

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches Sozialgesetzbuch:

Endoskopische Injektions-Implantation von 32P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren

Vom 17. Oktober 2024

## Inhalt

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

## **1. Rechtsgrundlage**

Stellt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) fest, dass für die zu bewertende Methode weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V), entscheidet er innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach § 137h Absatz 1 Nummer 3 SGB V über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen.

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

Ist zu erwarten, dass in naher Zukunft Studien vorliegen werden, die geeignet sind, die notwendigen Erkenntnisse für eine abschließende Nutzenbewertung zu liefern, kann der G-BA gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 7 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung aussetzen. Für den Aussetzungsbeschluss gilt nach 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 8 VerfO das Stellungnahmerecht nach § 92 Absatz 7d SGB V.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

### **2.1 Hintergrund**

Der G-BA hat im Rahmen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V mit Beschluss vom 18. März 2022 festgestellt, dass für die Methode Endoskopische Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode als belegt anzusehen ist<sup>1</sup> und das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V der vorgenannten Methode eingeleitet. Zuvor hatte sich der G-BA versichert, dass keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien vorlagen, die grundsätzlich geeignet wären, derzeit oder in naher Zukunft einen Nachweis des Nutzens dieser Methode zu liefern.

Im Rahmen der Beratungen zur Fragestellung, die die Erprobungsstudie beantworten soll und in die die Erkenntnisse aus dem Einschätzungsverfahren gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO einzubeziehen waren, stellten sich dem G-BA Fragen hinsichtlich der Versorgungsrelevanz der Fragestellung, dem Risikoprofil der endoskopischen Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln und der angemessenen Vergleichsintervention, sowie in Bezug auf die Machbarkeit einer Erprobungsstudie im gegenständlichen Anwendungsgebiet. Vor diesem Hintergrund führte der G-BA am 25. Juli 2022 eine Sachverständigenanhörung durch (s. dazu Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation, dort Kapitel C4).

Anlässlich der gewonnenen Erkenntnisse aus dem Einschätzungsverfahren und der Sachverständigenanhörung, welche im Rahmen des gegenständlichen Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie durchgeführt wurden, konkretisiert der G-BA, dass in die Erprobungsstudie nur diejenigen Patientinnen und Patienten einzuschließen sind, die nach Einschätzung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes gleichermaßen für die Intervention als auch für die Vergleichsintervention geeignet sind.

---

<sup>1</sup> <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/verfahren-137h/46>

Die Anforderungen an die Verblindung wurden infolge der Feststellung der Sachverständigen, dass die Evaluation der Resektabilität nicht verblindet erfolgen kann, dahingehend festgelegt, dass Personen, die die Endpunkte erheben, so weit möglich gegen die Intervention verblindet sein sollen. Die Personen, die die Endpunkte auswerten, sollen verblindet sein.

## **2.2 Zu § 1 Zielsetzung**

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

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

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

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß § 1 **Satz 4** bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvisiten und der Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 3 VerfO neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der UWI.

## **2.3 Zu § 2 Fragestellung**

Die hier definierte Fragestellung ergibt sich aus dem Ergebnis der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V sowie aus den ersten Einschätzungen, der Sachverständigenanhörung und dem Stellungnahmeverfahren, welches im Rahmen des gegenständlichen Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie durchgeführt wurde.

Die Begründungen zu den einzelnen Komponenten der Fragestellung (Population, Intervention, Vergleichsintervention, Endpunkt) sind in den nachfolgenden Kapiteln abgebildet.

## **2.4 Zu § 3 Population**

Die Studienpopulation baut auf der in der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 SGB V durch das Krankenhaus definierten Patientenpopulation auf und wurde auf Basis der im Rahmen des Einschätzungsverfahrens und der Sachverständigenanhörung gewonnenen Erkenntnisse konkretisiert.

In dieser Erprobungs-Richtlinie werden solche Patientinnen und Patienten adressiert, bei denen ein nicht metastasierter, irresektabler, lokal fortgeschrittener Pankreastumor vorliegt, und die eine Erstlinienchemotherapie gemäß § 4 erhalten (sollen). Um eine Vergleichbarkeit der Studienarme zu gewährleisten, ist bei Einschluss der Teilnehmenden darauf zu achten, dass diese prinzipiell für beide Studienarme in Frage kommen.

Kriterien zur Beurteilung der Irresektabilität des Tumors sollen sich an Leitlinienempfehlungen orientieren und sind von der UWI festzulegen und zu begründen.

Patientinnen und Patienten mit primär resektablen, grenzwertig resektablen oder bereits metastasierten Pankreastumoren, sowie Patientinnen und Patienten, die vor Studienbeginn eine (externe) Radiotherapie erhalten haben oder für die eine solche geplant ist, sind nicht von der Zweckbestimmung des gegenständlichen Medizinprodukts umfasst und von der Erprobungsstudie auszuschließen. Dies wird damit begründet, dass zur Kombination der Gabe von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln und Standard-Radiotherapie bisher keine Studiendaten vorliegen und diese daher nicht empfohlen wird. In der Kontrollgruppe kann im späteren Studienverlauf in bestimmten Fällen eine leitliniengerechte Radiotherapie erfolgen (vgl. § 4 Absatz 2).

Bei der Studienplanung können weitere Ein- oder Ausschlusskriterien, z.B. bzgl. der Größe des Tumors, festgelegt werden. Dabei ist gemäß Satz 3 darauf zu achten, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß § 3 Satz 1 nicht gefährdet wird.

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

### **Zu Absatz 1**

Für das für die Prüfintervention eingesetzte Medizinprodukt muss eine Verkehrsfähigkeit vorliegen und die Studienpopulation von der Zweckbestimmung umfasst sein. Die Intervention ist die einmalige, endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln zusätzlich zu einer Erstlinienchemotherapie entsprechend dem nach dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse geltenden Therapiestandard.

Die Definition eines angemessenen Zeitraums zwischen Beginn der Erstlinienchemotherapie und der Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln wird dabei der UWI überlassen, da diesbezüglich weder Vorgaben gemäß Zweckbestimmung des Medizinprodukts bestehen noch einheitliche Vorgehensweisen aus der mit der Informationsübermittlung eingereichten Literatur ersichtlich sind<sup>2,3</sup>.

Da in diesem Forschungsgebiet eine hohe Aktivität besteht und nicht ausgeschlossen werden kann, dass sich neue Erkenntnisse sowohl zur gegenständlichen Methode, als auch zur indizierten Chemotherapie ergeben, überlässt der G-BA der UWI die Entscheidung über das Studiendesign und darüber, in welchem Zyklus der Chemotherapie der Einsatz der Prüfintervention erfolgt. Die UWI muss dies anhand der zum Studienzeitpunkt aktuellen Therapieempfehlungen begründen. In jedem Fall ist zu beachten, dass das Medizinprodukt nur innerhalb der Zweckbestimmung eingesetzt werden darf.

Das vom G-BA geforderte Studiendesign beinhaltet eine Erstlinienchemotherapie entsprechend dem nach dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse geltenden Therapiestandard

der Interventionsgruppe und mindestens während der Intervention die Gabe eines Chemotherapeutikums, das von der Zweckbestimmung des Medizinproduktes umfasst ist. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Richtlinie beinhaltet dies jedenfalls periinterventionell

---

<sup>2</sup>OncoSil Medical Ltd. OncoSil™-System. Gebrauchsanweisung. 2020.

<sup>3</sup>Ross P.J. et al. Results of a single-arm pilot study of <sup>32</sup>P microparticles in unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma with gemcitabine/nab-paclitaxel or FOLFIRINOX chemotherapy. ESMO Open 2022;7(1):100356. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100356.

eine Standardchemotherapie, auf Gemcitabinbasis, die zulasten der gesetzlichen Krankenkassen erbringbar sein muss.

Nach aktuellem Kenntnisstand wäre dies das angemessene Chemotherapie-Regime, da es derzeit einzig von der Zweckbestimmung des Medizinproduktes umfasst ist und zudem bekannt ist, dass Gemcitabin strahlensensitiv ist und die Kombination aus Bestrahlung und Gemcitabin synergistische Therapieeffekte erzielen kann.

In der mündlichen Anhörung zum Stellungnahmeverfahren wurde seitens der Fachexperten für die oben angegebenen Voraussetzungen beispielhaft ein Studiendesign mit einem sequenziellen Chemotherapie-Regime vorgeschlagen. Dieses Studiendesign würde vorsehen, dass nach 4 Zyklen dem Therapiestandard entsprechende

Chemotherapie die gegenständliche Intervention erfolgt, wobei der dann periinterventionell durchgeführte Chemotherapiezyklus von der Zweckbestimmung des Medizinproduktes umfasst sein muss. Nach Aussagen der Fachexperten in der mündlichen Anhörung zum Stellungnahmeverfahren wurde bereits in der NEOLAP-Studie während der Behandlung das Chemotherapie-Regime von Gemcitabin/nab-Paclitaxel auf FOLFIRINOX umgestellt, sodass aus Sicht der Fachexperten ein geplanter Wechsel des Chemotherapie-Regimes während der Behandlung einer Patientin oder eines Patienten probat sei. Aufgrund der hohen Forschungsaktivität sieht der G-BA jedoch davon ab, dieses spezifische Design im Beschluss festzulegen, um neue wissenschaftliche Erkenntnisse auch im weiteren Erprobungsprozess berücksichtigen zu können.

## **Zu Absatz 2**

Entsprechend der Intervention, die als add-on-Therapie gedacht ist, kommt als Vergleichsintervention konsequenterweise eine Erstlinien-Chemotherapie entsprechend dem nach dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse geltenden Therapiestandard in Frage.

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Erprobungs-Richtlinie kann gemäß der S3 Leitlinie „Pankreaskarzinom“ (Langversion 2.0; Stand: Dezember 2021; Gültigkeitsdauer bis März 2027) Patientinnen und Patienten bis ECOG 2 mit lokal fortgeschrittenem, nicht-metastasierten Pankreaskarzinom zur Verbesserung der lokalen Kontrolle eine Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie angeboten werden, wenn während einer Chemotherapie keine Erkrankungsprogression eingetreten ist. Um den Patientinnen und Patienten in der Studie keine wirksame leitliniengerechte Therapie vorzuenthalten, darf auch in der Studie in angezeigten Fällen (wenn während der Chemotherapie keine Erkrankungsprogression eingetreten ist) im Kontrollarm eine ergänzende Radiotherapie oder Radio-Chemotherapie erfolgen (vgl. hierzu auch die in § 6 Abs. 4 geregelten Dokumentationspflichten)<sup>4</sup>.

Es ist abgesehen von der konkreten Intervention auf eine Vergleichbarkeit der Studienarme zu achten. Dies betrifft insbesondere die in den Studienarmen zur Anwendung kommenden Chemotherapien sowohl in der neoadjuvanten Phase bis zur Evaluation der Resektabilität bzw. bis zur Resektion, als auch in der späteren adjuvanten bzw. palliativen Phase.

## **Zu Absatz 3**

---

<sup>4</sup> Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 2.0, 2021. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/>.

Zusätzlich zu den Vorgaben in Absatz 1 und 2 zur Bestimmung der leitliniengerechten Erstlinienchemotherapie in Prüf- und Vergleichsintervention ist insbesondere auch zu berücksichtigen, dass diese zu Lasten der Krankenkassen erbringbar sein müssen.

## **2.6 Zu § 5 Endpunkte**

### **Zu Absatz 1**

Der primäre Endpunkt ist ein kombinierter Endpunkt aus den Teilkomponenten Nichterreichen einer R0-Resektion oder Auftreten eines Rezidivs nach zuvor erreichter R0-Resektion oder Tod. Dieser kombinierte Endpunkt wurde festgelegt, da er im Gegensatz zur alleinigen Erfassung des patientenrelevanten Endpunkts Mortalität höhere Ereignisraten und dadurch eine vergleichsweise geringere erforderliche Fallzahl für eine ausreichende Power der Studie erreichen kann. Demnach lässt sich ein Nutzen der endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln durch eine klinisch relevante Verlängerung der Zeit bis zum Therapieversagen messen. Die R0-Resektion stellt im Unterschied zum alleinigen Erreichen der Resektabilität grundsätzlich einen patientenrelevanten Endpunkt dar: in Anbetracht der Tatsache, dass die angefragte Methode erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung indiziert ist, eröffnet eine R0-Resektion, die infolge eines Ansprechens auf die Behandlung mit der angefragten Methode möglich werden könnte, eine gewisse Chance auf eine kurative Behandlung. Inwieweit diese Chance auf Kuration tatsächlich auch realisiert wird, können Ereignisse wie Tod oder das Auftreten eines Rezidivs im Anschluss an die erfolgreiche R0-Resektion zeigen. Wie in der S3-Leitlinie zum Pankreaskarzinom ausgeführt, ist zur adäquaten Beurteilung der Resektabilität mit dem Ziel einer R0-Resektion nach einer neoadjuvanten Therapie und mindestens stabiler Erkrankung (stable disease) in einer Schnittbildgebung eine chirurgische Exploration durchzuführen. Die durchführenden Personen sollten eine hinreichend einschlägige Erfahrung in der Durchführung von solchen chirurgischen Explorationen bei Patientinnen und Patienten mit Pankreaskarzinomen aufweisen.<sup>5</sup>

Im Hinblick auf ein Therapieversagen wäre es erstrebenswert, dass dieses zu einem möglichst späten Zeitpunkt eintritt. Daher ist eine Analyse der Zeit bis zum Therapieversagen einer Auswertung zu einem festgelegten Zeitpunkt vorzuziehen.

### **Zu Absatz 2**

Die gewählten sekundären Endpunkte ergänzen den primären Endpunkt und dienen zur weiteren Beurteilung möglicher Effekte. Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte wie auch die Festlegung zusätzlicher Endpunkte obliegt der UWI, die diese jeweils zu begründen hat.

### **Zu Absatz 3**

Grundsätzlich sind, wo immer möglich, validierte Instrumente zur Erhebung der Endpunkte einzusetzen. Von besonderer Bedeutung ist dies bei subjektiven Endpunkten, d. h. solchen, die auf Befragung von Studienteilnehmenden, an der Behandlung beteiligten Personen oder Dritten beruhen.

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

### **Zu Absatz 1**

---

<sup>5</sup>Wittel, U.A., et al., Consensus in determining the resectability of locally progressed pancreatic ductal adenocarcinoma – results of the Conko-007 multicenter trial. BMC Cancer, 2019. 19(1): p. 979.

In Satz 1 ist geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist, da jedenfalls dieser Studientyp ein ausreichend sicheres Erkenntnisniveau für eine spätere Methodenbewertung bietet.

Die Randomisierung erfolgt nach Beginn der Erstlinienchemotherapie. Dies ermöglicht es, nur diejenigen Patientinnen und Patienten zu randomisieren, bei denen nach Einschätzung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes die Erstlinienchemotherapie in dem Maße toleriert wird, dass diese sowohl bis zum Ende der Studie in geeigneter Weise fortgeführt als auch im Interventionsarm durch die zusätzliche Gabe von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln ergänzt werden kann. Der angemessene Zeitraum zwischen Beginn der Chemotherapie und Randomisierung der Teilnehmenden ist dabei der UWI überlassen und von dieser zu begründen.

In Satz 3 wird festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll. Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei monozentrischen Studien. Das liegt vornehmlich daran, dass der Einfluss lokaler Besonderheiten auf das Ergebnis reduziert wird. Zudem können schneller höhere Patientenzahlen rekrutiert werden.

Weitere Konkretisierungen des Designs sollen von der UWI vorgenommen werden.

#### **Zu Absatz 2**

Dieser Absatz regelt, dass eine ausreichend lange patientenindividuelle Nachbeobachtungszeit für die Studie eingeplant werden soll, um hinreichende Informationen zu den Effekten der Intervention zu erhalten. Nach Einschätzung des G-BA ist dies jedenfalls nicht bei einer patientenindividuellen Nachbeobachtungszeit von weniger als 24 Monaten der Fall. Eine über die Erfassung des primären Endpunktes (mindestens 24 Monate nach Intervention) hinausgehende Beobachtung kann erfolgen, um langfristiger auftretende Effekte (z. B. auf unerwünschte Ereignisse) zu erfassen. Bei der Festlegung des Beobachtungszeitraums sollte auch berücksichtigt werden, dass die Dauer der Nachbeobachtungszeit angemessen ist, um die Dauerhaftigkeit der Veränderungen - auch mit Blick auf ein mögliches spätes Therapieversagen - abschätzen zu können.

#### **Zu Absatz 3**

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

#### **Zu Absatz 4**

Um eine mögliche Verzerrung und ggf. das Ausmaß der Verzerrung auf den Effekt in beiden Gruppen abschätzen zu können, soll die Art und Anzahl weiterer therapeutischer und diagnostischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte dokumentiert werden. Insbesondere Chemotherapeutika, (Radio-) Chemotherapie und Schmerzmittel sollen dokumentiert werden. Es ist zu prüfen, ob eine Effektmodifikation durch relevante therapeutische Interventionen vorliegt.

## **2.8 Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung**

Bei der Durchführung von Erprobungsstudien des G-BA mit Medizinprodukten soll die Gute Klinische Praxis gemäß ISO 14155 (Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen - Gute Klinische Praxis) angewendet werden.

Die Gute Klinische Praxis ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Studien am Menschen. Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubhaft sind.

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

### **Zu Absatz 1**

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

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

In Buchstabe b) wird die UWI verpflichtet, die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie gegenüber dem G-BA zur weitergehenden Information mit Übersendung des Studienprotokolls darzulegen. Zeitgleich hat die wissenschaftliche Institution Abweichungen von den Vorgaben zu begründen. Dies eröffnet nicht die Möglichkeit, von der Erprobungs-Richtlinie abzuweichen.



Nach Buchstabe c) ist die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization (WHO) akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und der Eintrag regelmäßig zu aktualisieren. Der G-BA ist hierüber zu informieren. Zu den akkreditierten Registern zählen derzeit insbesondere das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) und das [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov); eine vollständige Übersicht findet sich auf der Homepage der WHO (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/data-providers>). Durch die Registrierung wird der weltweite Überblick über laufende Studien unterstützt, der für die Transparenz der Studiendurchführung und auch für den G-BA insbesondere bei Methodenbewertungen wichtig ist.

Nach Buchstabe e) ist vorgesehen, dass Abweichungen von den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie im Laufe der Erprobung durch die UWI dem G-BA mitzuteilen sind.

Nach den Buchstaben f) und g) ist die UWI verpflichtet, die Leistungserbringer auszuwählen, die angemessene Aufwandsentschädigung festzusetzen und an diese auszuzahlen sowie die Studie auszuwerten.

Nach Buchstabe h) ist nach Abschluss der Studie der Studienbericht zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den G-BA ohne schuldhaftes Zögern zu übermitteln. Es wird zwingend vorgegeben, dass dieser entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist.

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

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

## **Zu Absatz 2**

Absatz 2 legt erweiterte Verpflichtungen für die UWI fest, die gelten, wenn die Beauftragung der UWI durch den G-BA erfolgt:

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

### Zu Absatz 3

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

Die Regelungen sehen vor, dass Medizinproduktehersteller und Unternehmen gehalten sind, in Abstimmung mit dem G-BA sicherzustellen, dass die Vorgaben nach § 137e Absatz 2 Satz 2 SGB V beachtet werden. Dem G-BA ist daher nach Absatz 3 Satz 2 das Studienkonzept und eine Erklärung, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist, vor Beauftragung einer UWI in deutscher Sprache vorzulegen. Damit erfolgt nicht erst nach Studienabschluss eine Prüfung der Konformität von Inhalt der Erprobungs-Richtlinie und Studiendurchführung und die Finanzierung im Leistungsanteil von der GKV wird bestätigt. Der G-BA bescheinigt nach positivem Prüfergebnis die Konformität. Weisen die vorgelegten Unterlagen hingegen noch Defizite auf, weil die Studie ausweislich der vorgelegten Unterlagen den Anforderungen der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V nicht entspricht oder nicht geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, wird dies dem vorlegenden Unternehmen oder Hersteller mitgeteilt, das beziehungsweise der daraufhin die verbesserten Unterlagen erneut zur Prüfung einreichen kann.

### 3. Würdigung der Stellungnahmen

Der G-BA hat die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen gewürdigt. Eine detaillierte Auswertung der Stellungnahmen zur Erprobungs-Richtlinie ist in der Zusammenfassenden Dokumentation dargestellt.

### 4. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

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

Vorgeschlagen wird eine Analyse der Zeit bis zum Therapieversagen. Für die Vergleichsgruppe mit einer alleinigen leitliniengerechten Erstlinienchemotherapie kann eine Rate von 88% für ein Therapieversagen innerhalb von 12 Monaten angenommen werden.

Da es sich bei der Intervention um eine zusätzliche Maßnahme zur leitliniengerechten Erstlinienchemotherapie handelt, sollte sich die Überlegenheit der gegenständlichen Methode in einer hohen Effektstärke zeigen. Dementsprechend ergibt sich bei Annahme einer Reduktion der Rate des Therapieversagen auf 75% in der Interventionsgruppe und bei einer Rate von 88% in der Kontrollgruppe sowie unter weiterer Annahme allgemeiner statistischer Größen (Signifikanzniveau 5 %; Power 90 %) als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie (etwa 250 Patientinnen und Patienten).

Im Ergebnis von Informationen der Koordinierungszentren für Klinische Studien, dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen sowie dem DLR Projektträger (Projektmanagement für Erprobungen des G-BA) schätzt der G-BA die Kosten pro Teilnehmer auf Basis der Studiengröße und des studienbezogenen Mehraufwands (s. nachstehende Tabelle).

| Studiengröße (n) | studienbezogener Mehraufwand |        |      |
|------------------|------------------------------|--------|------|
|                  | gering                       | normal | hoch |
|                  |                              |        |      |

|                        |         |          |          |
|------------------------|---------|----------|----------|
| klein (< 100)          | 8.000 € | 10.000 € | 12.000 € |
| mittel (100 bis < 500) | 4.000 € | 5.500 €  | 7.000 €  |
| groß (≥ 500)           | 2.000 € | 3.000 €  | 4.000 €  |

Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier etwa 250 Patientinnen und Patienten) und hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 7000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1 750 000 € berechnen.

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

## 6. Verfahrensablauf

| Datum      | Gremium | Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt  |
|------------|---------|---|
| 18.03.2022 | Plenum  | Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V   |
| 24.03.2022 |         | Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen (gemäß 2. Kapitel § 6 Verfo) sowie zur Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller |
| 27.07.2023 | UA MB   | Einleitung des Stellungnahmeverfahrens  |
| 28.09.2023 | UA MB   | Anhörung  |
| 26.09.2024 | UA MB   | Würdigung der Stellungnahmen und abschließende Beratung der Beschlussempfehlung   |
| 17.10.2024 | Plenum  | Abschließende Beratung und Beschlussfassung   |

## 7. Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung der endoskopischen Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren.

Berlin, den 17. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Prof. Hecken