

Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie

3. Addendum zum Auftrag E16-03

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 12th, 13th, and 14th segments from the left.

ADDENDUM

Projekt: E23-07

Version: 1.0

Stand: 17.11.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1814

DOI: 10.60584/E23-07

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie – 3. Addendum zum Auftrag E16-03

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.08.2023

Interne Projektnummer

E23-07

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/E23-07>

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

Internet: www.iqwig.de

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie; 3. Addendum zum Auftrag E16-03 [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/E23-07>.

Schlagwörter

Vagusnervstimulation, Epilepsie, Potenzialbewertung

Keywords

Vagus Nerve Stimulation, Epilepsy, Assessment of Potential

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Andrea Steinzen
- Ulrich Grouven
- Tatjana Hermanns
- Julia Kreis
- Lina Rodenhäuser
- Stefan Sauerland

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
Kurzfassung	viii
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	3
3 Methoden	4
3.1 Systematische Literaturrecherche.....	4
3.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung.....	4
3.1.2 Fokussierte Informationsbeschaffung.....	5
3.1.2.1 Bibliografische Datenbanken.....	5
3.1.2.2 Studienregister.....	5
3.1.2.3 Systematische Übersichten.....	6
3.1.2.4 Herstellerunterlagen.....	6
3.1.2.5 Selektion relevanter Studien	6
3.1.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse	6
3.2 Prüfung der Herstellerunterlagen	6
4 Ergebnisse	7
4.1 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche.....	7
4.1.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	7
4.1.1.1 Bibliografische Datenbanken.....	7
4.1.1.2 Studienregister.....	8
4.1.1.3 Systematische Übersichten.....	8
4.1.1.4 Herstellerunterlagen.....	8
4.1.1.5 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	9
4.1.2 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung oder in den vorangegangenen Addenda herangezogenen abgeschlossenen Studien.....	9
4.1.3 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung oder in den vorangegangenen Addenda berücksichtigten abgebrochenen Studien.....	9
4.1.4 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien.....	9

4.1.5	Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien	12
4.2	Ergebnisse der Prüfung der Herstellerunterlagen	14
4.3	Zusammenfassung.....	15
5	Fazit	16
6	Literatur	17
Anhang A	Studienlisten	20
A.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	20
A.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche	20
Anhang B	Suchstrategien	22
B.1	Bibliografische Datenbanken	22
B.2	Studienregister.....	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Im Rahmen der Potenzialbewertung sowie der vorangegangenen Addenda herangezogene abgeschlossene Studien.....	2
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	5
Tabelle 3: In Studienregistern zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Dokumente	8
Tabelle 4: Zusätzlich identifizierte Studien bzw. Dokumente.....	9

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AS	Antragsteller
CER	Clinical Evaluation Report (klinischer Bewertungsbericht)
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAM-A	Hamilton Anxiety Scale
HAM-D	Hamilton Depression Rating Scale
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MDR	Medical Device Regulation (Medizinprodukteverordnung)
MINI	Mini-International Neuropsychiatric Interview
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MW	Mittelwert
NHS3	National Hospital Seizure Severity Scale
PMCF	Post Market Clinical Follow-up (klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen)
POMS-SF	Profile of Mood State short Form
QL-VAS	Quality of Life – Visual analogue Scale
QOLIE-31	Quality of Life in Epilepsy-31 Inventory
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
t-VNS	transkutane Vagusnervstimulation
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 24.08.2023 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Ergänzung der Aufträge E16-03, E16-04 und E20-06 beauftragt, die Aussagen zum Potenzial (im Sinne des § 137e Sozialgesetzbuch [SGB] V) der Methode transkutane Vagusnervstimulation (t-VNS) bei pharmakoresistenter Epilepsie zu überprüfen und ergänzend vom Hersteller vorgelegte Unterlagen daraufhin zu prüfen, ob sich daraus Änderungsbedarf an den im Entwurf der Erprobungs-Richtlinie vorgesehenen Eckpunkten ergibt.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für die t-VNS zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, festzustellen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung E16-03 sowie in den vorangegangenen Addenda E16-04 und E20-06 herangezogenen Unterlagen weitere relevante Studien bzw. weitere Dokumente zu relevanten Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin Potenzial bietet. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung sowie in den vorangegangenen Addenda berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Ergänzend wurde geprüft, ob sich aus den Herstellerunterlagen ein Änderungsbedarf an den vorgesehenen Eckpunkten der Erprobungsstudie ergibt.

Methoden

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen, die die Methode der t-VNS bei pharmakoresistenter Epilepsie im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte untersuchten und nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung und den vorangegangenen Addenda herangezogen worden waren.

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, International HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare, Research and Quality (AHRQ). In Erwartung des Auftrags fand die Suche am 17.08.2023 statt. Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Sichtung von Referenzlisten und Sichtung von Herstellerunterlagen. Die Selektion relevanter Studien erfolgte durch 2 Personen unabhängig voneinander.

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

Ergebnisse

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde 1 zusätzliche abgeschlossene Studie identifiziert. Die Ergebnisse dieser Studie führen nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials. Des Weiteren wurde 1 Registereintrag inkl. Studienprotokoll zu 1 laufenden Studie identifiziert. Wenngleich diese Studie eine etwas andere Fragestellung als die bislang herangezogenen RCTs sowie die in ihren Eckpunkten skizzierte Erprobungsstudie untersucht, wird sie dennoch als grundsätzlich geeignet betrachtet, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode liefern zu können.

Die Datengrundlage hat sich mit der neuen abgeschlossenen Studie gegenüber den vorherigen Bewertungen E16-03, E16-04 und E20-06 vergrößert. Metaanalytische Auswertungen dieser Studie gemeinsam mit den anderen RCTs würden schon allein angesichts der Heterogenität der Ergebnisse, die sich bereits in E16-03 zeigte, mit hoher Wahrscheinlichkeit aber dennoch nicht für eine hinreichend robuste Aussage zum Nutzen der Methode ausreichen, weshalb eine Nutzenbewertung aktuell nicht sinnvoll erscheint. Inwiefern die Wissenslücke mit der laufenden PREP-Studie geschlossen werden kann, sollte bei Vorliegen von Ergebnissen im Rahmen eines weiteren Addendums untersucht werden. Bis dahin erscheint es nicht sinnvoll, die Planung einer Erprobungsstudie voranzutreiben. Zum einen könnte sich neben der neuen Studie Yang 2023 mit der laufenden PREP-Studie die Wissenslücke noch weiter verkleinern, sodass die Konzeption einer Erprobungsstudie inkl. Fallzahlplanung daran ausgerichtet werden könnte, welche qualitativen oder quantitativen Schwächen in der Datenlage noch zu beheben wären. Zum anderen ist denkbar – insbesondere angesichts der Heterogenität der bisher verfügbaren Ergebnisse aber unwahrscheinlich –, dass die Wissenslücke mit der PREP-Studie bereits geschlossen werden könnte, sodass eine Erprobungsstudie obsolet würde.

Die Prüfung der Herstellerunterlagen, ob sich daraus Änderungsbedarf an den im Entwurf der Erprobungs-Richtlinie vorgesehenen Eckpunkten ergibt, hat hinsichtlich des Alters der einzuschließenden Patientinnen und Patienten eine Änderungsnotwendigkeit ergeben (Einschluss ausschließlich erwachsener Personen).

Fazit

Nach systematischer Überprüfung und unter Berücksichtigung der dabei identifizierten weiteren abgeschlossenen Studie besitzt die transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie weiterhin Potenzial. Des Weiteren wurde 1 zusätzliche laufende Studie identifiziert, die auf der Basis der vorliegenden Informationen grundsätzlich geeignet erscheint, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode liefern zu können.

Der Abgleich zwischen den medizintechnikrechtlichen Herstellerunterlagen und dem Entwurf der Erprobungs-Richtlinie zeigte, dass eine Eingrenzung der Erprobungsstudie auf Erwachsene notwendig ist.

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.08.2023 mit einer ergänzenden Bewertung zu den Aufträgen E16-03 (Bewertung des Potenzials der transkutanen Vagusnervstimulation [t-VNS] bei pharmakoresistenter Epilepsie), E16-04 (1. Addendum) und E20-06 (2. Addendum) beauftragt.

Gegenstand der vorliegenden Beauftragung war,

- die Aussagen zum Potenzial des gemäß § 137e SGB V positiv beschiedenen Antragsgegenstands t-VNS zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, mittels systematischer Evidenzrecherche erneut zu überprüfen
- sowie ergänzend die vom Hersteller des für die technische Anwendung der Methode maßgeblichen Medizinprodukts vorgelegten Unterlagen daraufhin zu prüfen, ob sich daraus Änderungsbedarf an den im Entwurf der Erprobungs-Richtlinie zur t-VNS bei pharmakoresistenter Epilepsie (in der Fassung vom 31.03.2022, nach Stellungnahmeverfahren) vorgesehenen Eckpunkten ergibt.

In der Potenzialbewertung E16-03 [1] wurde auf Basis der randomisierten kontrollierten Studien Aihua 2014 [2], Bauer 2015 [3,4] und Rong 2014 [5] das Potenzial der transkutanen Vagusnervstimulation als einer erforderlichen Behandlungsalternative bei pharmakoresistenter Epilepsie abgeleitet.

Neben diesen abgeschlossenen Studien wurde bereits in der Potenzialbewertung eine weitere laufende Studie unklarer Relevanz – He 2015 [6,7] – näher dargestellt, die der Antragsteller (AS) zwar im Rahmen der bibliografischen Recherche identifiziert, jedoch ausgeschlossen hatte (vergleiche Abschnitte 2.4.1 und 2.4.2 in der Potenzialbewertung E16-03).

Im Rahmen des 1. Addendums E16-04 [8] erfolgte die Überprüfung des Potenzials auf Basis einer systematischen Recherche sowie erneut im Rahmen des 2. Addendums E20-06 [9]. In beiden Addenda wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen oder laufenden Studien identifiziert: Im 1. Addendum wurde 1 Registereintrag ohne Ergebnisse zu einer abgebrochenen Studie identifiziert (NCT01910129 [10]). Zu dieser aufgrund langsamer Rekrutierung abgebrochenen Studie waren dem Registereintrag bei Bearbeitung des 2. Addendums für die wenigen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten deskriptive Ergebnisse zu entnehmen, welche bei cursorischer Prüfung das Potenzial nicht infrage stellten. Ferner wurden zu den in der Potenzialbewertung herangezogenen Studien 2 zusätzliche Publikationen (1. Addendum: [11]; 2. Addendum: [12]) sowie 2 Registereinträge (1. Addendum: [13,14]) identifiziert, die jedoch keine zusätzlichen bzw. abweichenden Daten

lieferten. Beide Addenda führten somit nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials der Methode.

Die im Rahmen der zugrunde liegenden Potenzialbewertung sowie der vorangegangenen Addenda für die hier vorliegende Fragestellung herangezogenen abgeschlossenen Studien sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Im Rahmen der Potenzialbewertung sowie der vorangegangenen Addenda herangezogene abgeschlossene Studien

Studie	Referenzen	Studientyp
Aihua 2014	[2]	RCT
Bauer 2015	[3,4,11-13]	RCT
Rong 2014	[5,14]	RCT
RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Die Prüfung von neuen Herstellerunterlagen ist im vorliegenden 3. Addendum deshalb relevant, weil zwischenzeitlich kein maßgebliches t-VNS-Medizinprodukt mehr innerhalb der EU marktgängig war, nun aber ein Nachfolger des vom AS hergestellten Medizinprodukts neu in den europäischen Markt eingebracht wurde. Daher ist es möglich, dass die Herstellerunterlagen entweder neue Studien(ergebnisse) enthalten oder aber durch geänderte medizinprodukte-rechtliche Vorgaben (z. B. Zweckbestimmung) Änderungen im Entwurf der Erprobungs-Richtlinie notwendig machen.

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für die t-VNS zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, festzustellen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung E16-03 sowie in den vorangegangenen Addenda E16-04 und E20-06 herangezogenen Unterlagen weitere relevante Studien bzw. weitere Dokumente zu relevanten Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin Potenzial bietet. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung sowie in den vorangegangenen Addenda berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Ergänzend wurde geprüft, ob sich aus den Herstellerunterlagen ein Änderungsbedarf an den vorgesehenen Eckpunkten der Erprobungsstudie ergibt.

3 Methoden

3.1 Systematische Literaturrecherche

3.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde geprüft, ob zusätzliche abgeschlossene Studien oder zusätzliche Dokumente (Publikationen, Ergebnisberichte oder Studienregister-einträge) zu den bereits in der Potenzialbewertung sowie in den vorangegangenen Addenda herangezogenen Studien identifiziert werden können, die die getroffene Einschätzung, dass die gegenständliche Methode Potenzial hat, infrage stellen beziehungsweise ihren Nutzen bereits hinreichend belegen könnten. Darüber hinaus wurde geprüft, ob zusätzliche laufende Studien identifiziert werden, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Da die Ableitung des Potenzials im Rahmen der Potenzialbewertung E16-03 auf Basis von RCTs erfolgte (Evidenzstufe Ib gemäß VerFO [15]), sollte auf dieser Evidenzstufe geprüft werden, ob neben den vom AS eingereichten weitere RCTs identifiziert werden, die die in der Potenzialbewertung E16-03 sowie in den vorangegangenen Addenda E16-04 und E20-06 getroffenen Einschätzungen infrage stellen.

Es ergaben sich die folgenden Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung:

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff nicht infrage kommen oder diesen ablehnen
E2	Prüfintervention: transkutane Vagusnervstimulation
E3	Vergleichsintervention: alleinige Pharmakotherapie
E4	patientenrelevante Endpunkte, insbesondere <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität ▪ Morbidität, insbesondere Anfallshäufigkeit und depressive Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Bewältigung von Alltagsaktivitäten und Arbeitsfähigkeit ▪ UEs
E5	randomisierte kontrollierte Studie
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^a oder laufende Studie
E8	Dokument nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung oder der vorangegangenen Addenda herangezogen
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht [16] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [17] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

3.1.2 Fokussierte Informationsbeschaffung

3.1.2.1 Bibliografische Datenbanken

Die systematische Literaturrecherche wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Studien in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Suche nach systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews und International HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)

3.1.2.2 Studienregister

Die folgenden Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

3.1.2.3 Systematische Übersichten

Systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien gesichtet.

3.1.2.4 Herstellerunterlagen

Die vom Hersteller des für die technische Anwendung der Methode maßgeblichen Medizinprodukts vorgelegten Unterlagen wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien gesichtet. Folgende Unterlagen lagen dem IQWiG dabei vor:

- t-VNS® E – Instructions for use – Gebrauchsanweisung [18]
- t-VNS® E – Instructions for use [19]
- Clinical Evaluation Report (CER) (einschließlich Annex A bis Annex H) [20]
- Post Market Clinical Follow-up (PMCF) Plan [21]
- Declaration of Conformity [22]
- EU Quality Management System Certificate (MDR) [23]

3.1.2.5 Selektion relevanter Studien

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen Beiden aufgelöst. Auch die Informationen aus Studienregistern wurden von 2 Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet. Die identifizierten systematischen Übersichten sowie die Herstellerunterlagen wurden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft.

3.1.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den in den Allgemeinen Methoden [24] des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

3.2 Prüfung der Herstellerunterlagen

Die in Abschnitt 3.1.2.4 aufgeführten Herstellerunterlagen wurden daraufhin geprüft, ob sich daraus Änderungsbedarf an den im Entwurf der Erprobungs-Richtlinie vorgesehenen Eckpunkten ergibt. Hierzu wurde die Fassung der Erprobungs-Richtlinie vom 31.03.2022, nach Stellungnahmeverfahren zugrunde gelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

4.1.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

4.1.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt B.1. In Erwartung des Auftrags fand die Suche am 17.08.2023 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang A.

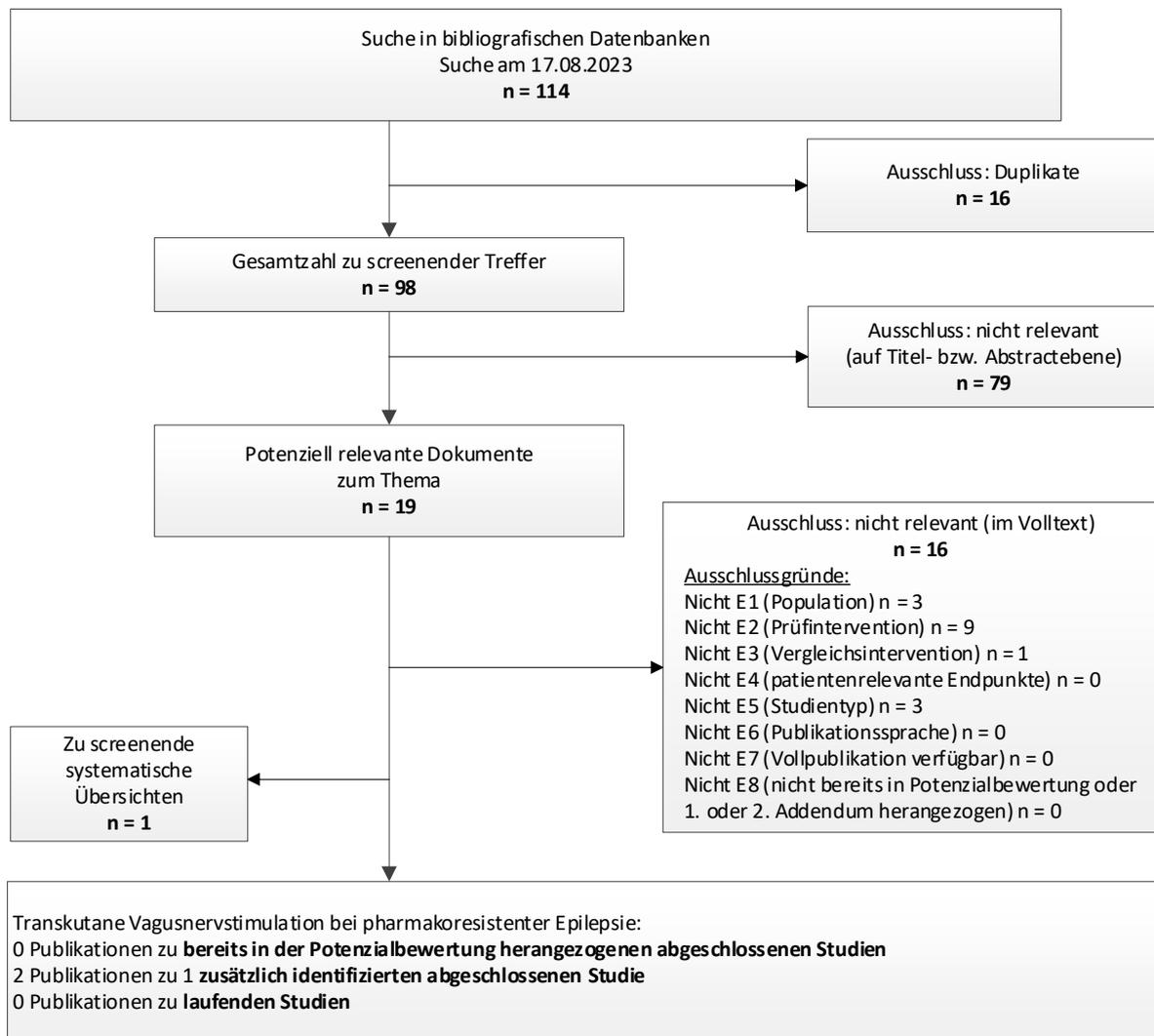


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

4.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien identifiziert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: In Studienregistern zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Dokumente

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Zusätzliche Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung oder in den vorangegangenen Addenda herangezogenen bzw. berücksichtigten abgeschlossenen oder abgebrochenen Studien			
–			
Zusätzlich identifizierte abgeschlossene Studien			
–			
Zusätzliche Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung oder in den vorangegangenen Addenda herangezogenen laufenden Studien			
–			
Zusätzlich identifizierte laufende Studien			
NCT05180916	PREP (Priming the Epileptic Brain: tVNS to Improve Efficacy of add-on AED in Patients with Focal Epilepsy)	ClinicalTrials.gov [25] (dort verlinkt Studienprotokoll [26])	nein

Zur laufenden Studie unklarer Relevanz He 2015 [7] (Designpublikation) aus der Potenzialbewertung E16-03 lagen im dazugehörigen Registereintrag (NCT02004340 [6]) keine neuen Informationen vor; der Registereintrag wurde seit Februar 2015 nicht aktualisiert. Die Studie sollte laut Eintrag im Dezember 2016 beendet werden. Ebenso befindet sich der in den vorangegangenen Addenda identifizierte Registereintrag zur abgebrochenen Studie NCT01910129 [10] auf demselben Stand wie im letzten Addendum.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt B.2. In Erwartung des Auftrags fand die Suche in Studienregistern am 17.08.2023 statt.

4.1.1.3 Systematische Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde 1 systematische Übersicht identifiziert – die entsprechende Referenz findet sich in Abschnitt A.1. Die Referenzliste dieser systematischen Übersicht wurde gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

4.1.1.4 Herstellerunterlagen

Alle in Abschnitt 3.1.2.4 gelisteten Herstellerunterlagen wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien gesichtet. Insbesondere der CER und zugehörige Annexe enthielten

systematische Suchen, die zwischen Dezember 2021 und Januar 2023 erfolgten. Eine Suche in Studienregistern wurde dabei nicht beschrieben.

Es fanden sich keine relevanten Studien, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten.

4.1.1.5 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die durch die Informationsbeschaffung im Rahmen des Addendums zusätzlich identifizierten Studien sind in Tabelle 4 dargestellt. Insgesamt wurden 4 Dokumente zu 2 Studien herangezogen. Eine inhaltliche Beschreibung der zusätzlich identifizierten Studien folgt in Abschnitt 4.1.4 und Abschnitt 4.1.5.

Tabelle 4: Zusätzlich identifizierte Studien bzw. Dokumente

Studie	Dokumente	Studientyp
Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung oder in den vorangegangenen Addenda herangezogenen abgeschlossenen Studien		
–		
Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung oder in den vorangegangenen Addenda berücksichtigten abgebrochenen Studien		
–		
Zusätzlich identifizierte abgeschlossene Studien		
Yang 2023	Vollpublikation [27,28]	RCT
Zusätzlich identifizierte laufende Studien		
PREP	Registereintrag [25], Studienprotokoll [26]	RCT

4.1.2 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung oder in den vorangegangenen Addenda herangezogenen abgeschlossenen Studien

Es wurden keine zusätzlichen Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung und in den vorangegangenen Addenda herangezogenen abgeschlossenen Studien identifiziert.

4.1.3 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung oder in den vorangegangenen Addenda berücksichtigten abgebrochenen Studien

Es wurden keine zusätzlichen Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung und in den vorangegangenen Addenda berücksichtigten abgebrochenen Studien identifiziert.

4.1.4 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien

Die zusätzlich identifizierte relevante abgeschlossene Studie wird im Folgenden dargestellt.

Studiendesign und Studienpopulation

Bei der Studie **Yang 2023** handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie, in der 150 Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie im Alter von 18 bis 65 Jahren eingeschlossen wurden. Sie waren entweder für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet oder sie waren nicht bereit, das Risiko eines chirurgischen Eingriffs einzugehen. Die Patientinnen und Patienten wurden von März 2019 bis Februar 2021 in 4 Zentren in China rekrutiert. Die Randomisierung erfolgte in einem Verhältnis von 2:1. Die t-VNS wurde 4-mal täglich für 30 Minuten in einer Frequenz von 25 Hz angewendet. Die Kontrollgruppe erhielt über denselben Zeitraum eine Sham-Behandlung mit einer Frequenz von 1 Hz. Beide Interventionen wurden additiv zur medikamentösen Therapie eingesetzt, die während der Studie bei allen Patientinnen und Patienten möglichst konstant gehalten wurde. Die Behandlungsdauer betrug 20 Wochen. Mit einer vorhergehenden Baseline-Periode von 8 Wochen betrug die Studiendauer für die Patientinnen und Patienten jeweils insgesamt 28 Wochen. Als primärer Endpunkt wurde eine $\geq 50\%$ ige Reduktion der Anfallshäufigkeit von Baseline bis zum Ende der Behandlung nach 20 Wochen definiert. Weitere Endpunkte waren die Reduktion der Anfallshäufigkeit zu allen Erhebungszeitpunkten (nach 4, 12 und 20 Wochen) sowie verschiedene Instrumente zur Messung von gesundheitsbezogener Lebensqualität, Angstsymptomatik, Depressivität, Suizidalität und Kognition. Des Weiteren wurden unerwünschte Ereignisse sowie gerätebezogene unerwünschte Ereignisse berichtet. Weitere Untersuchungen zur Sicherheit der Methode umfassten die Erhebung von Vitalfunktionen, körperlichen Untersuchungen sowie die Durchführung eines Elektrokardiogramms (EKG).

Im Rahmen der Publikation Pan 2023 wurde darüber hinaus eine Teilauswertung von 30 Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Temporallappenepilepsie aus 1 Zentrum berichtet. Diesen wurde vor und nach der 20-wöchigen Behandlung eine Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis (Visual delayed Matching-to-sample) gestellt; die Auswertung erfolgte hinsichtlich Reaktionszeit sowie Genauigkeit. Des Weiteren wurde während dieser Aufgabe die elektrische Aktivität des Gehirns mittels eines Elektroenzephalogramms (EEG) aufgezeichnet und ausgewertet.

Zu der Schlussfolgerung, dass es sich bei Yang 2023 und Pan 2023 um dieselbe Studie handelt, führten folgende Aspekte. Zum einen weisen die beiden Publikationen viele Gemeinsamkeiten auf: z. B. 1 gemeinsamer Autor, das Tianjin Medical University General Hospital als Studienzentrum, ein Randomisierungsverhältnis von 2:1, das gleiche Interventionsgerät mit der gleichen Frequenz und der gleichen Anwendungsdauer, eine 20-wöchige Behandlungsdauer mit vorhergehender 8-wöchiger Baselineperiode. Zum anderen sind der Publikation Pan 2023 keine Ergebnisse zum kardinalen Endpunkt Anfallshäufigkeit zu entnehmen.

Einschätzung der Ergebnissicherheit

Die Ergebnissicherheit der Studie Yang 2023 wird als höchstens mäßig eingeschätzt. Es bestehen Unklarheiten bezüglich der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Zudem gibt es einen relevant hohen Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (Intervention: 24 %; Kontrolle: 28 %).

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Morbidität

Endpunkt Anfallshäufigkeit

Für den Endpunkt Anfallshäufigkeit sind der Studie Yang 2023 verschiedene Operationalisierungen zu entnehmen.

Responderanalyse

Responder wurden definiert als Patientinnen und Patienten, die eine Reduktion der durchschnittlichen Anfallshäufigkeit um mindestens 50 % erreicht haben. Nach einem Zeitraum von 20 Wochen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention (44,74 % vs. 16,67 %, $p < 0,05$).

Durchschnittliche Anfallshäufigkeit

Des Weiteren wurde die prozentuale Reduktion der durchschnittlichen Anfallshäufigkeit pro Monat berichtet. Nach 20 Wochen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention (MW 30,75 % [SD 54,32 %] vs. MW 15,66 % [SD 44,92 %], $p = 0,038$).

Weitere Morbiditätsendpunkte

In der Studie Yang 2023 wurden Ergebnisse zu verschiedenen Morbiditäts-Fragebogen berichtet (Hamilton Anxiety Scale [HAM-A], Hamilton Depression Rating Scale [HAM-D], Mini-International Neuropsychiatric Interview [MINI] Suicide Risk Scale und Montreal Cognitive Assessment [MoCA]). Dabei ergab sich für keinen der Fragebogen hinsichtlich der Veränderung von Baseline zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach 20 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Darüber hinaus lieferte die Publikation Pan 2023 für ein Teilkollektiv der Studie Yang 2023 lediglich Vorher-nachher-Vergleiche innerhalb der Prüf- und der Vergleichsgruppe zu den Endpunkten Reaktionszeit und Genauigkeit des Arbeitsgedächtnisses. Diese kursorisch geprüften Daten stellen das Potenzial nicht infrage.

Die Ergebnisse der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studie zur Endpunktkategorie Morbidität führten nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie Yang 2023 wurden Ergebnisse zum Fragebogen Quality of Life in Epilepsy-31 Inventory (QOLIE-31) berichtet. Hinsichtlich der Veränderung von Baseline zum

Nachbeobachtungszeitpunkt nach 20 Wochen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Die Ergebnisse der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studie Yang 2023 zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität führten nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials.

Nebenwirkungen

Der Studie Yang 2023 waren Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (UEs) zu entnehmen. Bei keinem UE waren die Unterschiede statistisch signifikant. Die Ergebnisse sind jedoch nur bedingt aussagekräftig, da die in der Studie als Kontrolle eingesetzte Sham-Intervention ebenso wie die Prüfintervention eine Manipulation am Ohr beinhaltet.

Bei ca. 11 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und bei ca. 19 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf ($p = 0,204$). In der Publikation wird berichtet, dass schwere unerwünschte Ereignisse nicht auftraten. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Kopfschmerzen, grippeähnliche Symptome, Schlaflosigkeit. Es wird ferner berichtet, dass gerätebezogene unerwünschte Ereignisse bei 2 Patienten oder Patientinnen in der Interventionsgruppe auftraten (Erythem am Ohr) und bei 1 Person in der Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studie Yang 2023 zu Nebenwirkungen führten nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials.

4.1.5 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien

Die zusätzlich identifizierte laufende Studie wird im Folgenden dargestellt.

Bei der **PREP**-Studie [25,26] handelt es sich um eine unverblindete randomisierte kontrollierte Studie, die in den Niederlanden durchgeführt wird. In die Studie sollen 66 Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie ab einem Alter von 18 Jahren eingeschlossen werden, die aufgrund der Pharmakoresistenz eine Indikation für den Therapiebeginn mit einem neuen Antiepileptikum (Brivaracetam) haben. Entsprechend sollen alle Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten dieses neue Medikament erhalten. Die 33 Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe sollen während der ersten 3 Monate zusätzlich eine t-VNS erhalten, um das Gehirn vorzubereiten bzw. für das neue Medikament empfänglicher zu machen („priming the epileptic brain“). Die t-VNS soll 4 Stunden pro Tag bei frei zu wählender Verteilung angewendet werden. Als Produkt soll NEMOS (Cerbomed) zum Einsatz kommen. Auf eine Sham-Behandlung in der Kontrollgruppe wurde verzichtet mit der Begründung, dass es keine echte Scheinstimulation gebe. Zum primären Endpunkt der Studie sind den Dokumenten widersprüchliche Angaben zu entnehmen. Gemäß Studienprotokoll soll als primärer Endpunkt ein kombinierter Endpunkt

erhoben werden, der sich aus den Einzelkomponenten (a) Anfallsreduktion $\geq 50\%$, (b) Verbesserung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit ($\geq 2/3$ Standardabweichungen) und (c) Verbesserung der Lebensqualität (Quality of Life – Visual analogue Scale [QL-VAS]; ≥ 2 Punkte) zusammensetzt. Anhand von vergebenen Punkten je erreichter Einzelkomponente (a: 3 Punkte; b: 2 Punkte; c: 1 Punkt) soll ein Score errechnet werden. Im Studienregistereintrag hingegen werden Anfallsreduktion, Anfallsfreiheit und Anfallsschwere (National Hospital Seizure Severity Scale [NHS3]) als primäre Endpunkte berichtet. Als weitere Endpunkte der Studie sollen die durchschnittliche Anfallshäufigkeit, Befindlichkeit (Profile of Mood State short Form [POMS-SF]), kognitive Funktionen (gemessen mittels computergestützter kognitiver Aufgaben) sowie unerwünschte Ereignisse erfasst werden.

Der Studienregistereintrag wurde erstmals am 06.01.2022 veröffentlicht und seitdem nicht aktualisiert. Studienbeginn war demnach der 01.08.2021. Gemäß Studienregistereintrag befindet sich die Studie in der Rekrutierungsphase. Gleichzeitig ist dem Studienregistereintrag zu entnehmen, dass das Studienende für Juli 2023 geplant war.

Die PREP-Studie unterscheidet sich in mehreren Aspekten von den bislang herangezogenen RCTs und von der in ihren Eckpunkten skizzierten Erprobungsstudie.

Mit der gewählten Studienhypothese, den Erfolg einer neuen pharmakotherapeutischen Behandlung nach einer „Vorbereitung“ des Gehirns mittels t-VNS als temporärer Neuromodulation zu überprüfen, kommt die t-VNS in der PREP-Studie additiv zu einer neuen Pharmakotherapie zur Anwendung. Der additive Einsatz zu einer neuen Pharmakotherapie könnte verschiedene Vorteile mit sich bringen – insbesondere könnte damit möglicherweise der aufgrund ausbleibender Anpassungen in der Pharmakotherapie erhöhten Gefahr für plötzliche Todesfälle begegnet werden, indem ab Studienbeginn Patientinnen und Patienten in beiden Gruppen eine Behandlung mit einem neuen Antiepileptikum erhalten; es wäre zu erwarten, dass ein sogenannter „Honeymoon-Effekt“, der eine nachlassende Wirksamkeit eines Antiepileptikums nach anfänglicher guter Wirksamkeit beschreibt, in beiden Gruppen auftreten müsste und somit keinen Confounder darstellen sollte; zuletzt ist denkbar, dass durch den additiven Einsatz der t-VNS zu einer neuen Pharmakotherapie möglicherweise auch ein Einfluss weiterer, zwischen den Gruppen unterschiedlicher, therapeutischer Interventionen minimiert werden könnte.

Auch soll die Behandlung mit der t-VNS nur über 3 Monate erfolgen, während die Beobachtungsdauer über einen Zeitraum von 6 Monaten stattfinden soll. In den bisher herangezogenen RCTs wurde die Behandlung mittels t-VNS jeweils dauerhaft angewendet bzw. bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt. Insofern ist bemerkenswert, dass in dieser Studie durch eine nur zeitlich begrenzte Anwendung der t-VNS – in der Kombination mit einer neuen Pharmakotherapie – ein längerfristiger Vorteil für die Patientinnen und Patienten erwartet wird.

Wie oben beschrieben, wird in der PREP-Studie zudem keine Sham-Intervention eingesetzt, während dies in den bislang herangezogenen RCTs jeweils der Fall war und auch für die Erprobungsstudie so vorgesehen ist. Der Registereintrag und das Studienprotokoll enthalten keine Erläuterungen, anhand welcher Überlegungen die Studiengruppe zu der Einschätzung gelangte, dass es keine echte Scheinstimulation gebe.

Insgesamt entspricht die PREP-Studie trotz der speziellen Anwendungssituation (mit additivem Einsatz zu einer neuen Pharmakotherapie und einer kürzeren Behandlungs- als Beobachtungsdauer) der vorliegenden Fragestellung und es wird von einer Generalisierbarkeit der Ergebnisse im Hinblick auf den additiven Einsatz der t-VNS zu einer Pharmakotherapie ausgegangen. Sie wird daher als grundsätzlich geeignet betrachtet, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode liefern zu können.

4.2 Ergebnisse der Prüfung der Herstellerunterlagen

Die Prüfung, ob sich aus den vom Hersteller vorgelegten Unterlagen Änderungsbedarf an den im Entwurf der Erprobungs-Richtlinie vorgesehenen Eckpunkten ergibt, erbrachte folgendes Ergebnis.

Population

Im Entwurf der Erprobungs-Richtlinie wurde hinsichtlich der Population angemerkt, dass bei der Studienplanung ein „besonderer Wert darauf zu legen [sei], dass die Population der Studie die in der Gebrauchsanweisung aufgeführte Zielpopulation weitgehend abdeckt“ – mit dem Hinweis, dass entsprechend „auch Kinder ab 6 Jahren an der Studie teilnehmen“ könnten [29]. Gegenüber der damals zugrunde gelegten Gebrauchsanweisung, die keine Einschränkungen hinsichtlich des Alters enthielt [30], schränkt die Gebrauchsanweisung des aktuell verfügbaren Medizinprodukts jedoch die vorgesehene Patientenpopulation dahin gehend ein, dass das Gerät nur „für erwachsene Patienten ab 18 Jahren bestimmt“ ist [18, S. 53]. Eine mögliche Erklärung für diese Einschränkung ist dem CER zu entnehmen [20]. Demnach müssten Unterschiede in Größe, Konnektivität, Reife und Organisation des sich entwickelnden Gehirns bei der Entwicklung einer nicht invasiven Hirnstimulation für die Pädiatrie berücksichtigt werden. Die elektrische Stimulation des Ohrs, das in der Pädiatrie ein kleines anatomisches Ziel sei, mache eine benutzerdefinierte, für diese Anwendung hergestellte Ohrelektrode erforderlich. Aufgrund der Einschränkung der Population in der neuen, medizinprodukte-rechtlich verbindlichen Gebrauchsanweisung muss die Population dahin gehend spezifiziert werden, dass ausschließlich erwachsene Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren in die Erprobungsstudie eingeschlossen werden.

Intervention

Im Entwurf der Erprobungs-Richtlinie wird ausgeführt, dass sich Stimulationsort, -intensität und -frequenz der t-VNS nach der Gebrauchsanweisung des Medizinprodukts richten sollen

[29]. Nicht erwähnt wird in diesem Zusammenhang die Tagesstimulationsdauer für die das Gleiche gelten sollte; eine entsprechende Ergänzung in der Erprobungs-Richtlinie erscheint deshalb sinnvoll.

4.3 Zusammenfassung

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde 1 zusätzliche abgeschlossene Studie identifiziert. Die Ergebnisse dieser Studie führen nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials. Des Weiteren wurde 1 Registereintrag inkl. Studienprotokoll zu 1 laufenden Studie identifiziert. Wenngleich diese Studie eine etwas andere Fragestellung als die bislang herangezogenen RCTs sowie die in ihren Eckpunkten skizzierte Erprobungsstudie untersucht, wird sie dennoch als grundsätzlich geeignet betrachtet, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode liefern zu können.

Die Datengrundlage hat sich mit der neuen abgeschlossenen Studie gegenüber den vorherigen Bewertungen E16-03, E16-04 und E20-06 vergrößert. Metaanalytische Auswertungen dieser Studie gemeinsam mit den anderen RCTs würden schon allein angesichts der Heterogenität der Ergebnisse, die sich bereits in E16-03 zeigte, mit hoher Wahrscheinlichkeit aber dennoch nicht für eine hinreichend robuste Aussage zum Nutzen der Methode ausreichen, weshalb eine Nutzenbewertung aktuell nicht sinnvoll erscheint. Inwiefern die Wissenslücke mit der laufenden PREP-Studie geschlossen werden kann, sollte bei Vorliegen von Ergebnissen im Rahmen eines weiteren Addendums untersucht werden. Bis dahin erscheint es nicht sinnvoll, die Planung einer Erprobungsstudie voranzutreiben. Zum einen könnte sich neben der neuen Studie Yang 2023 mit der laufenden PREP-Studie die Wissenslücke noch weiter verkleinern, sodass die Konzeption einer Erprobungsstudie inkl. Fallzahlplanung daran ausgerichtet werden könnte, welche qualitativen oder quantitativen Schwächen in der Datenlage noch zu beheben wären. Zum anderen ist denkbar – insbesondere angesichts der Heterogenität der bisher verfügbaren Ergebnisse aber unwahrscheinlich –, dass die Wissenslücke mit der PREP-Studie bereits geschlossen werden könnte, sodass eine Erprobungsstudie obsolet würde.

Die Prüfung der Herstellerunterlagen, ob sich daraus Änderungsbedarf an den im Entwurf der Erprobungs-Richtlinie vorgesehenen Eckpunkten ergibt, hat hinsichtlich des Alters der einzuschließenden Patientinnen und Patienten eine Änderungsnotwendigkeit ergeben (Einschluss ausschließlich erwachsener Personen).

5 Fazit

Nach systematischer Überprüfung und unter Berücksichtigung der dabei identifizierten weiteren abgeschlossenen Studie besitzt die transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie weiterhin Potenzial. Des Weiteren wurde 1 zusätzliche laufende Studie identifiziert, die auf der Basis der vorliegenden Informationen grundsätzlich geeignet erscheint, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode liefern zu können.

Der Abgleich zwischen den medizintechnikrechtlichen Herstellerunterlagen und dem Entwurf der Erprobungs-Richtlinie zeigte, dass eine Eingrenzung der Erprobungsstudie auf Erwachsene notwendig ist.

6 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie; Potenzialbewertung; Auftrag E16-03 [unveröffentlicht]. 2016.
2. Aihua L, Lu S, Liping L et al. A controlled trial of transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014; 39: 105-110. <https://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.08.005>.
3. Bauer S, Baier H, Baumgartner K et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) for treatment of drug-resistant epilepsy: a randomized, double-blind clinical trial (cMPsE02) [eingereichtes Manuskript]. 2015.
4. Cerbomed. A randomized, controlled, double-blind, two-arm clinical trial to assess safety and efficacy of transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in patients with drug-resistant epilepsy: study cMPsE02, clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
5. Rong P, Liu A, Zhang J et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a randomized controlled trial. *Clin Sci (Lond)* 2014. <https://dx.doi.org/10.1042/cs20130518>.
6. China Academy of Chinese Medical Sciences. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for pediatric epilepsy [online]. 2015 [Zugriff: 23.08.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02004340>.
7. He W, Wang XY, Zhou L et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for pediatric epilepsy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16: 371. <https://dx.doi.org/10.1186/s13063-015-0906-8>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie – Addendum zum Auftrag E16-03; Potenzialbewertung; Auftrag E16-04 [unveröffentlicht]. 2016.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie – 2. Addendum zum Auftrag E16-03; Potenzialbewertung; Auftrag E20-06 [unveröffentlicht]. 2020.
10. ElectroCore. Neurostimulation to the vagus nerve for the reduction in frequency of seizures associated with epilepsy [online]. 2019 [Zugriff: 23.08.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910129>.
11. Bauer S, Baier H, Baumgartner C et al. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for treatment of drug-resistant epilepsy: a randomized, double-blind clinical trial (cMPsE02). *Brain Stimul* 2016; 9(3): 356-363. <https://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2015.11.003>.

12. Hamer HM, Bauer S. Lessons learned from transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS). *Epilepsy Res* 2019; 153: 83-84. <https://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2019.02.015>.
13. Cerbomed. Transkutane Vagusnervstimulation (t-VNS) zur Therapie der pharmakoresistenten Epilepsie: multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie bei Patienten, 2-armig [online]. 2016 [Zugriff: 23.08.2023]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00003689>.
14. China Academy of Traditional Chinese Medicine. Ear-acupuncture therapy for epilepsy [online]. 2015 [Zugriff: 23.08.2023]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=8515>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
16. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 26.11.2020]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
17. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
18. tVNS Technologies. tVNS e; Instructions for use; Gebrauchsanweisung; Version 1.6 2023-08-08 [unveröffentlicht]. 2023.
19. tVNS Technologies. tVNS E; Instructions for use; Version 1.6 2023-01-30 [unveröffentlicht]. 2022.
20. Be-on-market GmbH. tVNS E; Clinical Evaluation Report (CER), V09 [unveröffentlicht]. 2023.
21. Be-on-Quality GmbH. tVNS E; Post Market Clinical Follow-up Plan [unveröffentlicht]. 2023.
22. Be-on-market GmbH. tVNS E; Declaration of Conformity [unveröffentlicht]. 2023.
23. TÜV Süd Product Service. EU Quality Management System Certificate (MDR), No. G10 113127 0002 Rev. 00 [unveröffentlicht]. 2023.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 21.09.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
25. Eindhoven University of Technology. Priming the Epileptic Brain: tVNS to Improve Efficacy of add-on AED in Patients With Focal Epilepsy [online]. 2022 [Zugriff: 23.08.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05180916>.

26. Eindhoven University of Technology. Priming the Epileptic brain (PREP); Version May 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 11.09.2023]. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/16/NCT05180916/Prot_000.pdf.
27. Yang H, Shi W, Fan J et al. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation (ta-VNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Neurotherapeutics* 2023; 20(3): 870-880. <https://dx.doi.org/10.1007/s13311-023-01353-9>.
28. Pan L, Wang J, Wu W et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation improves working memory in temporal lobe epilepsy: A randomized double-blind study. *CNS Neurosci Ther* 2023. <https://dx.doi.org/10.1111/cns.14395>.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erprobungs-Richtlinie: Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie vom 21.April 2022 [unveröffentlicht]. 2022.
30. Cerbomed. Nemos Gebrauchsanweisung; 20160204DE_DT [unveröffentlicht]. 2016.
31. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.2; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2021 [Zugriff: 27.05.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6.1/chapter-4-tech-suppl>.
32. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

Anhang A Studienlisten

A.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Lim MJR, Fong KY, Zheng Y et al. Vagus nerve stimulation for treatment of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev* 2022; 45(3): 2361-2373. <https://dx.doi.org/10.1007/s10143-022-01757-9>.

A.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche

Nicht E1 – Studienpopulation

1. Kozorosky EM, Lee CH, Lee JG et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation augments postprandial inhibition of ghrelin. *Physiological Reports* 2022; 10(8): e15253. <https://dx.doi.org/10.14814/phy2.15253>.

2. Oehrn CR, Molitor L, Krause K et al. Non-invasive vagus nerve stimulation in epilepsy patients enhances cooperative behavior in the prisoner's dilemma task. *Sci Rep* 2022; 12(1): 10255. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-14237-3>.

3. Zhu S, Qing Y, Zhang Y et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation increases eye-gaze on salient facial features and oxytocin release. *Psychophysiology* 2022; 59(11): e14107. <https://dx.doi.org/10.1111/psyp.14107>.

Nicht E2 – Prüfintervention

1. Batson S, Shankar R, Conry J et al. Efficacy and safety of VNS therapy or continued medication management for treatment of adults with drug-resistant epilepsy: systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2022; 269(6): 2874-2891. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-022-10967-6>.

2. Dibue M, Greco T, Spoor JKH et al. Vagus nerve stimulation in patients with Lennox-Gastaut syndrome: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2021; 143(5): 497-508. <https://dx.doi.org/10.1111/ane.13375>.

3. Ferreira Soares D, Pires de Aguiar PH. Callosotomy vs Vagus Nerve Stimulation in the Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Neuromodulation* 2023; 26(3): 518-528. <https://dx.doi.org/10.1016/j.neurom.2022.06.005>.

4. Lam J, Williams M, Ashla M et al. Cognitive outcomes following vagus nerve stimulation, responsive neurostimulation and deep brain stimulation for epilepsy: A systematic review. *Epilepsy Res* 2021; 172: 106591. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106591>.

5. Mao H, Chen Y, Ge Q et al. Short- and Long-Term Response of Vagus Nerve Stimulation Therapy in Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuromodulation* 2022; 25(3): 327-342. <https://dx.doi.org/10.1111/ner.13509>.

6. Marras CE, Colicchio G, De Palma L et al. Health Technology Assessment Report on Vagus Nerve Stimulation in Drug-Resistant Epilepsy. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(17). <https://dx.doi.org/10.3390/ijerph17176150>.

7. Panebianco M, Rigby A, Marson AG. Vagus nerve stimulation for focal seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 7: CD002896. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002896.pub3>.

8. Touma L, Dansereau B, Chan AY et al. Neurostimulation in people with drug-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis from the ILAE Surgical Therapies Commission. *Epilepsia* 2022; 63(6): 1314-1329. <https://dx.doi.org/10.1111/epi.17243>.

9. Wu ML, Hu DM, Wang JJ et al. Pre- and postoperative heart rate variability and vagus nerve stimulation in patients with drug-resistant epilepsy - A meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2021; 123: 108247. <https://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108247>.

Nicht E3 – Vergleichsintervention

1. Mertens A, Gadeyne S, Lescrauwaet E et al. The potential of invasive and non-invasive vagus nerve stimulation to improve verbal memory performance in epilepsy patients. *Sci Rep* 2022; 12(1): 1984. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-05842-3>.

Nicht E5 – Studientyp

1. Aniwattanapong D, List JJ, Ramakrishnan N et al. Effect of Vagus Nerve Stimulation on Attention and Working Memory in Neuropsychiatric Disorders: A Systematic Review. *Neuromodulation* 2022; 25(3): 343-355. <https://dx.doi.org/10.1016/j.neurom.2021.11.009>.

2. Lampros M, Vlachos N, Zigouris A et al. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (t-VNS) and epilepsy: A systematic review of the literature. *Seizure* 2021; 91: 40-48. <https://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2021.05.017>.

3. Verma N, Mudge JD, Kasole M et al. Auricular Vagus Neuromodulation-A Systematic Review on Quality of Evidence and Clinical Effects. *Front Neurosci* 2021; 15: 664740. <https://dx.doi.org/10.3389/fnins.2021.664740>.

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten und Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to August 16, 2023

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [31] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision)
- Systematische Übersicht: Wong [32] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp Epilepsy/
2	Seizure/
3	(epileps* or seizure*).ti,ab.
4	or/1-3
5	Vagus Nerve Stimulation/
6	Transcutaneous Electric Nerve Stimulation/
7	((transcutaneous* or auricular*) adj3 nerve* adj1 stimulat*).ti,ab.
8	or/5-7
9	randomized controlled trial.pt.
10	controlled clinical trial.pt.
11	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
12	drug therapy.fs.
13	or/9-12
14	13 not (exp animals/ not humans.sh.)
15	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
16	hi.fs. or case report.mp.
17	or/15-16
18	14 not 17
19	cochrane database of systematic reviews.jn.
20	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
21	meta analysis.pt.
22	or/19-21
23	22 not (exp animals/ not humans.sh.)
24	or/18,23
25	and/4,8,24
26	25 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
27	26 and 20200701:3000.(dt).

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	epileps* OR seizure*
2	"Epilepsy"[mhe]
3	"Seizure"[mhe]
4	#3 OR #2 OR #1
5	"Vagus Nerve Stimulation"[mhe]
6	"Transcutaneous Electric Nerve Stimulation"[mhe]
7	((transcutaneous* OR auricular*) AND nerve* AND stimulat*)
8	#7 OR #6 OR #5
9	#8 AND #4
10	(*) FROM 2020 TO 2023
11	#10 AND #9

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 7 of 12, July 2023
- Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 8 of 12, August 2023

#	Searches
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees
3	(epileps* or seizure*):ti,ab
4	#1 or #2 or #3
5	MeSH descriptor: [Vagus Nerve Stimulation] explode all trees
6	MeSH descriptor: [Transcutaneous Electric Nerve Stimulation] explode all trees
7	((transcutaneous* or auricular*) near/3 nerve* near/1 stimulat*):ti,ab
8	#5 or #6 or #7
9	#4 and #8 with Cochrane Library publication date from Jul 2020 to present
10	#9 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
11	#10 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))

B.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(transcutaneous OR auricular OR vagus) AND (epilepsy OR seizure)

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(transcutaneous OR auricular OR vagus) AND (epilepsy OR seizure)