI-II aber auch des LEM-Scores. In den Tests, für die eine etablierte MCID [...] bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen bekannt ist (10MWT, 6MWT), liegen die Ergebnisse der Patienten in diesen Tests deutlich über dem Wert der jeweiligen MCID. Es handelt sich also eindeutig um klinische relevante Effekte“ (Abschnitt IV.1.7, S. 54f). Dem AS zufolge führt die neuromuskuläre Feedbacktherapie „Neben der Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit der Patienten [...] auch zu einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu einer Verringerung der Schmerzintensität bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen, die an neuropathischen Schmerzen leiden. Schließlich sind keine unerwünschten oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse während der intrinsischen neuromuskulären Feedbacktherapie bekannt“ (Abschnitt IV.1.7, S. 54f).

Im Vergleich zur „extrinsischen Lokomotionstherapie“, bei der laut AS die querschnittgelähmte Person zu passiv bleibe, sodass die Wiedererlangung der Bewegungsfähigkeit zu langsam erfolge und daher nicht ausreichend effektiv sei, sieht der AS bei der intrinsischen neuromuskulären Feedbacktherapie insbesondere folgenden Vorteil: Es komme zu einer physiologischen Rückmeldung der Bewegung der Extremitäten an das Gehirn, wobei einzelne Untersuchungen Hinweise auf kortikale Veränderungen liefern, die möglicherweise für eine Reorganisation im Gehirn stehen. Dies wiederum könne zu einem besseren Verständnis von Bewegung bei Patienten führen. Dem AS zufolge sind die durch die neuromuskuläre Feedbacktherapie erzielten Trainingserfolge nachhaltig, wenn die Patientinnen und Patienten eine Aktivitätssteigerung erreichen, die für selbstständiges Gehen und Stehen ausreicht. Dadurch könne die beschriebene Verbesserung der Krankheitssymptome erreicht werden, die dann auch über das Therapieende hinaus anhalte. Im Gegensatz zu den derzeit verfügbaren Therapiemöglichkeiten können laut AS Patientinnen und Patienten mithilfe der neuromuskulären Feedbacktherapie die intrinsische Bewegungskontrolle wiedererlangen. (Abschnitt IV.1.7, S. 55f).

## **2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

Zur Bewertung der Methode lagen Ergebnisse aus 5 Publikationen (Sczesny-Kaiser 2015, Grasmücke 2017, Jansen 2017, Jansen 2018 und Brinkemper 2021) zu einer 1-armigen Verlaufsbeobachtung vor, die im vorliegenden Bericht als Studie Bochum bezeichnet wird. In dieser Studie erhielten querschnittgelähmte Patientinnen und Patienten mit chronischer Rückenmarksverletzung, bei denen motorische Restfunktionen an den unteren Extremitäten erhalten waren, eine neuromuskuläre Feedbacktherapie. Des Weiteren war 1 RCT Field-Fote 2011 zum Vergleich 4 anderer Gangtherapien vorgelegt worden, die ebenfalls querschnittgelähmte Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Rückenmarksverletzung einschloss. Die 4 Gangtherapien umfassten ein Laufbandtraining mit manueller Unterstützung

(TM), ein Laufbandtraining mit funktioneller elektrischer Stimulation (TS), ein Overground-Training mit funktioneller elektrischer Stimulation (OG) und ein Laufbandtraining mit robotischer Unterstützung (LR).

Um den möglichen Vorteil der neuromuskulären Feedbacktherapie gegenüber den bisher verfügbaren Gangtherapien abzubilden, wurden die Vorher-nachher-Veränderungen aus der Studie Bochum mit denen aus der Studie Field-Fote 2011 verglichen. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich möglich, wenn die Patientenauswahl, der Behandlungskontext und die Endpunkterfassung der beiden Studien hinreichend vergleichbar sind. Mit Blick auf die zuvor beschriebenen Charakteristika wurde diese Voraussetzung für die vorliegende Potenzialbewertung als gegeben angesehen. Somit ließ sich grundsätzlich bei ausreichend großen Unterschieden in den Ergebnissen ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten.

Für den Vergleich mit der neuromuskulären Feedbacktherapie wurden alle 4 Interventionen der Studie Field-Fote 2011 herangezogen, da sie gleichermaßen in der AWMF-Leitlinie „Rehabilitation der unteren Extremität, der Steh- und Gehfunktion bei Menschen mit Querschnittlähmung“ [2] abgebildet sind. Für den Vergleich mit der neuromuskulären Feedbacktherapie wurden die zusammengefassten Werte der 4 Interventionen herangezogen. Dieses Vorgehen spiegelt eine in Deutschland übliche Standardversorgung wider, da es keine einzelne Standardbehandlung für querschnittgelähmte Patientinnen und Patienten gibt, sondern eine Kombination von unterschiedlichen therapeutischen Einzelinterventionen unter Berücksichtigung der Situation der querschnittgelähmten Person und der vorliegenden Gegebenheiten und verfügbaren Ressourcen angewendet wird.

Der Endpunkt Gehfähigkeit wurde in beiden Studien zum einen über die Gehgeschwindigkeit und zum anderen über die in einer vorgegebenen Zeit erreichte Gehstrecke gemessen. Die Gehgeschwindigkeit wurde in beiden Studien mittels 10MWT erhoben. Die vorgegebene Zeit unterschied sich dagegen zwischen den Studien; während es in der Studie Bochum 6 Minuten waren (6MinWT), waren es in der Studie Field-Fote 2011 2 Minuten (2MinWT). Für einen Vergleich der Ergebnisse zur Gehstrecke wäre beispielsweise eine Multiplikation der 2MinWT-Ergebnisse mit dem Faktor 3 nötig gewesen. Mit dieser Schätzung ginge jedoch eine Verzerrung einher: Es ist zu erwarten, dass die Durchschnittsgeschwindigkeit nicht konstant ist, sondern über einen längeren Zeitraum (Vergleich von 2 Minuten mit 6 Minuten) tendenziell abnimmt. Da beim Vergleich der Ergebnisse des 10MWT keine Schätzung nötig war, wurden ausschließlich die Ergebnisse dieses Instruments für den Endpunkt Gehfähigkeit zur Bewertung des Potenzials herangezogen. Zudem waren für den Vergleich zwischen den Studien die Ausgangswerte zu Studienbeginn beim 10MWT ähnlicher als beim 6MinWT. Für den Vergleich der Ergebnisse beider Studien wird die qualitative Ergebnissicherheit als höchstens sehr gering eingestuft. Unter der neuromuskulären Feedbacktherapie wurde nach 12 Wochen im Vergleich zum Studienbeginn eine Verbesserung der Gehgeschwindigkeit von im Mittel 0,14 m/s (SD: k. A.) beobachtet. Bei gemeinsamer Betrachtung aller in Field-Fote 2011



angewandten Interventionen ergibt sich eine im Vergleich zur neuromuskulären Feedbacktherapie deutlich kleinere Verbesserung von im Mittel 0,05 (SD: 0,09) m/s.

In der Publikation Forrest 2014 wird eine Verbesserung der Gehgeschwindigkeit von 0,15 m/s als klinisch relevant angegeben. Für die vorliegende Potenzialbewertung wurde diese Verbesserung zugrunde gelegt, um Abschätzungen über den Anteil an Respondern in den Gruppen treffen zu können. Unter Annahme einer Normalverteilung ergäbe sich ein Anteil von Patientinnen und Patienten mit einer in diesem Sinne relevanten Verbesserung von fast 50 % unter der neuromuskulären Feedbacktherapie und von etwa 15 % unter den Interventionen in Field-Fote 2011 (gemeinsame Betrachtung der 4 Interventionen). Der sich so ergebende Effekt wird unter Berücksichtigung der qualitativen Ergebnissicherheit als ausreichend groß angesehen, um ein Potenzial der neuromuskulären Feedbacktherapie abzuleiten.

Insgesamt lässt sich für querschnittgelähmte Patientinnen und Patienten mit chronischer Rückenmarksverletzung (mindestens 6 Monate nach der Verletzung), bei denen motorische Restfunktionen an den unteren Extremitäten erhalten sind, basierend auf dem Vergleich der Ergebnisse beider Studien ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für die neuromuskuläre Feedbacktherapie ableiten. Dieses Potenzial beruht auf den Erkenntnissen zum Endpunkt Gehfähigkeit.

Ein Beleg für den Nutzen der Methode kann auf Basis der vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden, da u. a. die qualitative Ergebnissicherheit höchstens sehr gering ist.

### **3 Potenzialbewertung**

Der vorliegende Antrag bezieht sich auf eine Potenzialbewertung nach § 137e SGB V für die Methode neuromuskuläre Feedbacktherapie bei querschnittgelähmten Patientinnen und Patienten mit chronischer Rückenmarksverletzung (mindestens 6 Monate nach der Verletzung), bei denen motorische Restfunktionen an den unteren Extremitäten erhalten sind.

Zur Bewertung der neuromuskulären Feedbacktherapie lag ein Vergleich von Ergebnissen aus verschiedenen Studien für den Endpunkt Gehfähigkeit vor.

Die Ergebnisse zur Gehgeschwindigkeit deuten darauf hin, dass die neuromuskuläre Feedbacktherapie im Vergleich zu anderen gemäß Leitlinie empfohlenen Gangtherapien mit einer besseren Gehfähigkeit verbunden ist. Bedeutsame unerwünschte Ereignisse wurden unter der neuromuskulären Feedbacktherapie nicht berichtet.

Auf Basis der eingereichten Unterlagen lässt sich für die neuromuskuläre Feedbacktherapie bei querschnittgelähmten Patientinnen und Patienten mit chronischer Rückenmarksverletzung (mindestens 6 Monate nach der Verletzung), bei denen motorische Restfunktionen an den unteren Extremitäten erhalten sind, das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative erkennen, das auf den vorhandenen Erkenntnissen zum Endpunkt Gehfähigkeit beruht.

## **4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie**

### **4.1 Darlegung des Antragstellers**

Der AS hat zu den Eckpunkten einer Erprobungsstudie keine Angaben gemacht.

### **4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie**

Da sich für die beantragte Methode ein Potenzial ergibt, werden im Folgenden Eckpunkte einer denkbaren Erprobungsstudie skizziert.

#### **Studientyp**

Es sollte eine randomisierte kontrollierte Studie mit verblindeter Endpunkterhebung durchgeführt werden.

#### **Zielpopulation**

In die Studie sollten querschnittgelähmte Patientinnen und Patienten mit chronischen Rückenmarksverletzungen (mindestens 6 Monate nach der Verletzung) eingeschlossen werden, bei denen motorische Restfunktionen an den unteren Extremitäten erhalten sind. Genaue Ein- und Ausschlussgründe sind im Rahmen der konkreten Studienplanung festzulegen. So sollte beispielsweise geprüft werden, ob eine Festlegung im Hinblick auf bestimmte Rückenmarksverletzungen (z. B. je nach Läsionshöhe, ASIA-Klassifikation und initialer Gehfähigkeit) erfolgen sollte. Ebenso sind Ausschlussgründe wie z. B. (Teil-)Amputation der unteren Extremitäten, ausgeprägte fixierte Gelenkkontrakturen oder knöcherne Instabilität zu definieren.

#### **Prüfintervention**

In der Prüfgruppe erfolgt in Ergänzung zur konventionellen Physiotherapie (ohne Gangtherapie) die neuromuskuläre Feedbacktherapie mit willensgesteuerter bioelektrischer Regelung an 5 Tagen pro Woche über einen Zeitraum von 3 Monaten.

#### **Angemessene Vergleichsintervention(en)**

Als Vergleichsintervention soll in Ergänzung zur konventionellen Physiotherapie eine Gangtherapie gemäß Leitlinie erfolgen [2]. Hierzu zählen insbesondere Gangtraining kombiniert mit FES, Einsatz von Hilfsmitteln (wie z. B. Exoskelett [ohne neuronale Steuerung]) zur Unterstützung der Gehfunktion, Laufbandtraining mit Gewichtsentlastung und konventionelles „overground“ Training der Gehfunktion. Die Häufigkeit und die Dauer der Vergleichsintervention und der Prüfintervention sollten vergleichbar sein. Zudem sollte dokumentiert werden, wie viele Patientinnen und Patienten die jeweilige Gangtherapie erhalten haben.

#### **Studienplanung**

Das Studienziel ist es nachzuweisen, dass bei querschnittgelähmten Patientinnen und Patienten mit chronischen Rückenmarksverletzungen, bei denen motorische Restfunktionen an den

unteren Extremitäten erhalten sind, die neuromuskuläre Feedbacktherapie im Vergleich zur Standardversorgung bezüglich der Gehfähigkeit überlegen ist.

Als primärer Endpunkt wird die Gehfähigkeit (z. B. im Sinne von Gehstrecke oder -geschwindigkeit) zu Behandlungsende (nach 3-monatiger Behandlungsphase) vorgeschlagen. Die genaue Operationalisierung des Endpunkts sollte ein Responsekriterium im Sinne einer individuellen Minimal important Difference beinhalten und ist im Rahmen der konkreten Studienplanung festzulegen.

Die Nachbeobachtung sollte einen Zeitraum von 6 Monaten ab Beendigung der Therapie umfassen.

Als sekundäre Endpunkte werden insbesondere vorgeschlagen:

- 1) Endpunkte zur Morbidität, einschließlich:
  - Gehfähigkeit (z. B. im Sinne von Gehstrecke oder -geschwindigkeit) zum Zeitpunkt 6 Monate nach Beendigung der Therapie
  - Körperfunktionen (z. B. Darm- und Blasenfunktion)
- 2) die gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu messen)
- 3) schwerwiegende oder schwere unerwünschte Ereignisse

Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung (bspw. Physiotherapie, unbeaufsichtigtes Trainingsprogramm, Medikamente gegen Spastizität) oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.

Eine stratifizierte Randomisierung (z. B. nach Schweregrad der Rückenmarksverletzung) ist in Erwägung zu ziehen. Die Studie sollte multizentrisch durchgeführt werden. Derzeit gibt es in Deutschland 5 auf die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Rückenmarksverletzung spezialisierten Zentren, die die intrinsische neuromuskuläre Feedbacktherapie anwenden.

Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahlen zu verstehen.

- Zum Zwecke der vorliegenden Fallzahlschätzung wurden die vorhandenen Daten zur Gehfähigkeit aus Grasmücke 2017 [7] und Field-Fote 2011 [5] sowie das in Forrest 2014 vorgeschlagene Responsekriterium herangezogen [11]. Hieraus ergäbe sich für die Interventionsgruppe eine relevante Verbesserung bei rund 50 % der Patientinnen und Patienten und für die Kontrollgruppe bei rund 15 % der Patientinnen und Patienten (siehe Abschnitt 2.4.2). Der Fallzahlschätzung lag ein konservativer Ansatz zugrunde, um die bestehenden Unsicherheiten (insbesondere mit Blick auf die Ergebnissicherheit sowie das

in Forrest 2014 verwendete Responsekriterium) zu berücksichtigen. Daher wurde mit Responderanteilen von 45 % und 20 % ein kleinerer Unterschied angenommen.

- Unter den üblichen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau 5 %, 2-seitig, Power 90 %) resultiert eine Fallzahl von ca. 150 Patientinnen und Patienten, die in die Studie aufzunehmen sind. Damit liegt die Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie. Eine exakte Fallzahlkalkulation muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.
- In Anbetracht der zur Verfügung stehenden derzeit 5 Behandlungszentren ergibt sich ein Rekrutierungszeitraum von etwa 18 Monaten.

Insgesamt ergibt sich, dass eine Erprobungsstudie nach etwa 3 Jahren aussagekräftige Ergebnisse erbringen kann.

Für die Studie ist die Notwendigkeit einer Anzeige beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu prüfen. Die Studie ist unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice (GCP) durchzuführen.

### **Studienkosten**

Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier ca. 150 Patientinnen und Patienten) und normalem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5500 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Da die geschätzte Fallzahl am unteren Ende der Kategorie mittelgroß liegt, ist dies eine eher konservative Annahme. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 825 000 € berechnen.

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

## 5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich. Die prinzipielle Machbarkeit einer randomisierten kontrollierten Studie für die vorliegende Zielpopulation wird bspw. durch die Studie Field-Fote 2011 gezeigt [5].

Bei einer jährlichen Zahl von ca. 2400 neu auftretenden Querschnittlähmungen [12] ist erwartbar, dass eine genügend große Zahl von Betroffenen für eine Erprobungsstudie in der geplanten Zeit zu rekrutieren ist. Es ist anzunehmen, dass Betroffene einen hohen Leidensdruck und somit ein hohes Interesse an einer Studienteilnahme haben, auch wenn dies bedeutet, dass sie für den Zeitraum der 3-monatigen Behandlung in eine der 5 auf die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Rückenmarksverletzung spezialisierten Kliniken verlegt werden müssten, die die intrinsische neuromuskuläre Feedbacktherapie anwenden, oder ggf. weite Anreisen zu diesen Kliniken in Kauf nehmen müssten. Sollten bei der finalen Studienplanung dennoch Rekrutierungsschwierigkeiten gesehen werden, könnte der Kreis potenzieller Studienzentren dadurch erweitert werden, dass die 5 genannten Kliniken nur die Prüfintervention anwenden und wenige weitere Kliniken hinzugezogen werden, die die Vergleichsintervention(en) anbieten. Denkbar ist ferner, dass weitere Kliniken als Leistungsanbieter (und damit Studienzentren) hinzukommen.

## 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Deutschsprachige Gesellschaft für Paraplegie. Rehabilitation der unteren Extremität, der Steh- und Gehfunktion bei Menschen mit Querschnittlähmung [online]. 2018 [Zugriff: 11.11.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/179-009l\\_S2e\\_Reha-untere-Extremitaet-Steh-Gehfunktion-Querschnittlaehmung\\_2019-09.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/179-009l_S2e_Reha-untere-Extremitaet-Steh-Gehfunktion-Querschnittlaehmung_2019-09.pdf).
3. Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil. Einfluss von Lokomotionstherapie mit dem tragbaren exoskelett HAL auf die Blasen- und Darmfunktion bei akut und chronisch rückenmarksverletzten Patienten [online]. [Zugriff: 03.11.2021]. URL: [https://www.drks.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL\\_ID=DRKS00023156](https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00023156).
4. BG Universitätsklinikum Bochum. Funktionelles Outcome Querschnittgelähmter nach exoskeletaler Neurorehabilitation mit dem Hybrid assistive limb (HAL) Exoskelett [online]. [Zugriff: 03.11.2021]. URL: [https://www.drks.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL\\_ID=DRKS00010250](https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00010250).
5. Field-Fote EC, Roach KE. Influence of a locomotor training approach on walking speed and distance in people with chronic spinal cord injury: a randomized clinical trial. *Phys Ther* 2011; 91(1): 48-60. <https://dx.doi.org/10.2522/ptj.20090359>.
6. Sczesny-Kaiser M, Hoffken O, Aach M et al. HAL exoskeleton training improves walking parameters and normalizes cortical excitability in primary somatosensory cortex in spinal cord injury patients. *J Neuroeng Rehabil* 2015; 12: 68. <https://dx.doi.org/10.1186/s12984-015-0058-9>.
7. Grasmucke D, Zierjacks A, Jansen O et al. Against the odds: what to expect in rehabilitation of chronic spinal cord injury with a neurologically controlled Hybrid Assistive Limb exoskeleton. A subgroup analysis of 55 patients according to age and lesion level. *Neurosurg Focus* 2017; 42(5): E15. <https://dx.doi.org/10.3171/2017.2.FOCUS171>.
8. Jansen O, Schildhauer TA, Meindl RC et al. Functional Outcome of Neurologic-Controlled HAL-Exoskeletal Neurorehabilitation in Chronic Spinal Cord Injury: A Pilot With One Year Treatment and Variable Treatment Frequency. *Global Spine J* 2017; 7(8): 735-743. <https://dx.doi.org/10.1177/2192568217713754>.
9. Jansen O, Grasmuecke D, Meindl RC et al. Hybrid Assistive Limb Exoskeleton HAL in the Rehabilitation of Chronic Spinal Cord Injury: Proof of Concept; the Results in 21 Patients. *World Neurosurg* 2018; 110: e73-e78. <https://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2017.10.080>.
10. Brinkemper A, Grasmucke D, Yilmaz E et al. Influence of Locomotion Therapy With the Wearable Cyborg HAL on Bladder and Bowel Function in Acute and Chronic SCI Patients. *Global Spine J* 2021: 21925682211003851. <https://dx.doi.org/10.1177/21925682211003851>.

11. Forrest GF, Hutchinson K, Lorenz DJ et al. Are the 10 meter and 6 minute walk tests redundant in patients with spinal cord injury? PLoS One 2014; 9(5): e94108.

<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0094108>.

12. Fördergemeinschaft der Querschnittgelähmten in Deutschland. Über Querschnittlähmung [online]. [Zugriff: 12.11.2021]. URL: <https://www.fgq.de/>.