

Zusammenfassende Dokumentation

Beratungsverfahren nach § 137e SGB V über eine Richtlinie
zur Erprobung

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

Vom 22.01.2025

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de



Inhalt

A	Beschluss und Tragende Gründe	6
A-1	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Absatz 1 SGB V.....	6
A-2	Abbildung der Beschlussunterlagen einer nicht vom Plenum angenommenen Position oder deren Beschreibung.....	6
A-3	Anhang	6
A-3.1	Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V.....	6
A-3.2	Ankündigung des Bewertungsverfahrens	6
B	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	8
B-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen.....	8
B-2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens	8
B-3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	8
B-4	Übersicht	8
B-4.1	Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde	8
B-4.2	Nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen	10
B-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	10
B-6	Schriftliche Stellungnahmen	10
B-6.1	Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen.....	11
B-6.2	Referenzen	24
a)	SSK	24
B-6.3	Auswertung von unaufgefordert eingesandten Positionierungen.....	26
B-7	Mündliche Stellungnahmen.....	30
B-7.1	Teilnahme und Offenlegung von Interessenkonflikten.....	30
B-7.2	Wortprotokoll der Anhörung zum Stellungnahmeverfahren.....	31
B-7.3	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen.....	32
B-8	Würdigung der Stellungnahmen	32
C	Anlagen	33
C-1	Informationsergänzungsverfahren gemäß § 137h Absatz 1 Satz 3 SGB V	33
C-2	Bekanntmachung im Bundesanzeiger (BAnz AT 24.03.2022 B4)	33
C-3	Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen.....	33
C-4	Eingegangene Einschätzungen	33
C-5	Wortprotokoll der Expertenanhörung.....	33

C-6	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	33
C-6.1	Beschlussentwurf (BE) über eine Richtlinie zur Erprobung: Endoskopische Injektions-Implantation von ³² P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren	33
C-6.2	Tragende Gründe (TG) zum BE über eine Richtlinie zur Erprobung: Endoskopische Injektions-Implantation von ³² P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren	33
C-6.3	Schriftliche Stellungnahmen.....	33
C-6.4	Wortprotokoll zum Stellungnahmeverfahren	33
C-7	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V	33
C-8	Beschluss (BAnz AT 14.01.2025 B3)	33
C-9	Tragende Gründe	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BAnz	Bundesanzeiger
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RL	Richtlinie
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

A Beschluss und Tragende Gründe

Der Beschluss zur Erprobungs-Richtlinie und die Tragenden Gründe zum Beschluss sind im Kapitel C abgebildet.

A-1 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Absatz 1 SGB V

Die Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Absatz 1 SGB V wird nach Beschlussfassung veranlasst. Nach Vorliegen des Prüfergebnisses ist dieses in Kapitel C abgebildet.

A-2 Abbildung der Beschlussunterlagen einer nicht vom Plenum angenommenen Position oder deren Beschreibung

Die Beschlussunterlagen mit den dissent ins Plenum zur Beschlussfassung gegebenen Positionierungen sind in Kapitel C abgebildet.

A-3 Anhang

A-3.1 Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V

Mit Einreichung von Unterlagen nach Anlage V des 2. Kapitels der VerfO hat ein Krankenhaus dem G-BA Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie zu der Anwendung eines Medizinproduktes gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelt.

Im Rahmen des zugehörigen Informationsergänzungsverfahrens gemäß § 137h Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m. 2. Kapitel § 35 Satz 1 VerfO sind Informationen zur gegenständlichen Methode eingegangen (siehe Anlagen in Kapitel C).

Die Bewertung der Unterlagen durch das IQWiG kann hier abgerufen werden: https://www.iqwig.de/download/h21-13_32p-markierte-mikropartikel-bei-pankreaskarzinomen_bewertung-137h-sgb-v_v1-0.pdf.

Das Bewertungsverfahren ist ansonsten unter folgendem Link dokumentiert: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/verfahren-137h/46>.

Die Überprüfung durch das IQWiG, ob neben den bereits in der vorgenannten Bewertung herangezogenen Unterlagen weitere relevante abgeschlossene oder laufende Studien für die Bewertung von Nutzen, Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit existieren kann hier abgerufen werden: https://www.iqwig.de/download/h22-02_32p-markierte-mikropartikel-bei-pankreaskarzinomen_addendum-zum-auftrag-h21-13_v1-0.pdf.

A-3.2 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

A-3.2.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger

Die Bundesanzeiger-Veröffentlichung zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens ist in Kapitel C abgebildet.

A-3.2.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen

Der Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen ist in Kapitel C abgebildet.

A-3.2.3 Eingegangene Einschätzungen

Die eingegangenen Einschätzungen sowie die Dokumentation der Expertenanhörung (Wortprotokoll) sind in Kapitel C abgebildet.

B Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 27. Juli 2023 den in Kapitel B-4.1 aufgeführten Institutionen/Organisationen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme für dieses Beschlussvorhaben erteilt.

Folgenden Organisationen ist Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu geben:

- Bundesärztekammer gemäß §91 Absatz 5 SGB V,
- Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V,
- Strahlenschutzkommission (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 2 SGB V)

Der UA MB hat folgende weitere Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Einschlägigkeit der in Kapitel B-4.3 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V (Sitzung am 18. März 2022);
- Betroffenheit der in Kapitel B-4.3 genannten Medizinproduktehersteller (Sitzung am 27. Juli 2023).

B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 27.07.2023 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen (s. Kapitel C) wurden den Stellungnahmeberechtigten am 27.07.2023 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von vier Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

B-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist.

B-4 Übersicht

B-4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde

In der nachfolgenden Tabelle sind die Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme gegeben wurde, aufgelistet und sofern eine solche abgegeben wurde, wurde dies unter Angabe des Eingangsdatums vermerkt.

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme
Bundesärztekammer (BÄK)	10.08.2023
Strahlenschutzkommission (SSK)	17.08.2023
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften, vom G-BA bestimmt	
DGf Allgemein- & Viszeralchirurgie (DGAV)	17.08.2023
Dt. Krebsgesellschaft (DKG)	24.08.2023
DGf Nuklearmedizin (DGN)	14.08.2023
DGf Gastroenterologie, Verdauungs- & Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	
DGf Hämatologie & Medizinische Onkologie (DGHO)	
Paul-Ehrlich-Ges. für Chemotherapie (PEG)	
DGf Endoskopie & bildgebende Verfahren (DGE-BV)	
DGf Radioonkologie (DEGRO)	
von AWMF bestimmt	
keine	
Einschlägige, nicht in AWMF organisierte Fachgesellschaften, vom G-BA bestimmt	
keine	
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V	
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland)	
Bundesverband der Hörgeräte-Industrie e.V. (BVHI)	
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)	
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.	
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)	
Deutscher Bundesverband der Epithetiker e.V. (dbve)	
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)	
Verband CPM Therapie e.V.	
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)	
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)	
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)	
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)	
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)	
Betroffene Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V	

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme
OncoSil Medical Europe GmbH	23.08.2023

B-4.2 Nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen

Die folgenden nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen haben unaufgefordert eine Positionierung eingereicht:

Organisation/Institution	Eingang der Positionierung
Universitätsklinikum Köln	22.08.2023
Terumo Deutschland GmbH, Eschborn, Deutschland Terumo Europe NV, Leuven, Belgien	24.08.2023

B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Die Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens sind in Kapitel C abgebildet.

B-6 Schriftliche Stellungnahmen

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind in Kapitel C abgebildet

B-6.1 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen

Im Folgenden finden Sie die Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen, der stellungnahmeberechtigten Organisationen / Institutionen. Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind in Kapitel C-2.3 abgebildet. In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
Zum gesamten BE					
1.	DGN	Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin unterstützt sehr die Durchführung dieser innovativen und für die Patientenversorgung relevanten Studie. Es bestehen keine Änderungsvorschläge.	Für das lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinom bestehen nur wenige Therapiemöglichkeiten, die alle eine beschränkte Effektivität aufweisen. Es ist aber bekannt, dass Pankreaskarzinome prinzipiell strahlensensibel sind. Die lokale Applikation von Phosphor-32 markierten Partikeln ermöglicht eine selektive Strahlentherapie unter Schonung von normalen Geweben. Das Verfahren hat interessante Ergebnisse in ersten Studien gezeigt, Daten zur Durchführbarkeit, Effektivität und Sicherheit in repräsentativen Kohorten fehlen jedoch.	Dank und Kenntnisnahme.	
2.	SSK	Da kein konkreter Studienplan vorliegt, kann nur allgemein zum Entwurf der Erprobungsrichtlinie Stellung genommen werden.	Beschlussentwurf der Erprobungsrichtlinie liegt zur Stellungnahme der SSK vor.	Dank und Kenntnisnahme.	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
3.	SSK	Bei der Studienplanung sollte die Veröffentlichung der SSK Therapeutische Verfahren in der Nuklearmedizin (2022), Kapitel 1-3, 6 berücksichtigt werden. ¹	Aktuelle SSK-Empfehlung ¹ zu Therapien mit offenen Radionukliden.	Dank und Kenntnisnahme. Der G-BA geht davon aus, dass auch in einer Erprobungsstudie die geltenden strahlenschutzrechtlichen Regelungen eingehalten werden.	
4.	SSK	In der Studie sollen Ausscheidungsmessungen integriert werden, um eine Leckage der Therapedosis in den Darm oder andere Organe zu erfassen (Stuhl, Urin, Blut).	Bei nicht lokalem Verbleib der Therapieaktivität ist mit geringeren Ortsdosen für den Tumor sowie eine erhöhte Strahlenexposition anderer Organe (Intestinum, Lunge, Knochenmark) zu rechnen.	Dank und Kenntnisnahme. Siehe Nr. 3.	
5.	SSK	In das Studienprotokoll soll eine Dosimetrie für den Tumor integriert werden.	Generell für Therapien mit offenen radioaktiven Stoffen erforderlich.	Dank und Kenntnisnahme. Siehe Nr. 3.	
6.	SSK	Eine SPECT/CT-Bildgebung der Bremsstrahlung als Verteilungsszintigraphie soll die korrekte Applikation und das	Nachweis der korrekten Applikation des P-32-Kolloids in den Tumor.	Dank und Kenntnisnahme. Siehe Nr. 3.	

¹ Therapeutische Verfahren in der Nuklearmedizin. Verabschiedet in der 321. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 22./23. September 2022 Bekanntmachung im BAnz AT 13.06.2023 B6 Standardartikel 22.09.2022

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		regionale Verbleiben der Therapieaktivität nachweisen.			
7.	SSK	Beim Umgang mit β -Strahlern (hier P-32) ist eine Personaldosimetrie mit Fingerringdosimetern erforderlich. ²	Werte sind für die künftige klinische Anwendung für das Personal wichtig. Siehe Merkblatt des BfS Strahlenschutz beim Umgang mit Betastrahlern in der Nuklearmedizin einschließlich der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ²	Dank und Kenntnisnahme. Siehe Nr. 3.	
8.	DKG	Die DKG unterstützt sehr die Durchführung dieser innovativen und für die Patientenversorgung relevanten Studie.	Für das lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinom bestehen nur wenige Therapiemöglichkeiten, die alle eine beschränkte Effektivität aufweisen. Es ist aber bekannt, dass Pankreaskarzinome prinzipiell strahlensensibel sind. Die lokale Applikation von Phosphor-32 markierten Partikeln ermöglicht eine selektive Strahlentherapie unter Schonung von normalen Geweben. Das Verfahren hat interessante Ergebnisse in ersten Studien gezeigt, Daten zur Durchführbarkeit, Effektivität und Sicherheit in repräsentativen Kohorten fehlen jedoch.	Dank und Kenntnisnahme.	

2 Merkblatt: Strahlenschutz beim Umgang mit Betastrahlern in der Nuklearmedizin einschließlich der Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Empfehlungen für Ärzte und medizinisches Personal auf der Basis neuer Erkenntnisse. Bundesamt für Strahlenschutz. Dezember 2013.

https://www.bfs.de/SharedDocs/Downloads/BfS/DE/broschueren/ion/fachinfo/strahlenschutz-umgang-mit-betastrahlern.pdf?__blob=publicationFile&v=8 Download 10.08.2023.

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
Zu § 3 Population					
9.	DGAV	Anlage 1, § 3 Population	<p>Bitte ergänzen: Für die Einschätzung des lokal fortgeschrittenen und nicht-resektablen Pankreaskarzinoms sollen die in der S3-Leitlinie des exokrinen Pankreaskarzinom gegebenen Kriterien der Resektabilität von Seiten des Tumors herangezogen werden (6.3.1.3. ff).</p> <p>Ebenfalls soll die Leitlinien- Empfehlung 6.13 Berücksichtigung finden: Bei Feststellung einer primären Irresektabilität und der Frage nach sekundärer Resektabilität nach Chemo- oder einer Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie sollte der Patient in einer Klinik mit einer hohen Fallzahl (s. 6.3.) zur Einholung einer Zweitmeinung vorgestellt werden.</p> <p>Der Patient*in sollte in einem DKG-zertifizierten Pankreaskarzinomzentrum behandelt werden.</p> <p>Für die Einschätzung der Irresektabilität in der Bildgebung sollte ein Central Image Review zusätzlich eingesetzt werden.</p> <p>Cave: Neben den bildgebenden Befunden kann die Irresektabilität auch durch tumorbiologische Faktoren wie</p>	Dank und Kenntnisnahme. Der G- BA hat in der Erprobungs-Richtlinie nur Eckpunkte formuliert. Die konkrete Ausgestaltung der Ein- und Ausschlusskriterien werden der UWI überlassen.	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>CA19-9 und dem ECOG des Patienten begründet sein.</p> <p>Außerdem müssen noch klare Ausschlusskriterien für diese Studie definiert werden.</p>		
10.	DKG	<p>Anlage 1, § 3 Population, Absatz 1: „Die Irresektabilität sollte von einem interdisziplinären Gremium (z. Bsp. Tumorboard) unter Beteiligung eines Chirurgen bzw. Chirurgischen Onkologen mit Erfahrung in der Pankreaschirurgie festgestellt werden.“</p>	<p>Nur durch eine entsprechende Interdisziplinarität in der Beurteilung potenzieller Studienteilnehmer können die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie objektiv angewendet werden.</p>	<p>Dank und Kenntnisnahme. Wie in den Tragenden Gründen (TG) zu §3 erläutert, sollen sich die Kriterien zur Beurteilung der Irresektabilität an den Leitlinienempfehlungen orientieren, bei denen auch die Interdisziplinarität Berücksichtigung findet.</p>	
11.	DKG	<p>Anlage 2, 2.4 Zu § 3 Population: „Die Irresektabilität sollte leitliniengerecht von einem interdisziplinären Gremium (z. Bsp. Tumorboard) unter Beteiligung eines Chirurgen bzw. Chirurgischen Onkologen mit Erfahrung in der Pankreaschirurgie festgestellt werden. Nur</p>	<p>Genauere Erläuterung der Rationale für die Empfehlung.</p>	<p>Dank und Kenntnisnahme. Siehe Nr. 9 und 10.</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		durch diese Interdisziplinarität in der Beurteilung potenzieller Studienteilnehmer können die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie objektiv angewendet werden.“			
Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention					
12.	DGAV	Weitere wichtige Punkte: Anlage 1, § 4	<p>Sowohl in der Interventions- als auch Vergleichsgruppe sollte primär das Chemotherapie-Protokoll nach dem Folfirinox-Schema sein, als die zurzeit aktuell wirksamste Chemotherapie. Alternativ kann eine Gemcitabine-basierte Chemotherapie in Kombination mit nab-Paclitacel zur Anwendung kommen.</p> <p>Eine Gemcitabine-Monochemotherapie ist abzulehnen und sollte nur bei palliativen Patienten*innen eingesetzt werden.</p> <p>In der Interventionsgruppe ist wichtig, dass in den Prüfzentren die entsprechende endoskopische Erfahrung mit der 32P-Injektion trainiert wird.</p>	DKG, KBV	
				<p>Dank und Kenntnisnahme. Die Hinweise des Stellungnehmers wurden aufgegriffen, der Beschlussentwurf wurde präzisiert. In den TG wurden zusätzlich erläuternde Klarstellungen aufgenommen. Zwingend ist jedoch die Vorgabe, dass der Chemotherapie-Zyklus, in dem das zu erprobende Medizinprodukt zum Einsatz kommt, beschränkt ist auf ein Chemotherapeutikum, welches von der Zweckbestimmung des Medizinproduktes umfasst ist.</p> <p>Zu den sonstigen genannten Anforderungen siehe auch Nr. 3.</p>	<p>Zu § 4 Änderung und Anpassung in Beschlussentwurf und Klarstellung in den TG.</p>
GKV-SV, PatV					

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			Diese muss sicher appliziert werden mit allen nuklearmedizinischen Anforderungen, wie z.B. Anwendung und Entsorgung des radioaktiven Materials.	<p>Dank und Kenntnisnahme. Die Hinweise des Stellungnehmers wurden aufgegriffen, der Beschlussentwurf wurde präzisiert. In den TG wurden zusätzlich erläuternde Klarstellungen aufgenommen. Zwingend ist jedoch die Vorgabe, dass der Chemotherapie-Zyklus, in dem das zu erprobende Medizinprodukt zum Einsatz kommt, beschränkt ist auf ein Chemotherapeutikum, welches von der Zweckbestimmung des Medizinproduktes umfasst ist.</p> <p>Zu den sonstigen genannten Anforderungen siehe auch Nr. 3.</p>	Zu § 4 Änderung und Anpassung in Beschlussentwurf und Klarstellung in den TG.
13.	Oncosil	<p>Es wird vorgeschlagen, den Satz 2 im Absatz 1 des Paragraphs 4 (Intervention & Prüfindervention) der Erprobungsrichtlinie wie folgt zu formulieren:</p> <p>Die Erstlinienchemotherapie soll der evidenzbasierten Empfehlung 7.17 der S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom in der Version 2.0 des Leitlinien-programms</p>	<p>Nach § 137e Absatz 2 Satz 4 Sozialgesetzbuch (SGB) V haben die Anforderungen an die Erprobung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität zu gewährleisten, dass die Erprobung und die Leistungserbringung durchgeführt werden können.</p> <p>Die Beschränkung der Erstlinienchemotherapie auf Gemcitabin-basierte Regime würde die Versorgungsrealität nur teilweise abbilden und die Durchführbarkeit der Erprobung und Leistungserbringung gefährden.</p>	<p style="text-align: center;">DKG, KBV</p> <p>Dank und Kenntnisnahme. Siehe Nr. 12.</p> <p style="text-align: center;">GKV-SV</p> <p>Dank und Kenntnisnahme. Siehe Nr. 12.</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		Onkologie, veröffentlicht im Dezember 2021, entsprechen.			
14.	Onco sil	Es wird vorgeschlagen, den Satz 2 im Absatz 2 des Paragraphs 4 (Intervention & Prüfintervention) der Erprobungsrichtlinie wie folgt zu formulieren: Die Erstlinienchemotherapie soll der evidenzbasierten Empfehlung 7.17 der S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom in der Version 2.0 des Leitlinien-programms Onkologie, veröffentlicht im Dezember 2021, entsprechen.	Nach § 137e Absatz 2 Satz 4 Sozialgesetzbuch (SGB) V haben die Anforderungen an die Erprobung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität zu gewährleisten, dass die Erprobung und die Leistungserbringung durchgeführt werden können. Die Beschränkung der Erstlinienchemotherapie auf Gemcitabin-basierte Regime würde die Versorgungsrealität nur teilweise abbilden und die Durchführbarkeit der Erprobung und Leistungserbringung gefährden.	DKG, KBV	
				Dank und Kenntnisnahme. Siehe Nr. 12.	
				GKV-SV	
				Dank und Kenntnisnahme. Siehe Nr. 12.	
Zu § 5 Endpunkte					
	DGAV	Anlage 1, § 5 Endpunkte		DKG, GKV-SV und PatV (Primärer EP)	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
15.			<p>Wie bereits in unserer früheren Stellungnahme sind die in der Anlage 1 genannten Endpunkte, R0-Resektion und Auftreten eines Rezidivs auf folgenden Gründen ungeeignet!</p> <p>1) nur bei etwa 30% der Patient*innen wird nach Induktionstherapie eine Exploration erfolgen und nicht alle Explorierten sind dann resektabel. Die übrigen Patient*innen erhalten weiter Systemtherapie. In der Studie von Ross betrug die Resektionsrate nur 20% in der ITT Analyse – bei sicher hochselektierten Patient*innen.</p> <p>2) R1 Resektionen sind in dieser Situation zu beachten</p> <p>3) Die Frage der Resektion/Resektabilität ist von der chirurgischen Erfahrung abhängig, hier spielen dann Zentrumseffekte eine Rolle. Dem wurde in der aktuellen S3 Leitlinien durch eine Empfehlung, die Resektabilität und ggf. die Resektion nur an einem Zentrum mit entsprechender Erfahrung</p>	<p>Dank und Kenntnisnahme. In der mündlichen Anhörung zum Stellungnahmeverfahren wurde der Endpunkt intensiv diskutiert. Der G-BA sieht sich in seinem Vorschlag bestätigt.</p>	
DKG, KBV (Sekundäre EP)					
				<p>Dank und Kenntnisnahme. Siehe Nr. 10 und 15.</p>	
GKV-SV und PatV (Sekundäre EP)					
				<p>Dank und Kenntnisnahme. Der G-BA sieht von einer Änderung der sekundären Endpunkte ab. Zum einen ist festgelegt, dass zu allen Teilkomponenten des kombinierten primären Endpunktes Einzelanalysen durchzuführen sind. Zum anderen steht es der UWI frei begründet weitere aus</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>im interdisziplinären Tumorboard zu prüfen/durchführen zu lassen.</p> <p>Als primären Endpunkt schlagen wir deshalb zwingend das PFS (progressionsfreie Überleben) und das OS (overall survival) vor.</p> <p>Als sekundäre Endpunkte sind zu nennen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erreichen einer sekundären Resektabilität in den beiden Gruppen 2. Bei den resezierten Patienten die R0-Resektionsrate 3. Erfassung der Morbidität operativ-/nicht-operativ-bedingt 4. Registrierung der Komplikationen in der Interventionsgruppe mit den P32-markierten Mikropartikeln 5. Erfassung der Lebensqualität nach international anerkannten Scoresystemen <p>UEs und SUEs in beiden Gruppen</p>	<p>ihrer Sicht notwendige Endpunkte zu ergänzen.</p>	
				DKG, GKV-SV und PatV (Primärer EP)	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
16.	Onco sil	<p>Es wird vorgeschlagen, den Satz 1 im Absatz 1 des Paragraphs 5 (Endpunkte) der Erprobungsrichtlinie wie folgt zu formulieren:</p> <p>Der primäre Endpunkt ist die Dauer bis zur lokalen Tumor-Progression (Time to local Progression [TTLP]).</p>	<p>Die Prüfintervention wirkt lokal am soliden Pankreastumor. Daher erscheint der vorgeschlagene primäre Endpunkt geeignet, den Effekt der Prüfintervention bestimmen zu können.</p>	<p>Dank und Kenntnisnahme.</p>	
17.	Onco sil	<p>Wir befürworten die von der Deutschen Krankenhausgesellschaft vorgeschlagene Ergänzung der sekundären Endpunkte (Progressionsfreies Überleben) in Satz 1 im Absatz 2 des Paragraphs 5 (Endpunkte) der Erprobungsrichtlinie.</p>	<p>Der vorgeschlagene sekundäre Endpunkt ergänzt den primären Endpunkt und dient zur weiteren Beurteilung möglicher Effekte.</p>	DKG, KBV (Sekundäre EP)	
				<p>Dank und Kenntnisnahme.</p>	
				GKV-SV und PatV (Sekundäre EP)	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
				Dank und Kenntnisnahme.	
18.	DKG	Anlage 1, § 5 Endpunkte, Absatz 1: „Das Vorliegen eines Rezidivs sollte von einem interdisziplinären Gremium (z. Bsp. Tumorboard) festgestellt werden.“, Absatz 2: „Das Vorliegen eines Tumorprogresses sollte von einem interdisziplinären Gremium (z. Bsp. Tumorboard) festgestellt werden.“	Nur durch eine entsprechende Interdisziplinarität in der Beurteilung der genannten Endpunkte können diese im Rahmen der Studie verzerrungsfrei erhoben werden.	<p style="text-align: center;">DKG, GKV-SV und PatV (Primärer EP)</p> <p>Dank und Kenntnisnahme. Wie in den TG zu §5 Absatz 2 erläutert, obliegt die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte wie auch die Festlegung zusätzlicher Endpunkte der UWI.</p> <p style="text-align: center;">DKG, KBV (Sekundäre EP)</p> <p>Dank und Kenntnisnahme. Siehe Nr. 18.</p> <p style="text-align: center;">GKV-SV und PatV (Sekundäre EP)</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
				Dank und Kenntnisnahme. Siehe Nr. 18.	
19.	DKG	2.6 Zu § 5 Endpunkte Zu Absatz 1: „Das Vorliegen eines Rezidivs sollte von einem interdisziplinären Gremium (z. Bsp. Tumorboard) festgestellt werden. Nur so ist eine verzerrungsfreie Erhebung dieses Endpunktes möglich.“	Genauere Erläuterung der Rationale für die Empfehlung.	<p style="text-align: center;">DKG, GKV-SV und PatV (Primärer EP)</p> Dank und Kenntnisnahme. Siehe Nr. 18.	<p style="text-align: center;">DKG, KBV (Sekundäre EP)</p>

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		Zu Absatz 2: „Das Vorliegen eines Tumorprogresses sollte von einem interdisziplinären Gremium (z. Bsp. Tumorboard) festgestellt werden. Nur so ist eine verzerrungsfreie Erhebung dieses Endpunktes möglich.“		Dank und Kenntnisnahme. Siehe Nr. 18.	
GKV-SV und PatV (Sekundäre EP)					
				Dank und Kenntnisnahme. Siehe Nr. 18.	

B-6.2 Referenzen

a) SSK

1. Therapeutische Verfahren in der Nuklearmedizin. Verabschiedet in der 321. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 22./23. September 2022 Bekanntmachung im BAnz AT 13.06.2023 B6 Standardartikel 22.09.2022

Merkblatt: Strahlenschutz beim Umgang mit Betastrahlern in der Nuklearmedizin einschließlich der Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Empfehlungen für Ärzte und medizinisches Personal auf der Basis neuer Erkenntnisse. Bundesamt für Strahlenschutz. Dezember 2013.

https://www.bfs.de/SharedDocs/Downloads/BfS/DE/broschueren/ion/fachinfo/strahlenschutz-umgang-mit-betastrahlern.pdf?__blob=publicationFile&v=8 Download 10.08.2023.

B-6.3 Auswertung von unaufgefordert eingesandten Positionierungen

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention					
20.	UK Köln	Es wird vorgeschlagen, den Satz 2 im Absatz 1 des Paragraphs 4 (Intervention & Prüfindervention) der Erprobungsrichtlinie wie folgt zu formulieren: Die Erstlinienchemotherapie soll der evidenzbasierten Empfehlung 7.17 der S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom in der Version 2.0 des Leitlinienprogramms Onkologie, veröffentlicht im Dezember 2021, entsprechen.	Nach § 137e Absatz 2 Satz 4 Sozialgesetzbuch (SGB) V haben die Anforderungen an die Erprobung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität zu gewährleisten, dass die Erprobung und die Leistungserbringung durchgeführt werden können. Die Beschränkung der Erstlinienchemotherapie auf Gemcitabinbasierte Regime würde die Versorgungsrealität nur teilweise abbilden und die Durchführbarkeit der Erprobung und Leistungserbringung gefährden.	DKG, KBV	
				Dank und Kenntnisnahme. Siehe Nr. 12.	
				GKV-SV, PatV	
21.	UK Köln	Es wird vorgeschlagen, den Satz 2 im Absatz 2 des Paragraphs 4 (Intervention & Prüfindervention) der Erprobungsrichtlinie wie folgt zu formulieren: Die Erstlinienchemotherapie soll der evidenzbasierten Empfehlung 7.17 der S3-	Nach § 137e Absatz 2 Satz 4 Sozialgesetzbuch (SGB) V haben die Anforderungen an die Erprobung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität zu gewährleisten, dass die Erprobung und die Leistungserbringung durchgeführt werden können. Die Beschränkung der Erstlinienchemotherapie auf Gemcitabinbasierte Regime würde die	DKG, KBV	
				Dank und Kenntnisnahme. Siehe Nr. 12.	
				GKV-SV, PatV	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom in der Version 2.0 des Leitlinienprogramms Onkologie, veröffentlicht im Dezember 2021, entsprechen.	Versorgungsrealität nur teilweise abbilden und die Durchführbarkeit der Erprobung und Leistungserbringung gefährden.	Dank und Kenntnisnahme. Siehe Nr. 12.	
22.	Terumo	Wie bereits im Einschätzungsverfahren geschehen, weisen wir auf weitere radioaktiv markierte Mikropartikel mit vergleichbarem Wirkprinzip hin, die im Rahmen der Intervention zur Anwendung kommen können. Dabei handelt es sich um ¹⁶⁶ Ho-markierte Mikropartikel (Holmium- ¹⁶⁶ -markierte Polymilchsäure-Mikrosphären)	<p>¹⁶⁶Ho-markierte Mikropartikel werden derzeit im Rahmen der folgenden Machbarkeitsstudie bei Patienten mit Pankreastumoren getestet:</p> <p>Intratumoral Holmium Microspheres Brachytherapy for Patients With Pancreatic Cancer (SLOTH-1)</p> <p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05191498</p> <p>Wir gehen aufgrund des gleichen physikalischen Wirkprinzips (Zerstörung von Tumorzellen durch Betastrahlung) davon aus, dass es sich bei dieser Therapie um die gleiche Methode handelt und sie daher Bestandteil der Methoden- und Nutzenbewertung sein sollte. Je nach Zeitpunkt der Erprobungsstudie, die auf Basis dieser Erprobungsrichtlinie erfolgen wird, empfehlen wir den Einschluss aller zum Zeitpunkt der Studie für diese Indikation verfügbaren radioaktiv markierten Mikropartikel.</p>	Dank und Kenntnisnahme.	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
Zu § 5 Endpunkte					
23.	UK Köln	Es wird vorgeschlagen, den Satz 1 im Absatz 1 des Paragraphs 5 (Endpunkte) der Erprobungsrichtlinie wie folgt zu formulieren: Der primäre Endpunkt ist das Gesamtüberleben (Overall Survival [OS]).	Da der Surrogatendpunkt „progressionsfreies Überleben“ (Progression-free Survival [PFS]) im Rahmen der gesundheitstechnologischen Nutzenbewertung des G-BA nur dann akzeptiert würde, wenn er zuvor anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen validiert wurde, was bezüglich der fokussierten Patientenpopulation und den zu bewertenden Interventionen zu verneinen ist, bleibt nur das „Gesamtüberleben“ (Overall Survival [OS]) als primärer Endpunkt zur Bestimmung des patientenrelevanten Nutzen in der Dimension Mortalität.	<p data-bbox="1608 336 2096 368">DKG, GKV-SV und PatV (Primärer EP)</p> <p data-bbox="1503 392 1839 456">Dank und Kenntnisnahme. Siehe Nr. 15.</p>	
24.	UK Köln	Wir befürworten die von der Deutschen Krankenhausgesellschaft vorgeschlagene Ergänzung der sekundären Endpunkte (Progressionsfreies Überleben) in Satz 1 im Absatz 2 des Paragraphs 5 (Endpunkte) der Erprobungsrichtlinie.	Der vorgeschlagene sekundäre Endpunkt ergänzt den primären Endpunkt und dient zur weiteren Beurteilung möglicher Effekte.	<p data-bbox="1682 978 2018 1010">DKG, KBV (Sekundäre EP)</p> <p data-bbox="1503 1034 1659 1066">Siehe Nr. 15.</p> <p data-bbox="1630 1337 2074 1369">GKV-SV und PatV (Sekundäre EP)</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
				Siehe Nr. 15.	

B-7 Mündliche Stellungnahmen

B-7.1 Teilnahme und Offenlegung von Interessenkonflikten

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 28. September 2023 eingeladen.

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kapitels 5. Abschnitt VerFO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kapitel Anlage I, Formblatt 1 VerFO (abrufbar unter www.g-ba.de).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 28. September 2023 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/Titel/Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
SSK	Prof. Dr. Wolfgang Burchert	ja	ja	nein	nein	nein	nein
DGAV	Prof. Dr. Waldemar Uhl	nein	nein	nein	nein	nein	nein
DKG	Prof. Dr. Ulrich Ronellenfitsch	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Oncosil	Prof. Dr. VolkerHeinemann	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	Olaf Michaelsen	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Frage 1: Anstellungsverhältnisse

Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beratungsverhältnisse

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Honorare

Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

B-7.2 Wortprotokoll der Anhörung zum Stellungnahmeverfahren

Das Wortprotokoll der Anhörung am 28. September 2023 ist in Kapitel C abgebildet.

B-7.3 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen

Gegenüber den schriftlichen Stellungnahmen wurde in der Anhörung als neuer Aspekt die Wahl eines sequentiellen Designs vorgeschlagen, welches einen geplanten Wechsel des Chemotherapie-Regimes während der Behandlung einer Patientin oder eines Patienten vorsieht. Der G-BA sieht aufgrund der hohen Forschungsaktivität davon ab, dieses spezifische Design im Beschluss festzulegen, um neue wissenschaftliche Erkenntnisse auch im weiteren Erprobungsprozess berücksichtigen zu können.

B-8 Würdigung der Stellungnahmen

Die Würdigung der Stellungnahmen ist in den Tragenden Gründen (s. Kapitel C) abgebildet.

C Anlagen

Die nachfolgend aufgeführten Anlagen des Kapitel C sind fortlaufend auf den nächsten Seiten angeführt.

- C-1 Informationsergänzungsverfahren gemäß § 137h Absatz 1 Satz 3 SGB V**
- C-2 Bekanntmachung im Bundesanzeiger (BAAnz AT 24.03.2022 B4)**
- C-3 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen**
- C-4 Eingegangene Einschätzungen**
- C-5 Wortprotokoll der Expertenanhörung**
- C-6 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**
 - C-6.1 Beschlussentwurf (BE) über eine Richtlinie zur Erprobung: Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren**
 - C-6.2 Tragende Gründe (TG) zum BE über eine Richtlinie zur Erprobung: Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren**
 - C-6.3 Schriftliche Stellungnahmen**
 - C-6.4 Wortprotokoll zum Stellungnahmeverfahren**
- C-7 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V**
- C-8 Beschluss (BAAnz AT 14.01.2025 B3)**
- C-9 Tragende Gründe**

Informationsergänzung zu einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V

Methode	Endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³² P-markierten Mikropartikeln unter Ultraschallsteuerung bei irresektablen lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren kombiniert mit Chemotherapie.
----------------	---

Krankenhaus/ Medizinproduktehersteller	Universitätsklinikum Köln, Kerpener Straße 62, 50937 Köln OncoSil Medical Europe GmbH, Pariser Platz 6a, 10117 Berlin
Datum	07.12.2021

Informationsergänzung zum Formular

Orientieren Sie sich bei Ihrer Informationsergänzung an der Struktur und den Angaben im vom anfragenden Krankenhaus eingereichten Formular. Das Formular hat der Gemeinsame Bundesausschuss auf seiner Internetseite eingestellt. Informationen, die bereits im eingereichten Formular angegeben sind, müssen Sie nicht wiederholen.

Abschnitt, Nummer des Formulars	Informationsergänzung
Abschnitt III-A, Nummer 5.3: Recherche in Studienregistern (www.clinicaltrials.gov)	<p>Bitte begründen Sie Ihre Informationsergänzung möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien), listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p>ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05131776 Official Title: Concurrent EUS-guided intra-tumour Injection of OncoSil (32P) with Chemotherapy in locally advanced Pancreatic Carcinoma First Posted: November 23rd, 2021 Recruitment Status: Recruiting Study Type: Interventional (Clinical Trial) Estimated Enrollment: 20 participants Intervention Model: Single Group Assignment Intervention Model Description: OncoSil™ is comprised of OncoSil Phosphorous-32 Microparticles (hereafter Microparticles) and OncoSil Diluent (hereafter Diluent). OncoSil™ is an active implantable (radiological) medical device intended for use in brachytherapy, where cancer is treated by the insertion of radioactive implants directly into the cancerous tissue. OncoSil™ has been designed to be injected directly into, and to deliver an average absorbed dose of 100 Gy to the target treatment tumour. In therapeutic use 98% of the radiation is delivered within 81 days.</p>



	<p>Detailed Description: This would be a cohort study including patients with locally advanced pancreatic cancer medically fit to receive chemotherapy. Eligible patients would receive gemcitabine combined with nab-Paclitaxel (GNP; 28-day cycles). ³²P microparticles (OncoSil; OncoSil Medical) implantation will be planned at weeks 4-5. ³²P activity will be calculated from patients' tumor volume (TV) to deliver 100 Gy absorbed dose, with implantation assessment by EUS and Bremsstrahlung SPECT/CT imaging. The primary endpoint was safety and tolerability, graded using CTCAE v4.0. Response will be assessed using RECIST 1.1 with 8-weekly CT scans and FDG-PET scans at baseline and week 12. The outcome parameters include adverse events, response of the tumour, local progression free survival and overall survival (OS).</p> <p>Primary Outcome Measures:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Adverse events [Time Frame: 30 days] Any untoward medical occurrence, unintended disease or injury, or untoward clinical signs (including abnormal laboratory findings) in subjects, users or other persons, whether or not related to the investigational medical device <p>Secondary Outcome Measures:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Overall survival [Time Frame: 5 years] Overall survival of the patient2. Local Disease Control Rate [Time Frame: 16 weeks] The proportion of study participants whose local tumour response is stable disease (SD), partial response (PR), or complete response (CR)3. Local Progression Free Survival [Time Frame: 6 months] The time from enrolment to the date of the radiological scan used to determine local tumour progression or date of death, whichever comes first.4. Progression Free Survival [Time Frame: 5 years] The time from enrolment to the date of tumour progression or of recurrence (in case of complete response (CR)) <p>Masking: None (Open Label) Primary Purpose: Treatment Actual Study Start Date: November 1st, 2021 Estimated Study Completion Date: October 31st, 2024 Sponsor: Chinese University of Hong Kong</p>
Abschnitt III-A, Nummer 4.1: Herstellerseitige Beschreibung der klinischen Daten	<p>Das frei zugängliche (open access) und ein wissenschaftliches Begutachtungsverfahren (per-review) anwendende wissenschaftliche Journal „ESMO Open“ hat der Publikation des anliegenden klinischen Studien-Manuskripts {Ross 2021a} Ende November 2021 zugestimmt.</p> <p>Im Rahmen des wissenschaftlichen Begutachtungsverfahrens wurde seitens des Gutachters Formulierungen in der Zusammenfassung, der Einführung und der Diskussion beanstandet und anschließend seitens des Erstautors entsprechend korrigiert (in blauer Schrift). Die im Manuskript berichteten Studien-Ergebnisse wurden hingegen im Vergleich zum bereits im Nachforderungsverfahren übermittelten</p>

	<p>Studien-Manuskripts nicht verändert. Gleiches gilt vollumfänglich für das ebenfalls bereits im Nachforderungsverfahren übermittelten Daten-Ergänzungs-Manuskript {Ross 2021b}.</p> <p>Die elektronische Publikation des Manuskripts wird nach Prüfung der Druckfahnen noch vor Weihnachten erwartet und wird anschließend unaufgefordert bereitgestellt werden.</p>
<p>Bitte tragen Sie hier die Nummer des Abschnitts und die Nummer des Feldes ein, auf die sich Ihre Informationsergänzung bezieht (z. B. II 1.1).</p>	<p>Bitte tragen Sie hier Ihre ergänzenden Informationen ein.</p>

Informationenergänzung zu allgemeinen Aspekten

<p>Allgemeine Anmerkung</p> <p>Bitte begründen Sie Ihre Informationsergänzung möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien), listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p>Bitte tragen Sie hier nur allgemeine Anmerkungen ein, die nicht einem konkreten Abschnitt des Formulars zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zugeordnet werden können.</p>

Literaturverzeichnis

www.clinicaltrials.gov. National Library of Medicine (U.S.). (November 23rd, 2021). EUS-guided Intra-tumour Injection of OncoSil for Locally Advanced Pancreatic Carcinoma. Identifier NCT 05131776. Retrieved November 30th, 2021 from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05131776?term=oncosil&draw=2&rank=3>

Ross, P., Wasan, H., Croagh, D., Nikfarjam, M., Nguyen, N., Aghmesheh, M., . . . Harris, M. (2021). Results of a Single-Arm Pilot Study of 32P Microparticles in Unresectable Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma with Gemcitabine/Nab-Paclitaxel or FOLFIRINOX Chemotherapy. Manuscript in process of publication. {Ross 2021a}

Informationen können mit der Dokumentenvorlage bis zum 11.12.2021 ergänzt werden. Sie sollen in elektronisch kopierfähiger Form, gemeinsam mit etwaigen Anlagen, fristgerecht an die E-Mail-Adresse bewertung137h@g-ba.de übermittelt werden (Betreffzeile: Stellungnahme – BVh-21-002).

Informationsergänzung zu einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V

Methode	Endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³² P-markierten Mikropartikeln unter Ultraschallsteuerung bei irresektablen lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren kombiniert mit Chemotherapie.
----------------	---

Krankenhaus/ Medizinproduktehersteller	<p>Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Kerpener Straße 62, 50937 Köln</p> <p>Oberarzt Dr. med. Dirk Waldschmidt, Telefon 0221/478-86109, eMail: dirk-thomas.waldschmidt@uk-koeln.de</p> <p>OncoSil Medical Europe GmbH, Pariser Platz 6a, 10117 Berlin</p> <p>Olaf Michaelsen, Director Access / Reimbursement / Economics / Assessment (AREA), Europe / Middle East / Africa (EMEA), Telefon 0151 5643 4622, eMail: olaf.michaelsen@oncosil.com</p>
Datum	10.12.2021

Informationsergänzung zum Formular

Orientieren Sie sich bei Ihrer Informationsergänzung an der Struktur und den Angaben im vom anfragenden Krankenhaus eingereichten Formular. Das Formular hat der Gemeinsame Bundesausschuss auf seiner Internetseite eingestellt. Informationen, die bereits im eingereichten Formular angegeben sind, müssen Sie nicht wiederholen.

Abschnitt, Nummer des Formulars	Informationsergänzung
Anlage V Abschnitt IV Nummer A Mögliche Eckpunkte einer Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll	Bitte begründen Sie Ihre Informationsergänzung möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien), listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte. mögliche Eckpunkte einer Erprobungsstudie gemäß Anlage
Bitte tragen Sie hier die Nummer des Abschnitts und die Nummer des Feldes ein, auf die sich Ihre Informationsergänzung bezieht (z. B. II 1.1).	Bitte tragen Sie hier Ihre ergänzenden Informationen ein.



Bitte tragen Sie hier die Nummer des Abschnitts und die Nummer des Feldes ein, auf die sich Ihre Informationsergänzung bezieht (z. B. II 1.1).	Bitte tragen Sie hier Ihre ergänzenden Informationen ein.
--	---

Informationenergänzung zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung Bitte begründen Sie Ihre Informationsergänzung möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien), listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.
Bitte tragen Sie hier nur allgemeine Anmerkungen ein, die nicht einem konkreten Abschnitt des Formulars zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zugeordnet werden können.

Literaturverzeichnis

Bitte erstellen Sie hier eine Auflistung der Literatur, mit der Sie Ihre Ergänzung von Informationen begründen.

Informationen können mit der Dokumentenvorlage bis zum 11.12.2021 ergänzt werden. Sie sollen in elektronisch kopierfähiger Form, gemeinsam mit etwaigen Anlagen, fristgerecht an die E-Mail-Adresse bewertung137h@g-ba.de übermittelt werden (Betreffzeile: Stellungnahme – BVh-21-002).

Eckpunkte einer möglichen Erprobungsstudie

Ein mögliches Ergebnis der Bewertung des Nutzens durch den G-BA kann sein, dass weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als belegt anzusehen ist (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V). In diesem Fall hat der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem entsprechenden Beschluss über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V zu entscheiden.

In diesem Abschnitt können Sie mögliche Eckpunkte einer Erprobungsstudie darlegen. Die hier dargelegten Eckpunkte werden bei der Konzeption der Erprobungsstudie berücksichtigt. Beachten Sie dabei bitte, dass die mit den Eckpunkten zu skizzierende Erprobungsstudie eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau (vgl. 2. Kapitel § 13 Absatz 2 Verfo) bezweckt. Für die Angaben zu den Eckpunkten sind klinisch-wissenschaftliche Begründungen wichtig.

Angaben in diesem Abschnitt haben keinen Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung. Der G-BA ist jedoch sehr an Informationen in diesem Bereich interessiert, insbesondere für den Fall, dass von Fachgesellschaften, Studiengruppen oder einzelnen Krankenhäusern bereits konkrete Studienkonzepte zur angefragten Methode in der Entwicklung befindlich sind. Die Informationen können dazu beitragen, dass die Erstellung einer Erprobungs-Richtlinie erleichtert wird.

Bei der Darlegung möglicher Eckpunkte beachten Sie bitte folgende Aspekte:

- Die Anforderungen an die Erprobung nach § 137e SGB V haben unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu gewährleisten.*
- Die Erprobung ist in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist.*

Unter Punkt A können Sie daher mögliche Eckpunkte einer Studie benennen, die den Nutzenbeleg erbringen soll.

Mögliche Eckpunkte einer Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll

1. Fragestellung

Formulieren Sie hier die Fragestellung der Erprobungsstudie unter kurzer Benennung der Zielpopulation, der Intervention und der Kontrollintervention sowie der Endpunkte.

- A. Erprobungsstudie: Kollektiv: Nichtmetastasierte Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (borderline oder nicht operabel)
(direkt operable Patienten sind ausgeschlossen) → Fragestellung: Verbesserung der Rate der Patienten für die sekundäre Operabilität durch den Einsatz von endoskopischer Injektionsimplantation von ^{32}P -Mikropartikeln in Kombination mit Chemotherapie konform Onkopedia-Leitlinie
- B. Erprobungsstudie: Kollektiv: Metastasierte Patienten mit Pankreaskarzinom
→ Fragestellung: Verbesserung des Gesamtüberlebens durch den Einsatz von endoskopischer Injektionsimplantation von ^{32}P -Mikropartikeln in Kombination mit Chemotherapie konform Onkopedia-Leitlinie

Verantwortlich:

Prof. Dr. med. Alexander Drzezga (Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin),
Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin),
Prof. Dr. med. Christiane Bruns (Direktorin der Klinik und Poliklinik für Allgemein-,
Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie),
Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-,
Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie),
Prof. Dr. med. Tobias Goeser (Direktor der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie
und Hepatologie),
Prof. Dr. med. Ulrich Töx (Leiter der Endoskopie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik
für Gastroenterologie)
Dr. med. Nathalie Jaspers (Oberärztin der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin,
Gastroenterologie und Hepatologie sowie Ansprechpartnerin für das Fortbildungsportal
für kontrastverstärkte Echokardiographie bzw. Ultraschall-Untersuchungen (contrast
enhanced ultrasound [CEUS])
Priv.-Doz. Dr. med. Thorsten Persigehl (Leitender Oberarzt des Instituts für
diagnostische und interventionelle Radiologie),
Prof. Dr. med. Reinhard Büttner (Direktor des Instituts für Allgemeine Pathologie und
Pathologische Anatomie),
Prof. Dr. med. Alexander Quaas (Stellvertretender Leiter des Instituts für Allgemeine
Pathologie und Pathologische Anatomie)
Dr. med. Burkhard Deuss (Geschäftsführender Gesellschafter der ClinAssess
Gesellschaft für klinische Forschung mbH in Leverkusen)
Dr. Dirk med. Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale
Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie
sowie Studienleitung)
Mitglieder der Leitgruppe Pankreaskarzinome der Arbeitsgemeinschaft Internistische
Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Für das AIO ABCD (Universitätsklinika Aachen - Bonn - Köln - Düsseldorf) Leitung: Prof.
Dr. med. Michael Hallek (Direktor der Klinik und Poliklinik I für Innere Medizin des
Universitätsklinikum Köln) in Assoziation mit ABCDE (Universitätsklinikum Essen)

Bisher durchgeführte Studien in der Entität: 50

Durchführung: 20 bis 25 High-Volume-AIO-Zentren

Beratender Partner: John Hopkins University (Baltimore)
ggf. analoge Durchführung in Maryland

2. Studienpopulation

Die Angaben zur einzuschließenden Studienpopulation können hier, soweit erforderlich, konkretisiert werden; Abweichungen (z. B. im Sinne von Ein- und Ausschlusskriterien) gegenüber dem zugelassenen Anwendungsgebiet bedürfen der Begründung.

Siehe Punkt 1

3. Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)

Hier können die Angaben zur Intervention konkretisiert werden. Beschreiben und begründen Sie zudem die angemessene Vergleichsintervention für die mögliche Erprobungsstudie.

Kollektiv A:

Studieneinschluss nach Histologischer Sicherung

Therapie gemäss Onkopedia-Leitlinie

Re-Staging nach 2 Monaten

Randomisierung in Interventionsarm: Endoskopische Injektionsimplantation von ³²P-Mikropartikeln versus Non-Interventionsarm

Fortsetzung der Therapie gemäss Onkopedia-Leitlinie

Re-Staging nach 2 Monaten zur Prüfung der sekundären Operabilität

Chirurgische Evaluation

Adjuvante Therapie: Investigator Choice oder palliative Fortsetzung

Kollektiv B:

Studieneinschluss nach Histologischer Sicherung

Therapie gemäss Onkopedia-Leitlinie

Re-Staging nach 2 Monaten

Randomisierung in Interventionsarm: Endoskopische Injektionsimplantation von ³²P-Mikropartikeln versus Non-Interventionsarm

Fortsetzung der Therapie gemäss Onkopedia-Leitlinie

Re-Staging alle 2 Monaten zur Prüfung des Ansprechens

4. Endpunkte

Benennen Sie einen patientenrelevanten primären Endpunkt. Schätzen Sie bezogen auf den primären Endpunkt den erwarteten Effekt begründet ab und legen Sie die klinische Relevanz des Effekts dar. Zudem sind mögliche weitere Endpunkte (sekundäre Endpunkte) sowie erwartete unerwünschte Ereignisse zu benennen. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt valide Erhebungsinstrumente und -methoden.

Kollektiv A:

Primärer Endpunkt: Rate sekundäre Operabilität: Erwartete Steigerung um 20%

Sekundäre Endpunkte: Rate der R0-Resektionen – Gesamtüberleben – progressionsfreies Überleben - 2-Jahresüberleben – Quality of Life (Erhebungsinstrumente und Methoden erfolgen in Analogie zur AIO-NEOLAP-Studie: Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (NEOLAP-AIO-PAK-0113): a multicentre, randomised, phase 2 trial German Pancreatic Cancer Working Group (AIO-PAK) and NEOLAP investigators Published: December 15, 2020 und in Analogie zur HOLIPANC-Studie: Study protocol of an open-label, single arm phase II trial investigating the efficacy, safety and quality of life of neoadjuvant chemotherapy with liposomal irinotecan combined with Oxaliplatin and 5-fluorouracil/Folinic acid followed by curative surgical resection in patients with hepatic Oligometastatic adenocarcinoma of the pancreas (HOLIPANC)

Florian Gebauer, Alexander Ioannis Damanakis, Felix Popp, Alexander Quaas, Fabian Kütting, Katrin Lutz, Swantje Held, Burkhard Deuß, Tobias Göser, Dirk Waldschmidt und Christiane Bruns

Kollektiv B:

Primärer Endpunkt: Gesamt-Überleben: Erwartete Steigerung um 25%

Sekundäre Endpunkte: Progressionsfreies Überleben Ansprechen in Bezug auf den Primärtumor – Quality of Life (Erhebungsinstrumente und Methoden erfolgen in Analogie zur AIO-NEOLAP-Studie und in Analogie zur HOLIPANC-Studie (siehe oben)

5. Studientyp

Die Studie muss geeignet sein, eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau zu erlauben.

Hierbei soll es sich soweit möglich, um eine Studie der Evidenzstufe I gemäß 2. Kapitel § 11 Verfahrensordnung mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) handeln. Bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen kann es unmöglich oder unangemessen sein, Studien dieser Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen. Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch - auch unter Berücksichtigung der jeweiligen medizinischen Notwendigkeit - zum Schutz der Patientinnen und Patienten umso mehr einer Begründung je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird. Dafür ist der potenzielle Nutzen einer Methode, insbesondere gegen die Risiken der Anwendung bei Patientinnen oder Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen. Hierbei ist insbesondere sicherzustellen, dass die methodischen Anforderungen an die Studiendurchführung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität so ausgestaltet werden, dass sie hinreichend praktikabel sind.

Falls eine randomisierte kontrollierte Studie für die Erprobung nicht in Frage kommt, ist das zu begründen und darzulegen, wie mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses vermieden werden sollen.

Legen Sie Maßnahmen dar, mit denen eine effektive Verblindung gewährleistet werden kann.

Spezifische Besonderheiten (z. B. mehr als 2 Behandlungsarme, Crossover- oder faktorielles Design, Nicht-Unterlegenheitsstudie etc.) sind spezifisch darzustellen und ggf. zu begründen.

Die optimale Studienqualität und Studiendurchführung sowie Auswertung ist gewährleistet – die Durchführung erfolgt in Analogie zur AIO-NEOLAP-Studie: **Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (NEOLAP-AIO-PAK-0113): a multicentre, randomised, phase 2 trial** German Pancreatic Cancer Working Group (AIO-PAK) and NEOLAP investigators Published: December 15, 2020 **und in Analogie zur HOLIPANC-Studie:** Study protocol of an open-label, single arm phase II trial investigating the efficacy, safety and quality of life of neoadjuvant chemotherapy with liposomal irinotecan combined with Oxaliplatin and 5- fluorouracil/Folinic acid followed by curative surgical resection in patients with hepatic Oligometastatic adenocarcinoma of the pancreas (HOLIPANC)

Florian Gebauer, Alexander Ioannis Damanakis, Felix Popp, Alexander Quaas, Fabian Kütting, Katrin Lutz, Swantje Held, Burkhard Deuß, Tobias Göser, Dirk Waldschmidt und Christiane Bruns

Weitere Studien könnten hier aufgeführt werden (Footpath, Sepion, CONKO-Studien etc.) Die genaue Planung und Durchführung erfolgt in engster Abstimmung mit der Leitgruppe Pankreaskarzinome der AIO (Mitglied Dr. Dirk Waldschmidt) – zudem besteht eine Kooperation zur John Hopkins University (analoge Durchführung dort könnte zur Integration in den Datenpool genutzt werden.

Zusätzlich werden ausführliche translationale Aspekte verfolgt.

6. Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

Siehe oben – nach optimalen Qualitätskriterien von AIO, DKG und John Hopkins University

7. Fallzahlabeschätzung und Studiendauer

Nehmen Sie basierend auf dem unter Nummer 3 dargestellten erwarteten Effekt bezogen auf den primären Endpunkt eine vorläufige Fallzahlschätzung vor.

Geben Sie die geschätzte Studiendauer einschließlich der Nachbeobachtungszeit (ungefährer Zeitablaufplan untergliedert in Rekrutierung - Intervention - Beobachtung - Auswertung) sowie Erhebungszeitpunkte für die unter 3. benannten Endpunkte an. Das Follow-up ist unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs und der erwarteten Effekte zu begründen. Nehmen Sie anhand der Fallzahlplanung eine Abschätzung des Rekrutierungszeitraums vor und legen Sie das Vorgehen zur Rekrutierung der Studienteilnehmer dar.

Kollektiv A:

geschätzte Studiendauer einschließlich der Nachbeobachtungszeit: vier bis fünf Jahre (ungefährer Zeitablaufplan untergliedert in Rekrutierung: 18 Monate – Intervention: 1 Woche – Beobachtung: zwei bis drei Jahre – Auswertung: sechs Monate)

Fallzahl: 200 (10 Patienten pro TOP-AIO-Zentrum n=20)

Kollektiv B:

geschätzte Studiendauer einschließlich der Nachbeobachtungszeit: vier Jahre (ungefährer Zeitablaufplan untergliedert in Rekrutierung: 18 Monate – Intervention: 1 Woche – Beobachtung: zwei Jahre – Auswertung: sechs Monate)

Fallzahl: 360 (18 Patienten pro TOP-AIO-Zentrum n=20)

8. Studienkosten

Eine erste Schätzung der möglichen Kosten einer Erprobungsstudie unter Berücksichtigung der Ausführungen unter Nummer 1 bis 7 kann angegeben werden.

Die möglichen Gesamtkosten belaufen sich auf Euro 1.500.000 bis 2.000.000 pro Studie

9. Als Volltexte beigefügte Literatur

Führen Sie nachfolgend sämtliche von Ihnen in Abschnitt IV zitierten Quellen in alphabetischer Reihenfolge des Nachnamens des Erstautors auf Grundlage einer gängigen wissenschaftlichen Formatierung (zum Beispiel Vancouver Style) auf.

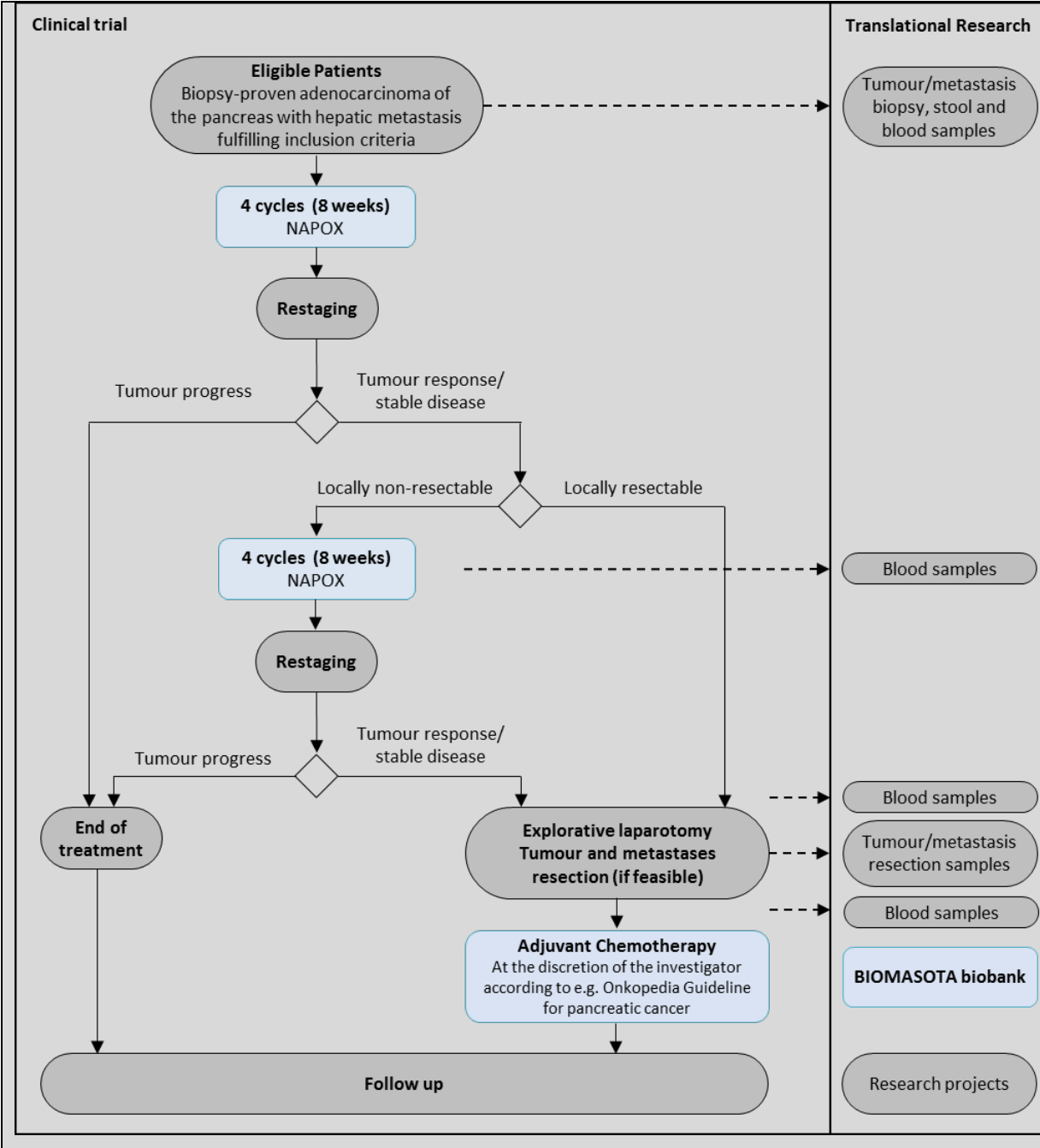
Diese Quellen sind als Volltexte beizufügen.

C. Literaturverzeichnis

1. Globoscan 2018. *World Fact Sheet*. 26.07.2019]; Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>.
2. Rahib, L., et al., *Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States*. *Cancer Res*, 2014. **74**(11): p. 2913-21.
3. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer Statistics, 2017*. *CA Cancer J Clin*, 2017. **67**(1): p. 7-30.
4. Robert Koch Institut, *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. 2017.
5. Neoptolemos, J.P., et al., *Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial*. *Lancet*, 2017. **389**(10073): p. 1011-1024.
6. Oettle, H., et al., *Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial*. *Jama*, 2007. **297**(3): p. 267-77.
7. Conroy, T., et al., *FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(19): p. 1817-25.
8. Von Hoff, D.D., et al., *Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine*. *N Engl J Med*, 2013. **369**(18): p. 1691-703.
9. Wang-Gillam, A., et al., *Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial*. *Lancet*, 2016. **387**(10018): p. 545-557.
10. Wainberg, Z., et al., *SO-005A phase 1/2, open-label, dose-expansion study of liposomal irinotecan (nal-IRI) plus 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) and oxaliplatin (OX) in patients with previously untreated metastatic pancreatic cancer*. *Annals of Oncology*, 2019. **30**(Supplement_4).
11. Oettle H, B.T., Borner M, Faber G, Fietkau R, Heinemann V, Neumann UP, Pritzkeleit R, Sinn M, Waldschmidt DT, Wörmann B, in Kooperation mit der AIO (2018). *Pankreaskarzinom*. 26.07.2019]; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pankreaskarzinom/@@guideline/html/index.html>.
12. Tempero, M.A., et al., *Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2014: featured updates to the NCCN guidelines*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014. **12**(8): p. 1083-93.
13. Fahy, B.N., et al., *Synchronous hepatic metastases from colon cancer: changing treatment strategies and results of surgical intervention*. *Ann Surg Oncol*, 2009. **16**(2): p. 361-70.
14. Groeschl, R.T., et al., *Hepatectomy for noncolorectal non-neuroendocrine metastatic cancer: a multi-institutional analysis*. *J Am Coll Surg*, 2012. **214**(5): p. 769-77.
15. Pox, C., et al., *[S3-guideline colorectal cancer version 1.0]*. *Z Gastroenterol*, 2013. **51**(8): p. 753-854.
16. Tachezy, M., et al., *Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: Disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis*. *Surgery*, 2016. **160**(1): p. 136-144.
17. Hackert, T., et al., *Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer*. *Eur J Surg Oncol*, 2017. **43**(2): p. 358-363.
18. Iida, T., et al., *Successful management of metachronous liver metastasis after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal carcinoma using hepatectomy and chemotherapy: a case report*. *Anticancer Res*, 2014. **34**(5): p. 2417-20.
19. Matsuda, T., et al., *Successful resection of advanced pancreatic tail cancer after neoadjuvant gemcitabine chemotherapy: report of a case*. *Surg Today*, 2006. **36**(8): p. 754-7.
20. Michalski, C.W., et al., *Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review*. *Dig Surg*, 2008. **25**(6): p. 473-80.

21. Shrikhande, S.V., et al., *Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma*. *Ann Surg Oncol*, 2007. **14**(1): p. 118-27.
22. Singh, A., T. Singh, and A. Chaudhary, *Synchronous resection of solitary liver metastases with pancreaticoduodenectomy*. *Jop*, 2010. **11**(5): p. 434-8.
23. IPSEN Group, *Investigator's Brochure for irinotecan liposome injection, version 12*. September 2018.
24. Tempero, M.A., et al., *Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017. **15**(8): p. 1028-1061.
25. Eisenhauer, E.A., et al., *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. *Eur J Cancer*, 2009. **45**(2): p. 228-47.
26. Brierley, J., M. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM Classification of malignant tumours*. 8 ed. 2017: Union for international cancer control.
27. Wittekind, C., et al., *A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status*. *Cancer*, 2009. **115**(15): p. 3483-8.
28. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. *Am J Clin Oncol*, 1982. **5**(6): p. 649-55.
29. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. *Ann Surg*, 2004. **240**(2): p. 205-13.
30. Bassi, C., et al., *The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After*. *Surgery*, 2017. **161**(3): p. 584-591.
31. Wente, M.N., et al., *Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition*. *Surgery*, 2007. **142**(1): p. 20-5.
32. Wente, M.N., et al., *Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)*. *Surgery*, 2007. **142**(5): p. 761-8.
33. Child, C.G. and J.G. Turcotte, *Surgery and portal hypertension*. *Major Probl Clin Surg*, 1964. **1**: p. 1-85.
34. Pugh, R.N., et al., *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. *Br J Surg*, 1973. **60**(8): p. 646-9.

Studienablauf bei Holipanc:





Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse

**für die Bewertung einer
neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode
mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse
nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Bezeichnung der Methode:

Endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ^{32}P -markierten Mikropartikeln unter Ultraschallsteuerung bei irresektablen lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren kombiniert mit Chemotherapie.

Stand: 05.10.2021

Inhaltsverzeichnis

Abschnitt	Allgemeine Hinweise	3
Abschnitt I	Administrative Informationen	8
Abschnitt II	Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V	11
Abschnitt III A	Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (vom Hersteller auszufüllen)	34
Abschnitt III B	Erklärung des Einvernehmens des Medizinprodukteherstellers.....	50
Abschnitt IV	Eckpunkte einer möglichen Erprobungsstudie (optional auszufüllen).....	52
Abschnitt V	Unterschrift.....	56

Abschnitt Allgemeine Hinweise

Dieses Formular dient Ihnen zur Übermittlung der Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Die Pflicht zur Übermittlung dieser Informationen trifft Krankenhäuser, die eine erstmalige Anfrage zu einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode gestellt haben, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts hoher Risikoklasse im Sinne von § 137h SGB V beruht. Als „erstmalige Anfrage“ gilt hier eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes, die bis zum 31.12.2015 noch nicht beim Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) gestellt wurde und die eine neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethode betrifft, die noch nicht nach § 137h SGB V geprüft wurde oder wird.

Die vollständigen Angaben im Formular und die beizulegenden Unterlagen ermöglichen dem (G-BA),

- a) zu überprüfen, ob die gegenständliche Methode dem Bewertungsverfahren unterfällt und
- b) - falls die Methode dem Verfahren unterfällt - die Bewertung nach § 137h SGB V durchzuführen.

Bitte beachten Sie, dass eine Übermittlung dieser Informationen gemäß 2. Kapitel § 33 Absatz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (VerfO) nur mit diesem Formular zulässig ist.

Die Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V

Ungeachtet der vorgenannten weiter reichenden Pflicht zur Übermittlung von Informationen erfolgt eine inhaltliche Bewertung nach § 137h SGB V durch den G-BA nur dann, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- Das Krankenhaus, welches die Informationen mit diesem Formular an den G-BA übermittelt, hat zugleich zu der gegenständlichen Methode eine Anfrage gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage) gestellt.
- Die NUB-Anfrage ist die erstmalige Anfrage eines Krankenhauses zu der Methode.
- Die technische Anwendung der angefragten Methode beruht maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse im Sinne von § 137h SGB V.
- Die Übermittlung der Informationen durch das Krankenhaus erfolgt im Einvernehmen mit den Herstellern der Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse, die in dem Krankenhaus bei der Methode zur Anwendung kommen sollen.
- Die angefragte Methode weist ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept auf.

Die Kriterien „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“ und „neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept“ sind im 2. Kapitel §§ 30 und 31 VerfO konkretisiert. Sie werden vom G-BA auf Grundlage der Angaben überprüft, die vom Krankenhaus in diesem Formular in Abschnitt II Nummer 3 und 4 gemacht werden.

Bitte berücksichtigen Sie in jedem Fall, dass es für die Erfüllung des Kriteriums „erstmalige NUB-Anfrage“ nicht darauf ankommt, ob ausschließlich Ihr Krankenhaus erstmalig eine Anfrage zu der Methode stellt, sondern grundsätzlich darauf, ob bislang insgesamt keine Anfrage zu der Methode an das InEK gerichtet wurde. Konkretisierungen dazu, wann genau eine NUB-Anfrage als erstmalig gilt, können Sie dem 2. Kapitel §§ 32 Absatz 1 und 34 Absatz 6 VerfO entnehmen.

Der G-BA kann bereits im Vorfeld des Bewertungsverfahrens nach § 137h SGB V prüfen und feststellen, ob eine Methode dem Verfahren unterfällt. Hierfür werden insbesondere die Voraussetzungen „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“ und „neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept“ überprüft. Sie sollten vor diesem Hintergrund die Möglichkeit in Betracht ziehen, dass eine solche Feststellung (in Form eines Beschlusses) auf entsprechende Bitte eines Medizinprodukteherstellers oder Krankenhauses auch im Rahmen des Beratungsangebots nach § 137h Absatz 6 SGB V erfolgen

kann (vgl. 2. Kapitel § 38 Absatz 2 VerfO). Falls für die gegenständliche Methode eine solche Feststellung bereits vom G-BA getroffen wurde (vgl. hierzu die Bekanntmachungen auf den Internetseiten: www.g-ba.de/137h) – sei es auf Ihre Anfrage oder die eines anderen Krankenhauses oder Medizinprodukteherstellers hin –, dann verweisen Sie darauf bitte in Abschnitt I Nummer 5 des Formulars. Dies verringert Ihren Aufwand für die Angaben zur Prüfung der Voraussetzungen in Abschnitt II. Hat der G-BA bereits festgestellt, dass die Methode dem Verfahren nicht unterfällt, ist auch keine Informationsübermittlung erforderlich.

Es ist ebenfalls möglich, dass Krankenhäuser Dritte zur Informationsübermittlung bevollmächtigen. In diesem Fall ist die entsprechende Vollmacht dem Formular beizulegen.

Ausfüllhinweise zum Formular

Das Formular der Anlage V gliedert sich in folgende Abschnitte:

- I Administrative Informationen
- II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V
- III A Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse
(vom Hersteller auszufüllen)
- III B Erklärung des Einvernehmens zur Informationsübermittlung
(vom Hersteller auszufüllen)
- IV Eckpunkte einer Erprobungsstudie
(optional auszufüllen)
- V Unterschrift

Das Formular wird auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) in Form einer Dokumentvorlage bereitgestellt. Verwenden Sie bitte unbedingt diese Vorlage für Ihre Übermittlung. An den Texten der Vorlage selbst dürfen – soweit es sich nicht um bloße Erläuterungen/Beispiele in Platzhalterfeldern handelt – keine Änderungen vorgenommen werden. Bitte denken Sie auch daran, dass die Dokumente in deutscher Sprache abgefasst sein müssen.

Folgende Elemente sind in den Dokumentvorlagen enthalten:

- Erläuterungen zum jeweiligen Abschnitt und den notwendigen Angaben (kursiv);
- Platzhalter für Informationen, die von Ihnen anzugeben sind (Pflichtfelder, d. h. grau hinterlegte Felder [auch Ankreuzfelder], in den Tabellen und Abbildungen der einzelnen Abschnitte);
- Platzhalter für Informationen, die sie optional angeben können (blau hinterlegte Felder);
- Erläuterungen/Textbeispiele in Platzhalterfeldern, die beim Ausfüllen zu überschreiben sind.

Bei den grau hinterlegten Feldern handelt es sich um **Pflichtfelder**. Sofern ein sinnvoller Eintrag in ein Pflichtfeld nicht möglich ist, tragen Sie dort bitte eine kurze Begründung ein. Die blau hinterlegten Felder sind für **optionale Angaben** vorgesehen. Wenn Sie dort keine Angaben machen möchten, können Sie das Feld einfach leer lassen.

Vergessen Sie bei Ihren Angaben nicht, dass Abkürzungen und nicht standardsprachliche oder medizinische Begriffe bei der erstmaligen Verwendung einzuführen sind.

Die Angaben im Formular sollen mit Quellen belegt werden. Die Quellen führen Sie bitte in dem im jeweils betroffenen Abschnitt dargestellten Literaturverzeichnis auf. Tragen Sie unbedingt Sorge dafür, dass der jeweilige Quellenverweis der zugehörigen Quelle Literaturverzeichnis eindeutig zugeordnet werden kann. Hierfür können Sie beispielsweise wie folgt vorgehen:

- Verweisen Sie hinter der jeweiligen Angabe im Formular in Klammern auf die zugehörige Quelle, und zwar immer unter Nennung des Erstautors bzw. der Institution sowie der Jahreszahl der Veröffentlichung – z. B. (Mustermann 2014) oder (IQWiG 2015). Geben Sie diese kurze

Zitierbezeichnung auch im jeweiligen Literaturverzeichnis bei der entsprechenden vollständigen Quelle an.

- Ergänzen Sie bei mehreren Veröffentlichungen eines Autors bzw. einer Institution aus dem gleichen Jahr die Verweise zur eindeutigen Unterscheidung um einen Buchstaben – z. B. (Mustermann 2013a) und (Mustermann 2013b).

Übermitteln Sie sämtliche im Formular zitierten Quellen als Volltexte (z. B. als PDF-Dateien). Die übermittelten Volltexte werden nicht veröffentlicht, sondern allein für den internen Gebrauch verwendet. Bitte seien Sie sich bewusst, dass eine Berücksichtigung der durch die entsprechende Quelle zu belegenden Angaben durch den G-BA nur gewährleistet werden kann, wenn die Volltexte zuzuordnen sind und diese dem G-BA zu Beginn der Bewertung nach § 137h SGB V vorliegen.

Die Abschnitte III A („Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse“) und III B sind auf der Internetseite des G-BA als **separate Dokumente** verfügbar.

Der **betroffene Medizinproduktehersteller** ist aufgefordert, in Abschnitt III A für den G-BA relevante Angaben und Informationen zu der Methode mit dem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse darzulegen, auf die Sie sich in Ihrer Informationsübermittlung beziehen. Sofern Ihrem Krankenhaus vom Hersteller der ausgefüllte und unterzeichnete Abschnitt III A zusammen mit den zugehörigen Anlagen zur Verfügung gestellt wurde, leiten Sie dies bitte unverändert im Zuge der Informationsübermittlung an den G-BA weiter.

Im Abschnitt III B ist der betroffene Medizinproduktehersteller aufgefordert, das Einvernehmen zur Informationsübermittlung ausdrücklich zu erklären. Das Krankenhaus hat die vom Hersteller jeweils ausgefüllte und unterzeichnete Erklärung des Einvernehmens unverändert im Zuge der Informationsübermittlung an den G-BA weiterzuleiten.

Wenn die technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz verschiedenartiger Medizinprodukte hoher Risikoklasse beruht, hat mindestens einer der betroffenen Hersteller je verschiedenartigem Medizinprodukt die Abschnitte III A und III B auszufüllen.

Wie wird mit vertraulichen und hoch vertraulichen Unterlagen umgegangen?

Nehmen Sie bitte keine vertraulichen Informationen in das Formular auf, da es in seinen wesentlichen Inhalten durch den G-BA veröffentlicht wird.

Alle weiteren Unterlagen, die dem G-BA im Rahmen dieser Informationsübermittlung zugehen, unterliegen dem Verwaltungsgeheimnis. Das heißt, sie werden grundsätzlich vertraulich behandelt (§ 27 der Geschäftsordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [GO]). Einem gegenüber dem allgemeinen Grundsatz der Vertraulichkeit verstärkten Schutz derselben unterliegen sogenannte „hoch vertrauliche Informationen“, also solche, die von Ihnen oder dem betroffenen Medizinproduktehersteller gesondert als Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse gekennzeichnet wurden.

Der Umgang mit hoch vertraulichen Informationen ist in der Vertraulichkeitsschutzordnung des G-BA (Anlage II der GO) geregelt. Insbesondere dürfen gemäß § 2 Satz 2 der Vertraulichkeitsschutzordnung hoch vertrauliche Informationen unter besonderen Sicherungsvorkehrungen nur Personen bekannt gegeben oder zugänglich gemacht werden, die hierzu berechtigt sind und die diese aufgrund ihrer Zuständigkeit und Aufgabe kennen müssen.

Um die Kennzeichnung und Einordnung von hoch vertraulichen Informationen sicherzustellen, legen Sie die entsprechenden Unterlagen unbedingt in einem gesondert gekennzeichneten Unterordner auf einer Digital Versatile Disc (DVD) ab, unabhängig davon, ob Sie zur elektronischen Einreichung der Unterlagen das Datenportal des G-BA oder als Datenträger eine DVD verwenden (siehe dazu Ordnerstruktur unten). Zusätzlich ist es erforderlich, dass Sie die Dokumente auch im Dateinamen durch den Zusatz „BuG“ und auf dem Deckblatt des Dokuments selbst durch den Zusatz „Dokument enthält Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse“ kennzeichnen. Behalten Sie bei Ihren Angaben stets im

Blick, dass entsprechend gekennzeichnete Informationen aufgrund der Anforderungen an die Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Entscheidungen des G-BA ebenso wie unveröffentlichte Studien möglicherweise nicht in die Nutzenbewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V einbezogen werden können (Näheres dazu finden Sie im 2. Kapitel § 19 VerfO).

Zusammenstellung und Einreichung der Unterlagen











Sie können die Unterlagen – mit Ausnahme des Abschnitts zur Unterschrift – ausschließlich in elektronischer Form einreichen.

Verwenden Sie dafür vorzugsweise das Datenportal des G-BA, sofern dieses online zur Verfügung steht. Für alle einzureichenden Dokumente gilt, dass diese nicht geschützt sein dürfen, d. h., sie müssen ohne Kennworteingabe lesbar, speicherbar und druckbar sein. Für die Unterschrift drucken Sie die entsprechende Seite im Formular aus und laden sie unterschrieben im Portal hoch.

Alternativ können sie als Datenträger eine DVD verwenden, die nicht kopiergeschützt sein darf. Zu den einzureichenden Unterlagen zählen:

- ausgefüllte Fassung dieses Formulars,
- etwaige Vollmachten gemäß Abschnitt I,
- Abschnitt III A und zugehörige Anlagen (sofern vom Hersteller zu Verfügung gestellt),
- Erklärung des betroffenen Herstellers über das Einvernehmen zur Informationsübermittlung nach Abschnitt III B
- ggf. die von einem Literaturverwaltungsprogramm importierbaren Literaturlisten (Abschnitte II, III A und IV)
- sämtliche Volltexte entsprechend den Literaturverzeichnissen aus den Abschnitten II, III A und IV.

Stellen Sie bei der Benennung der Dokumente auf der DVD sicher, dass eine eindeutige Zuordnung zu den im Formular genannten Quellen gewährleistet ist. Eine mögliche Ordnerstruktur könnte wie folgt aussehen:

-  Formular
-  Bevollmächtigungen
-  Literatur
(hier sind ggf. auch die von einem Literaturverwaltungsprogramm importierbare Literaturlisten abzuspeichern)
 -  Nicht hoch vertrauliche Dokumente
 -  Hoch vertrauliche Dokumente
-  Medizinproduktbezogene Unterlagen
 -  Nicht hoch vertrauliche Dokumente
 -  Hoch vertrauliche Dokumente
-  Abschnitt III A
-  Abschnitt III B

Für die Unterschrift drucken Sie das auf der DVD abgelegte Formular aus, dann übermitteln Sie den unterschriebenen Ausdruck gemeinsam mit der DVD. Alternativ können Sie die Unterschrift im Formular in elektronischer Form auf der DVD unter Verwendung einer qualifizierten elektronischen Signatur übermitteln.

Formale Prüfung und Veröffentlichung des Formulars

Nachdem der G-BA das Formular mit den zugehörigen Unterlagen erhalten hat, werden die übermittelten Informationen zunächst auf formale Vollständigkeit überprüft. Zur Feststellung der formalen Vollständigkeit müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Bestätigung in Abschnitt I Nummer 4.1, dass eine entsprechende NUB-Anfrage gestellt wurde,
- Angaben zu der Methode in Abschnitt I Nummer 4.2a und Abschnitt II Nummer 2.3,
- Angaben zum Medizinprodukt und über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in Abschnitt III A nebst zugehöriger Anlagen,
- Erklärung des Einvernehmens des Medizinprodukteherstellers in Abschnitt III B,
- Unterschrift einer für das Krankenhaus vertretungsberechtigten Person oder einer von ihr bevollmächtigten Person in Abschnitt V.

Fehlt es an einer dieser Voraussetzungen, gelten die übermittelten Informationen als nicht eingegangen und Sie werden hierüber informiert.

Bei Erfüllung der formalen Voraussetzungen wird der Eingang der übermittelten Informationen unter Nennung der angefragten Methode und des Medizinprodukts, das bei der Methode in Ihrem Krankenhaus zur Anwendung kommen soll, auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de/137h) bestätigt.

Innerhalb von zwei Wochen nach Zugang wird das Formular im Rahmen des Verfahrens zur Einholung weiterer Informationen gemäß § 137h Absatz 1 Satz 3 SGB V auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht. Daher sind die im Formular eingearbeiteten Angaben so zu machen, dass sie keine Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse umfassen.

Von einer Veröffentlichung ausgenommen sind die Angaben zu Ihrem Krankenhaus in Abschnitt I, sofern Sie der Veröffentlichung dieser Angaben nicht zustimmen, sowie die übermittelten Anlagen.

Abschnitt I Administrative Informationen

1. Krankenhaus
1.1 Name
Charité Universitätsmedizin Berlin
1.2 Anschrift
Charitéplatz 1; 10117 Berlin
ggf. Bevollmächtigte / Bevollmächtigter (natürliche Person / Unternehmen)*
1.3 Name
Prof. Dr. Martin Kreis
1.4 Anschrift
Charitéplatz 1; 10117 Berlin
1.5 Veröffentlichung der krankenhausesbezogenen Angaben
<input checked="" type="checkbox"/> Das Krankenhaus stimmt der Veröffentlichung der unter Nummer 1 gemachten Angaben zu.
<input type="checkbox"/> Das Krankenhaus stimmt der Veröffentlichung der unter Nummer 1 gemachten Angaben <u>nicht</u> zu.

* Vollmacht des Krankenhauses erforderlich

2. Ansprechpartnerin / Ansprechpartner
2.1 Name
Diller, Ines-Maria; MA Stabstelle Kassenverhandlungen
2.2 Anschrift
Charitéplatz 1; 10117 Berlin
2.3 E-Mail
Ines-maria.diller@charite.de
2.4 Telefon- und Telefaxnummer
030/450527

2.5 Veröffentlichung der Angaben	
<input checked="" type="checkbox"/>	Die Kontaktperson und das Krankenhaus stimmen der Veröffentlichung der unter Nummer 2 gemachten Angaben zu.
<input type="checkbox"/>	Die Kontaktperson und das Krankenhaus stimmen der Veröffentlichung der unter Nummer 2 gemachten Angaben <u>nicht</u> zu.
3. Medizinproduktehersteller	
<i>Bitte geben Sie nachfolgend den Hersteller des Medizinproduktes hoher Risikoklasse an, auf dem die technische Anwendung der Methode maßgeblich beruht und das im Krankenhaus zur Anwendung kommt. Bitte beachten Sie, dass der Medizinproduktehersteller das Einvernehmen im Abschnitt III B zu erklären hat. Beruht die technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz verschiedenartiger Medizinprodukte hoher Risikoklasse, ist hier mindestens ein betroffener Hersteller je verschiedenartigem Medizinprodukt anzugeben und von jedem das Einvernehmen in Abschnitt III B zu erklären.</i>	
3.1 Angabe des Herstellers und des Medizinprodukts	
a) Hersteller ¹	b) Produkt ¹
OncoSil™ Medical Ltd.	OncoSil™ System

¹ Diese Angaben werden bereits im Rahmen der Bestätigung des Eingangs der Informationen auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

4. Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage)	
4.1 Bestätigung der NUB-Anfrage	
<input checked="" type="checkbox"/>	Das unter Nummer 1 genannte Krankenhaus hat am 29.10.2021 eine NUB-Anfrage zu der in Abschnitt II Nummer 2 beschriebenen Methode gestellt.
4.2 Angaben aus der NUB-Anfrage	
Übertragen Sie nachfolgend die Angaben aus den entsprechenden Feldern Ihrer NUB-Anfrage, wie Sie sie auf dem InEK-Datenportal eingegeben haben. Tragen Sie weitere Angaben aus Ihrer NUB-Anfrage in die entsprechenden Felder in Abschnitt II ein.	
a)	Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode*
Endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³² P-markierten Mikropartikeln unter Ultraschallsteuerung bei irresektablen lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren kombiniert mit Chemotherapie.	
b)	Alternative Bezeichnung(en) der Methode
Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	

* Diese Angaben werden bereits im Rahmen der Bestätigung des Eingangs der Informationen auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

5. Beschluss nach § 137h Absatz 6 SGB V

Geben Sie nachstehend an, ob nach Ihrem Kenntnisstand (z. B. nach Durchsicht des entsprechenden Bereichs der Internetseiten des G-BA oder aufgrund Ihrer Beteiligung als Beratungsinteressent oder Stellungnehmer) der G-BA zu der Frage, ob die angefragte Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V unterfällt, im Rahmen einer Beratung gemäß § 137h Absatz 6 SGB V einen entsprechenden Beschluss gefasst hat. Falls Sie Kenntnis von einem solchen Beschluss haben, geben Sie Beschlusstitel und –datum an.

Zu der Frage, ob die angefragte Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V unterfällt, hat der G-BA im Rahmen einer Beratung von Krankenhäusern und Herstellern von Medizinprodukten gemäß § 137h Absatz 6 SGB V einen entsprechenden Beschluss gefasst.

Trifft zu. *

Trifft nicht zu.

Falls zutreffend:

Beschlusstitel

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Beschlussdatum

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Es liegen mittlerweile Informationen vor, die nicht bereits Grundlage des zuvor genannten Beschlusses waren.

Trifft zu.

Trifft nicht zu

* Falls der G-BA zu der Frage, ob die angefragte Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V unterfällt, einen Beschluss gemäß § 137h Absatz 6 SGB V gefasst hat, sind in Abschnitt II keine Angaben in den Textfeldern unter Nummer 3.2, 4.2 a), 4.2 b), 4.3 a) und 4.3 b) notwendig.

Abschnitt II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V

1. Allgemeine Informationen zum medizinischen Hintergrund			
<i>Fassen Sie hier die Informationen zum medizinischen Hintergrund der angefragten Methode prägnant zusammen. Ersatzweise können die Angaben unter Nummer 1.1 bis 1.3 auch durch einen Verweis auf aussagekräftige Quellen wie beispielsweise Übersichtsarbeiten oder Leitlinien erfolgen. Wie bei allen Quellen wären dann auch hier die entsprechenden Volltexte beizufügen.</i>			
1.1	Angaben zur Krankheit allgemein (insbesondere Angaben zu Ätiologie, Symptomatik, Spontanverlauf und Klassifikation[en])		
Allgemein			
<p>Das Pankreaskarzinom ist der Sammelbegriff für alle aus dem Gangepithel der Bauchspeicheldrüse stammenden bösartigen Tumore. Das duktales Adenokarzinom des Pankreas („pancreatic ductal adenocarcinoma“, PDAC) ist mit 95% der häufigste Vertreter. Der Tumor tritt bevorzugt im Pankreaskopf auf (ca. 70%) und ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist 2-5 cm groß, unscharf begrenzt, grau-gelblich und von sehr fester Konsistenz. Die Inzidenz des PDAC variiert weltweit stark und ist am höchsten in den industrialisierten Ländern, was hauptsächlich durch bessere Diagnostik und statistische Erfassung zu erklären ist {Belyaev 2019}.</p> <p>Im Jahr 2017 erkrankten etwa 18.690 Menschen an Bauchspeicheldrüsenkrebs (Pankreaskarzinom). Aufgrund der ungünstigen Prognose verstarben auch fast ebenso viele Personen an dieser Erkrankung. Seit Ende der 1990er Jahre sind die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten leicht gestiegen, insbesondere in den höheren Altersgruppen ab 65 Jahren. Die absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle hat für beide Geschlechter über die Jahre kontinuierlich zugenommen, auch aufgrund der demografischen Entwicklung (www.krebsdaten.de).</p>			
Ätiologie			
Das duktales Adenokarzinom des Pankreas kann sporadisch (90%), familiär (7%) oder hereditär (3%) auftreten. Als externe Risikofaktoren mit hohem Risiko sind insbesondere Nikotinkonsum, aber auch Alkoholkonsum, Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 und chronische Pankreatitis bekannt {Belyaev 2019}.			
Symptomatik			
Bösartige Neubildungen der Bauchspeicheldrüse verursachen in den frühen Stadien oft keine oder nur unspezifische Symptome, sodass der Tumor häufig erst spät erkannt wird. Die Symptomatik umfasst frühe Sättigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, neu aufgetretene Diabetes mellitus, Steatorrhö und Diarrhö, Bauchschmerzen oder ein Leistungsknick. Hinzu kommen Gelbsucht bei Pankreaskopfkarzinom oder progrediente Rückenschmerzen bei Pankreaskorpuskarzinomen {Belyaev 2019}.			
Stadien			
Die Klassifikation von Pankreaskarzinomen erfolgt nach der Stadieneinteilung des American Joint Committee on Cancer (AJCC) und auf Basis der TNM-Kriterien, wie in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie „Pankreaskarzinom“ aus dem Jahr 2018 und wie folgt beschrieben {Oettle 2018}:			
Stadium (AJCC)	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen

0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T4	alle N	M0
IV	alle T	alle N	M1

Erläuterung zur Tabelle: Dabei entspricht T1 einem maximalen Tumordurchmesser von 2 cm, T2 einem maximalen Durchmesser von >2 bis ≤ 4 cm und T3 > 4 cm, T4 einem Tumor, der den Truncus coeliacus oder die Arteria mesenterica superiore infiltriert.

In der Leitlinie der DGHO wird zusätzlich ausgeführt, dass die oben beschriebene differenzierte TNM-Klassifikation für die Therapie des Pankreaskarzinoms wenig prädiktiv ist. Therapieempfehlungen orientieren sich laut Leitlinie vielmehr an der folgenden Einteilung:

- lokal begrenzt, resektabel
- lokal fortgeschritten, nicht resektabel
- metastasiert

Mortalität und der Verlust an Lebensjahren

Aufgrund der allgemeinen Symptomatik und mangels Markern, die Basis für ein Früherkennungsprogramm sein könnten, werden Pankreaskarzinome selten in frühen Stadien entdeckt. Dementsprechend ist die relative 5-Jahres-Überlebensrate ausgesprochen ungünstig und liegt in Deutschland für beide Geschlechter bei 9 %. Das Pankreaskarzinom weist neben dem Mesotheliom die niedrigste Überlebensrate unter allen Krebserkrankungen auf. Mit einem Anteil von 8,6 % (Frauen) bzw. 7,2 % (Männer) ist es bei beiden Geschlechtern die vierthäufigste Krebstodesursache. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 76 Jahren und für Männer bei 72 Jahren (www.krebsdaten.de).

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befinden sich mindestens 50% der Patienten in einem fernmetastasierten Stadium der Erkrankung. Am häufigsten treten hepatische, pulmonale und ossäre Metastasen auf. Gemäß Leitlinie leiden weitere rund 20% der Betroffenen an einem lokal fortgeschrittenen Tumor und etwa 10 % an einem borderline-resektablen Stadium, sodass lediglich 20% einen lokal begrenzten Befund haben und somit Kandidaten für eine primär kurativ intendierte Therapie darstellen {Belyaev 2019}.

Laut epidemiologischen Daten beträgt das durchschnittliche Überleben

- im Stadium I: 25 Monate,
- im Stadium II: 12 Monate,
- im Stadium III: 8 Monate und
- im Stadium IV: bis 4 Monate

Mit Bezug auf die meisten krebsbedingt verlorenen Lebensjahre führt das PDAC in einer altersadjustierten Auswertung des Taiwanesischen Krebsregisters mit 16,6 Jahren Lebensverlust mit deutlichem Abstand vor bösartigen Tumoren des Gehirns, der Speiseröhre und der Lunge {Wang 2019}. In Europa führte das PDAC allein in 2014 zu etwa einer Million verlorenen Lebensjahre mit einem Ausfall von mindestens 11 qualitätsadjustierten Lebensjahren pro Patient {Carrato 2015}.

1.2 Angabe der Prävalenz der Erkrankung pro 10.000 Personen der bundesdeutschen Bevölkerung

Die 5-Jahres-Prävalenz beträgt in Deutschland bei Frauen 9.846, bei Männern 10.409 Personen, während die 10-Jahres-Prävalenz in Deutschland bei Frauen 12.454, bei

Männern 12.820 Personen beträgt. Die Zielpopulation für die angefragte Behandlungsmethode sind Patienten mit nicht-resektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren und entsprechen damit dem Stadium III nach der Tumorklassifikation Union for International Cancer Control (UICC) in Höhe von 6 %, was bezüglich der Prognose für 2020 bei neuerkrankten Frauen 582 Patientinnen und bei neuerkrankten Männern 612 Patienten, in Summe also 1.194 Patienten jährlich entspräche [Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V. (GEKID) und Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Stand 17. Dezember 2019. Teilweise aktualisiert nach Abruf neuerer Daten von www.krebsdaten.de am 11. Mai 2021].

1.3 Benennung und Kurzbeschreibung der derzeit zur Therapie bzw. Diagnostik zur Verfügung stehenden Optionen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung

Bitte beachten Sie, dass eine ausführliche Darstellung der etablierten therapeutischen oder diagnostischen Verfahren im Hinblick auf die konkret angefragte Methode unter Nummer 4.2a) erfolgt.

Die am 15. September 2021 in der Konsultationsfassung elektronisch publizierte AWMF-S3-Leitlinie [AWMF 2021] empfiehlt als evidenzbasierte Empfehlung 7.14. zum lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom eine initiale Chemotherapie. In der evidenzbasierten Empfehlung 7.17. der AWMF-S3-Leitlinie wird bezüglich der Systemtherapie des lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms eine Kombinationschemotherapie nach folgenden Protokollen empfohlen: FOLFIRINOX oder Gemcitabin plus nab-Paclitaxel. Nach der evidenzbasierten Empfehlung 7.18. der AWMF-S3-Leitlinie soll bei einem als lokal fortgeschritten eingeschätztem Pankreaskarzinom nach einer neoadjuvanten Therapie und mindestens stabiler Erkrankung (stable disease) in einer Schnittbildgebung eine chirurgische Exploration erfolgen, um die sekundäre Resektabilität mit dem Ziel einer R0-Resektion adäquat beurteilen zu können. Die Patienten sollten in einem Zentrum (siehe Empfehlung 6.3.: Operative Eingriffe beim Pankreaskarzinom sollten in einem Krankenhaus mit ≥ 20 Pankreasresektionen [OPS-Codes: 5-524 und 5-525] pro Jahr durchgeführt werden.) mit entsprechender Erfahrung vorgestellt werden. Bezüglich Patienten mit einem Performancestatus bis 2 nach Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) mit lokal fortgeschrittenem nicht-metastasiertem Pankreaskarzinom, bei denen während einer Chemotherapie keine Erkrankungsprogression eingetreten ist, kann nach der evidenzbasierten Empfehlung 8.30. der AWMF-S3-Leitlinie zur Verbesserung der lokalen Kontrolle eine Radio-(Evidenzlevel 3) bzw. Radiochemotherapie (Evidenzlevel 2) angeboten werden.

Nach der evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) aus dem Jahre 2018 [Oettle 2018] sollte die Resektabilität des Tumors als wichtiges Behandlungsziel grundsätzlich angestrebt werden. Entsprechend werden Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom in ausreichend gutem Allgemeinzustand zunächst einer medikamentösen Tumortherapie zugeführt. Die höchsten Remissionsraten erzielen FOLFIRINOX oder nab-Paclitaxel/Gemcitabin. Ein wichtiges Kriterium ist die Patientenselektion, auch unter Berücksichtigung der Komorbidität.

Eine lokoregionäre Intensivierung der Behandlung durch eine Radiochemotherapie soll nur bei solchen Patienten durchgeführt werden, die im Verlauf der Induktionstherapie keine Fernmetastasierung entwickelten. [...] Nach jedem Therapieschritt, z. B. etwa 2 Monate nach Beginn einer medikamentösen Tumortherapie, wird die Resektabilität des Tumors beurteilt, und damit die Weichenstellung für eine potenziell kurative oder eine palliative Therapieintention gestellt.“

Das Vorgehen in der klinischen Routine in Deutschland kann den 2019 publizierten Resultaten des prospektiven klinischen Tumorregisters Pankreaskarzinom [NCT02089269] über 1.174 Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht operablem oder metastasiertem

Pankreaskarzinom, eingeschlossen von Februar 2014 bis Juni 2017 in 94 Praxen und 10 Kliniken in Deutschland entnommen werden. Die Resultate ergaben, dass 94% der Patienten in der ersten Linie mit Gemcitabin-Monotherapie (23%), nab-Paclitaxel plus Gemcitabin (42%) oder FOLFIRINOX (24%), Gemcitabine plus Erlotinib (3%) oder FOLFOX (ein Chemotherapie-Schema, bestehend aus einer Kombination von 3 medikamentösen Wirkstoffen: Folinsäure [Leucovorin], 5-Fluorouracil [5-FU] und Oxaliplatin) bzw. OFF (ein Chemotherapie-Schema, bestehend aus einer Kombination von 3 medikamentösen Wirkstoffen: Oxaliplatin, 5-Fluorouracil [5-FU] und Folinsäure [Leucovorin]) (2%) behandelt wurden {Hegewisch-Becker 2019}. Zu den übrigen 6% macht die Publikation keine Aussage.

2. Angaben zur angefragten Methode

Beschreiben Sie hier möglichst konkret die Methode, die Gegenstand Ihrer in Abschnitt I Nummer 4 genannten NUB-Anfrage ist. Erläutern Sie dazu den theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz der angefragten Methode. Bitte beachten Sie: eine Methode im Sinne des § 137h SGB V wird durch zwei Komponenten definiert:

- a) das Wirkprinzip und
- b) das Anwendungsgebiet

2.1 Angaben aus Ihrer NUB-Anfrage zur Beschreibung der Methode

Übertragen Sie zunächst nachfolgend die Angaben aus den entsprechenden Feldern Ihrer NUB-Anfrage, wie Sie sie auf dem InEK-Datenportal eingegeben haben. Wenn Sie dort eines der im Folgenden abgefragten Felder freigelassen haben, tragen Sie bitte in dem entsprechenden Feld dieses Formulars „keine Angabe in NUB-Anfrage“ ein.

a) Beschreibung der neuen Methode

Diese Informationsübermittlung betrifft die Methode „endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln unter Ultraschallsteuerung bei irresektablen lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren kombiniert mit Chemotherapie.“ Maßgeblich für die Methode ist das Medizinprodukt Oncosil™-System, das seit Erteilung des CE-Zertifikats am 30. März 2020 zum kommerziellen Einsatz im Europäischen Wirtschaftsraum zugelassen ist. Die Methode wird ergänzend zur Standard-Erstlinien-Chemotherapie angewandt, wobei die Applikation der ³²P-markierten Mikropartikel im Allgemeinen innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Chemotherapie erfolgt {Ross 2020}.

Gegenwärtig verfügbare klinische Evidenz zur Methode

Die PanCO-Studie ([NCT03003078], die zum Zwecke der regulatorischen CE-Zulassung konzipiert wurde, zeigt ein Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie aus ³²P-markierten Mikropartikeln und systemischer Chemotherapie, das überwiegend durch die Nebenwirkungen der Chemotherapie geprägt wird {Ross 2020}. Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische, interventionelle, unverblindete, nicht-kontrollierte klinische Studie, in die planmäßig 50 Patienten (Intention-to-treat-[ITT]-Population) im Alter zwischen 42 und 84 Jahren an 10 Krankenhäusern in Australien (5), England (4) und Belgien (1) rekrutiert wurden, von denen nach Beginn mit der begleitenden systemischen Chemotherapie 42 Patienten (Per-Protocol-[PP]-Population) mit ³²P-markierten Mikropartikeln implantiert wurden. Zurzeit liegen als publizierte Information Zwischenergebnisse zur PanCO-Studie in Form von Abstracts und Postern vor {Ross 2017, Harris 2018a, Harris 2018b, Croagh 2018a, Croagh 2018b, Croagh 2018c, Croagh 2018d, Ross 2019a, Ross 2019b, Ross 2019c, Ross 2020}. Eine Publikation ist gegenwärtig in Vorbereitung. Eine elektronische Publikation in einem peer-reviewed Journal wird nach gegenwärtigem Stand im vierten Quartal 2021 erwartet.

Insgesamt traten 988 unerwünschte Ereignisse (UE) auf, von denen 148 in einen Schweregrad ≥ 3 nach den Allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria of Adverse Events, CTCAE) eingestuft wurden (Ross 2020). 330 (33%) der UEs in der PP-Population traten bereits in dem Zeitraum von im Median einem Monat nach Beginn der Chemotherapie vor der Injektions-Implantation der ^{32}P -markierten Mikropartikel auf. 658 (67%) traten im Laufe der Nachbeobachtungszeit von im Median 15,1 Monaten auf. In der PP-Population der PanCO-Studie, also den Patienten, welchen ^{32}P -markierte Mikropartikel implantiert wurden, standen 609 UEs möglicherweise oder wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Chemotherapie, im Vergleich zu 41 UEs, die möglicherweise oder wahrscheinlich auf ^{32}P -markierte Mikropartikel oder das Implantationsverfahren zurückzuführen waren.

Bezüglich der Wirksamkeit der Injektions-Implantation von ^{32}P -markierten Mikropartikeln wurde der primäre Endpunkt der Studie erreicht: 16 Wochen nach Implantation lag die lokale Tumorkontrollrate bei 82% bzw. 90% in der ITT-Population bzw. in der PP-Population. Somit konnte die Null-Hypothese von 55% mit einer Signifikanz von $p=0,0001$ verworfen werden. Die Resultate lagen auch über der Alternativhypothese, die 75% betrug.

In der ITT-Population bzw. der PP-Population betrug das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) 15,5 (95% Konfidenzintervall [KI] 11,3; nicht kalkulierbar) bzw. 16,0 (95% KI 11,1; nicht kalkulierbar) Monate sowie die Überlebensrate nach einem Jahr 63,4% (95% KI 47,8%; 75,4%) bzw. 64,0% (95% KI 47,5%; 76,5%).

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival, PFS) in der ITT- bzw. der PP-Population lag im Median bei 9,3 (95% KI 5,9; 12,2) bzw. 9,3 (95% KI 7,2; 12,2) Monaten sowie nach einem Jahr bei 32,8% (95% KI 21,3%; 50,6%) bzw. 32,3% (95% KI 20,4%; 51,3%).

In der PP- bzw. der ITT-Kohorte wurde bei 13/42 (31%) bzw. 14/47 (29,8%) Patienten eine partielle Antwort in Form der Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) des Tumors gesehen. Eine Progression des Tumors war in zwei Fällen, die ausschließlich eine Chemotherapie erhalten hatten, verzeichnet worden.

Zehn mit ^{32}P -markierten Mikropartikeln implantierte Patienten unterzogen sich einer chirurgischen Resektion mittels Whipple-Verfahren, wovon 9 Patienten initial mit dem systemischen Chemotherapie-Regime Gemcitabin + nab-Paclitaxel und 1 Patient mit FOLFIRINOX behandelt worden waren. Die Resektionen erfolgten im Zeitraum von 70 bis 267 Tagen nach der Implantation und resultierten zu 80% in einem R0-Randstatus, zu 20% in einem R1-Randstatus. Bei mindestens 4 weiteren Patienten war der Tumor ausreichend verkleinert, um technisch für eine chirurgische Resektion in Frage zu kommen, sie konnten jedoch aufgrund von begleitenden Komorbiditäten und/oder anderen Erwägungen (fortgeschrittenes Alter, Patientenwahl) nicht operiert werden.

Die Autoren schlussfolgern, dass die Anwendung der endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ^{32}P -markierten Mikropartikeln, suspendiert in einer Trägerlösung, unter Ultraschall-Steuerung in Kombination mit einer systemischen Erstlinien-Standard-Chemotherapie mit akzeptabler Sicherheit bei Patienten mit nicht-resektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom über einen verlängerten Studienzeitraum möglich ist. Relativ wenige Nebenwirkungen wurden dem OncoSil™-System und / oder Implantationsverfahren im Vergleich zur Chemotherapie zugeordnet. Bei einer Nachbeobachtungszeit von im Median 16,1 Monaten zeigte die PanCO-Studie eine konsistente Folge von Ergebnissen, die relevante klinische Vorteile für die Behandlung von Patienten mit nicht-resektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom mittels des OncoSil™-Systems in Kombination mit systemischer Chemotherapie nahelegen. Es wurden ermutigende klinische Wirksamkeitsergebnisse, insbesondere Tumorsprechen (lokale Erkrankungskontrollrate [Local Disease Control Rate, LDCR], Gesamtansprechrates [Overall Response Rate, ORR], Tumolvolumen, Glykoprotein-Tumormarker Carbohydrate-Antigen 19-9 [CA19-9] und kombinierte Bildgebung mit ^{18}F -markierte Fluor-Desoxy-Glukose-Positronen-Emissions-Tomographie [FDG-PET], chirurgische Resektion mit kurativem

Zweck einschließlich eines hohen Anteils an R0-Resektionen, progressionsfreiem Überleben (Progression-free Survival, PFS) und Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) beobachtet.

In Ermangelung einer vergleichenden klinischen Studie hat die Gruppe um Allerdice und Kollegen einen naiven indirekten Vergleich vorgenommen, um die Ergebnisse der PanCO-Studie im Vergleich zu Resultaten der "State-of-the-Art"-Therapie (SOTA) zu bewerten, die aus einer systematischen Literaturübersicht der veröffentlichten wissenschaftlichen Literatur von prospektiven klinischen Phase-II- und III-Studien gewonnen wurde {Allerdice 2020}.

Bei der systematischen Literaturrecherche wurden für die Vergleichstherapie zwei Subgruppen definiert: Zum einen die alleinige Chemotherapie (CT-only), zum anderen die Induktionstherapie, gefolgt von Radiochemotherapie (ICT+CCRT). Die Meta-Analyse erfolgte auf der Basis von 46 Studien (1981-2016) mit 58 Studienarmen, die 2.398 Patienten umfassten. Der Endpunkt medianes Gesamtüberleben war in der PanCO-Studie ebenso signifikant ($p < 0,001$) größer als in den Vergleichsgruppen wie die Überlebensrate nach einem Jahr. Auch war die Rate an chirurgischen Resektionen in den PanCO-Kohorten signifikant höher als in den herangezogenen Vergleichsgruppen der Meta-Analyse: PanCO-ITT (20,0% (10,0%, 33,7%)); PanCO-PP: CT-only and ICT + CCRT; 9,9% (6,7%, 13,5%); CT-only: 7,7% (3,1%, 13,5%); ICT + CCRT: 11,5% (7,4%, 16,2%).

Die Autoren schlussfolgern, dass der naive indirekte Vergleich mit der Standard-Therapie darauf hindeutet, dass ^{32}P -markierte Mikropartikel in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie signifikante und klinisch relevante Vorteile für Patienten mit inoperablem LAPC und somit eine wertvolle Behandlungsoption in einem Bereich mit hohem ungedecktem medizinischem Bedarf bieten können.

Die maßgebliche Technologie, das Oncosil™-System

Das OncoSil™-System wird steril geliefert und ist für die einmalige, endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ^{32}P -markierten Mikropartikeln, suspendiert in einer Trägerlösung, unter Ultraschall-Steuerung in nicht-resektable, lokal fortgeschrittene Pankreastumore unter 7 cm Durchmesser bzw. unter 110 cm³ Volumen bei jeweils einem erwachsenen Patienten vorgesehen. Das OncoSil™-System besteht aus den OncoSil™ ^{32}P -markierten Mikropartikeln und dem OncoSil-Diluent, einem Verdünnungsmittel. Die Mikropartikel sind mit dem Radioisotop ^{32}P , einen reinen Betastrahler mit einer Halbwertszeit von 14,27 Tagen, markiert. Die durchschnittliche Reichweite der abgegebenen Strahlung im Gewebe beträgt 2,76 mm. Bei therapeutischer Anwendung werden 98 % der Strahlung innerhalb von 81 Tagen abgegeben. Das Verdünnungsmittel besteht aus inaktiven Hilfsstoffen in Arzneimittelqualität und fungiert als Träger, um die Injektions-Implantation der Mikropartikel in den zu behandelnden Zieltumor zu ermöglichen. Ziel der Verdünnungsschritte ist die Herstellung einer OncoSil™-System-Konzentration von 6,6 MBq/ml, sodass 100 Gy lokal in den anvisierten Pankreastumor appliziert werden.

Vor der Behandlung mit OncoSil™ werden verschiedene Untersuchungen empfohlen, die Teil der üblichen Patientenabklärung sind. Hierzu zählen die folgenden Maßnahmen:

- medizinische Beurteilung der Risikocharakteristika und Kontraindikationen des betreffenden Patienten (um zu bestätigen, dass die Durchführung der Implantation angemessen ist).
- histologische oder zytologische Bestätigung der Diagnose
- labortechnische Überprüfung der adäquaten hämatologischen, Nieren- und Leberfunktion
- biochemische Tests der Pankreasfunktion (z. B. Amylase, Lipase)
- Gerinnungsprofil

- radiologische Untersuchungen einschließlich:
 - CT-Scans von Pankreas, Thorax, Abdomen und Becken
 - CT-Bildgebung zur Feststellung des Tumorzvolumens
 - PET-Scans

Das Volumen des Pankreastumors wird mittels CT-Scans erhoben. Hieraus wird die Dosis des Radiotherapeutikums ermittelt.

Die endoskopisch durchgeführte Injektions-Implantation von ^{32}P -markierten Mikropartikeln, suspendiert in einer Trägerlösung, unter Ultraschall-Steuerung erfolgt in der Regel im gastroenterologischen Endoskopieraum. Der Eingriff kann unter lokaler Anästhesie des Rachenraums ergänzt durch Sedierung des Patienten erfolgen. Erfahrungsgemäß wünschen geschätzt 50% der Patienten eine Allgemeinanästhesie.

Die Injektions-Implantation erfolgt mittels endoskopischen Eingriffs. Es wird zunächst endosonographisch der Pankreastumor dargestellt. Dann wird der Tumor unter Ultraschall-Steuerung entweder transgastral oder transduodenal punktiert. Die ^{32}P -markierten Mikropartikel, suspendiert in einer Trägerlösung werden anschließend über eine 22G-Feinnadelpunktion ins Tumorgewebe appliziert.

Eine Bremsstrahlung-SPECT-CT-Bildgebung wird im Anschluss an die Implantation vor der Entlassung des Patienten empfohlen, um die zufriedenstellende Lokalisierung der Radioaktivität zu bestätigen.

Nach § 5 Absatz 32 des Strahlenschutzgesetzes handelt es sich bei den OncoSil™ ^{32}P -markierten Mikropartikeln mit Abmessungen zwischen 28 und 32 μm um offene radioaktive Stoffe. Damit behandelte Patienten sind nach Punkt 6.7.2 der Richtlinie zur Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen nach der Verabreichung mindestens 48 Stunden stationär in den Kontrollbereich einer Therapiestation, die auf die Notwendigkeiten des Strahlenschutzes (baulicher Strahlenschutz, Abwasserschutzanlage, eingewiesenes Personal etc.) ausgelegt ist, aufzunehmen. Es handelt sich somit um eine ausschließlich stationär zu erbringende Behandlungsleistung.

b) Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

3-056
5-529.xx
8-530.x

c) Anmerkungen zu den Prozeduren

Eine spezifische Kodierung der Methode ist derzeit nicht möglich.

Hilfswise können die Komponenten der Prozedur unspezifisch verschlüsselt werden:

1. 3-056 Endosonographie des Pankreas
2. 5-529.xx Andere Operationen am Pankreas und am Pankreasgang: Sonstige: Sonstige
Die endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ^{32}P -markierten Mikropartikeln, suspendiert in einer Trägerlösung, unter Ultraschall-Steuerung in Pankreastumoren kann analog zur Implantation von Bestrahlungsmarkern (5-529.q1 Andere Operationen am Pankreas und am Pankreasgang: Implantation von Bestrahlungsmarkern am Pankreas: Endoskopisch) mit dem unspezifischen OPS-Kode 5-529.xx verschlüsselt werden.
3. 8-530.x Therapie mit offenen Radionukliden: Sonstige

2.2 Beschreibung des Wirkprinzips

Beschreiben Sie aufbauend auf den Angaben in Ihrer NUB-Anfrage hierbei insbesondere die einzelnen Prozessschritte, die im Rahmen der Methode bei der Patientin oder dem Patienten angewendet werden und beschreiben Sie, nach welcher Rationale das durch die Anwendung angestrebte diagnostische oder therapeutische Ziel erreicht werden soll.

Bei der gegenständlichen Methode handelt es sich um eine endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ^{32}P -markierten Mikropartikeln, suspendiert in einer Trägerlösung, unter Ultraschall-Steuerung zur Behandlung von Patienten mit nicht-resektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren in Kombination mit systemischer Chemotherapie.

Prozessschritte

Vor der Behandlung mit der gegenständlichen Methode werden verschiedene Untersuchungen empfohlen, die Teil der üblichen Patientenabklärung sind. Hierzu zählen die folgenden Maßnahmen:

- medizinische Beurteilung der Risikocharakteristika und Kontraindikationen des betreffenden Patienten (um zu bestätigen, dass die Durchführung der Implantation angemessen ist).
- histologische oder zytologische Bestätigung der Diagnose
- labortechnische Überprüfung der adäquaten hämatologischen, Nieren- und Leberfunktion
- biochemische Tests der Pankreasfunktion (z. B. Amylase, Lipase)
- Gerinnungsprofil
- radiologische Untersuchungen einschließlich:
 - CT-Scans von Pankreas, Thorax, Abdomen und Becken
 - CT-Bildgebung zur Feststellung des Tumolvolumens
 - PET-Scans

Das Volumen des Pankreastumors wird mittels CT-Scans erhoben. Hieraus wird die Dosis des Radiotherapeutikums nach einem standardisierten, reproduzierbaren Vorgehen ermittelt.

Zur Durchführung der Methode wird zunächst eine Suspension des ^{32}P -markierten Mikropartikel-basierten Radiotherapeutikums mit einer definierten Menge an Radioaktivität je Milliliter hergestellt. Anhand des Volumens des Tumors wurde das in den Tumor zu injizierende Volumen festgelegt.

Bei der endoskopisch durchgeführten Injektionsimplantation wird zunächst endosonographisch der Pankreastumor dargestellt. Dann wird unter Ultraschallsteuerung der Tumor entweder transgastral oder transduodenal punktiert. Die Suspension von ^{32}P -markierten Mikropartikeln wird anschließend über eine 22G-Punktionsnadel ins Tumorgewebe appliziert.

Mittels anschließender Bremsstrahlung-SPECT-CT-Bildgebung wird im Anschluss an die Implantation vor der Entlassung des Patienten empfohlen, um die zufriedenstellende Lokalisierung der Radioaktivität zu bestätigen.

Wirkmechanismus

Grundsätzlich wirkt Bestrahlungstherapie auf Tumorgewebe, indem die energiereichen, ionisierenden Strahlen die Zellen im menschlichen Körper und insbesondere die Erbsubstanz im Zellkern schädigen und auf diese Weise die Fähigkeit zur Teilung der Zellen

unterbinden. Besonders empfindlich für die Wirkung von Strahlentherapie ist die Erbsubstanz, also die DNA von Zellen, die sich häufig teilen und somit schnell vermehren, wozu in der Regel Tumorzellen gehören. Obendrein können sich die meisten Tumorzellen schlechter als gesundes Gewebe von den Folgen der Bestrahlung erholen (www.krebsinformationsdienst.de). Dennoch kann gesundes Gewebe, das nicht vom Tumor betroffen ist, Schaden nehmen.

Bei der gegenständlichen Methode wird die Strahlungsquelle in Form von ^{32}P -markierten Mikropartikeln direkt in den Tumor eingebracht. Die maximale Reichweite der von den ^{32}P -markierten Mikropartikeln abgegebenen Strahlung im Gewebe beträgt 8,2 mm, die durchschnittliche Reichweite beträgt 2,76 mm. Damit ist das Risiko der Schädigung von umliegendem Gewebe reduziert, da vermieden wird, dass die Strahlung einer externen Strahlenquelle auf dem Weg zum Zielumor gesundes Gewebe queren muss. Die für die Behandlung des Tumors benötigte Strahlendosis wird in einer Sitzung appliziert. Bei der externen Bestrahlung wird die Strahlendosis in der Regel in Fraktionen von 1,8 bis 2 Gy je Sitzung appliziert, um eine möglichst gute Verträglichkeit zu erreichen.

Die Injektions-Implantation der ^{32}P -markierten Mikropartikel erfolgt minimal-invasiv als endoskopischer Eingriff durch eine natürliche Körperöffnung auf transgastralem Weg und kann in lokaler Anästhesie des Rachenraums ergänzt durch Sedierung des Patienten erfolgen.

2.3 Beschreibung des Anwendungsgebiets*

*Beschreiben Sie die Patientengruppe, bei der das unter Nummer 2.2 beschriebene Wirkprinzip angewendet werden soll. Benennen Sie die Krankheit sowie gegebenenfalls Krankheitsstadium, Alter, Geschlecht oder Kontraindikationen. **Die Angabe in diesem Feld muss deckungsgleich mit der Angabe in dem Feld des InEK-Datenportals „Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?“ Ihrer in Abschnitt I Nummer 4 genannten NUB-Anfrage sein.***

Die angefragte Methode wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren unter 7 cm Durchmesser bzw. unter 110 cm³ Volumen in Kombination mit systemischer Standard-Chemotherapie angewendet.

Im Allgemeinen sollten Patienten ausgewählt werden, deren Tumorerkrankung ausreichend radiologisch voruntersucht ist (computertomographische Bildgebung von Pankreas, Abdomen, Becken und Thorax zum Ausschluss von Fernmetastasen sowie zur Feststellung des Tumorstadiums und -volumens). Zudem sollte der Tumor unter endosonographischem Ultraschall abbildbar sein und als technisch zugänglich beurteilt werden.

* Diese Angaben werden bereits im Rahmen der Bestätigung des Eingangs der Informationen auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

3. Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

Sofern Sie in Abschnitt I Nummer 3 mehrere Medizinprodukte angegeben haben, vervielfältigen Sie dieses Feld Nummer 3 und füllen Sie es je Medizinprodukt aus.

3.1 Benennung und Beschreibung des in Abschnitt I Nummer 3 angegebenen Medizinprodukts und seiner Einbindung in die angefragte Methode

Erläutern Sie hierbei insbesondere den Stellenwert des Medizinprodukts im Rahmen des unter Nummer 2.2 beschriebenen Wirkprinzips unter Berücksichtigung der Frage, ob die technische Anwendung der angefragten Methode maßgeblich auf dem Medizinprodukt beruht.

Maßgebliches Medizinprodukt für die gegenständliche Methode ist das OncoSil™-System des australischen Unternehmens OncoSil™ Medical Ltd in Sydney, welches der legale Hersteller und Entwickler des OncoSil™-Systems ist. Dabei wird das OncoSil™-System im

Rahmen einer Herstellungs-Allianz von Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH (www.radiopharma.com) in Braunschweig hergestellt, sterilisiert, qualitätsgeprüft, gekennzeichnet, verpackt und versandt.

Beschreibung des OncoSil-Systems gemäß Herstellerinformation

Das OncoSil™ System besteht aus den OncoSil™ ³²P-markierten Mikropartikeln und einem Verdünnungsmittel, dem sogenannten OncoSil-Diluent. Die ³²P-markierten Mikropartikel enthalten das Radioisotop Phosphor-32, einen reinen Betastrahler mit einer physikalischen Halbwertszeit von 14,27 Tagen. Die von den ausgestrahlten Betapartikeln maximal abgegebene Energie beträgt 1,711 MeV. Die von den ausgestrahlten Betapartikeln durchschnittlich abgegebene Energie beträgt 0,6950 MeV. Die maximale Reichweite der abgegebenen Strahlung im Gewebe beträgt 8,2 mm. Die durchschnittliche Reichweite der abgegebenen Strahlung im Gewebe beträgt 2,76 mm. Bei therapeutischer Anwendung werden 98 % der Strahlung innerhalb von 81 Tagen abgegeben. Die ³²P-markierten Mikropartikel bilden ein dauerhaftes Implantat {OncoSil 2020}.

Die Suspension der ³²P-markierten Mikropartikeln wird in einzelnen, mit Bördekkappen versiegelten Durchstechflaschen bereitgestellt, die am Referenzdatum um 12:00 MEZ (MESZ) jeweils 250±10 % MBq enthalten. Jede Durchstechflasche wird im Autoklav unter feuchter Hitze sterilisiert. Jede Durchstechflasche mit ³²P-markierten Mikropartikeln wird in einen mit Plexiglas ausgekleideten Bleibehälter gesetzt, um Personal während des Versands und der Handhabung vor Strahlung zu schützen {OncoSil 2020}.

Das Verdünnungsmittel besteht aus inaktiven Hilfsstoffen von Arzneimittelqualität. Es fungiert als Träger, um die Implantation der ³²P-markierten Mikropartikel in den zu behandelnden Zieltumor zu ermöglichen. Das Verdünnungsmittel wird im Autoklav unter feuchter Hitze sterilisiert und in einzelnen, mit Bördekkappen versiegelten Durchstechflaschen mit je etwa 9 ml Verdünnungsmittel bereitgestellt {OncoSil 2020}.

Ergänzend zum gegenständlichen Produkt sieht das Vorgehen vor, dass die CT-Daten, welche der Volumenbestimmung des Pankreas-Tumors zugrunde gelegt werden, an den in Berlin ansässigen Dienstleister Pharmtrace klinische Entwicklung GmbH (www.pharmtrace.com) gesendet werden, der standardisiert die Bildauswertung, die Volumenbestimmung und eine Empfehlung hinsichtlich der Menge zu applizierender Radioaktivität gibt. Auf diese Weise wird ein europaweit standardisiertes Vorgehen gesichert.

Das Medizinprodukt ist maßgeblich für die Methode

Die ³²P-markierten Mikropartikel sind notwendig, um eine Suspension definierter Konzentration an Radioaktivität herstellen zu können, von der eine standardisiert auf Basis des Tumor-Volumens ermittelte Dosis in den Ziel-Tumor im Pankreas injiziert werden kann.

Die Suspension von ³²P-markierten Mikropartikeln ist notwendig, um durch eine 22G-Nadel endoskopisch durch eine natürliche Körperöffnung transgastral unter Ultraschallsteuerung in den Zieltumor im Pankreas injiziert werden zu können.

Die Methode kann somit ohne das OncoSil™-System nicht durchgeführt werden.

3.2 Angaben zum Kriterium „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“

Einordnung des Medizinprodukts

Sofern Ihre Einordnung des Medizinprodukts im Zuge einer Übergangsregelung auf Grundlage einer Bescheinigung gemäß den Richtlinien 90/385/EWG oder 93/42/EWG erfolgt, beachten Sie bitte, dass der G-BA eine gegebenenfalls davon abweichende Einordnung gemäß § 137h Absatz 2 SGB V in Verbindung mit § 2 Absatz 1 MeMBV nach der Verordnung (EU) 2017/745 vornehmen wird, um die für das Verfahren nach § 137h SGB V maßgebliche Risikoklasse festzustellen (vgl. auch die Angaben des Medizinprodukteherstellers unter Abschnitt III A Nummer 1.4).

aktives implantierbares Medizinprodukt gemäß Artikel 2 Nummer 4 und 5 der Verordnung (EU) 2017/745 (weiter mit 4.)

Sonstiges Medizinprodukt der Klasse III gemäß Anhang VIII der Verordnung (EU) 2017/745

Geben Sie an, ob mit dem Einsatz des Medizinprodukts in Funktionen von Organen oder Organsystemen eingegriffen wird. Falls ja, beschreiben Sie, in welche Funktionen eingegriffen wird und zu welchem Ausmaß die Funktionen beeinflusst werden (bspw. Angabe von Dauer, Intensität oder Frequenz der Beeinflussung).

Diese Angaben sind für den G-BA relevant um zu prüfen, ob die Anwendung des Medizinprodukts einen besonders invasiven Charakter gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 2 Verfo aufweist. Ein besonders invasiver Charakter liegt bei Anwendung eines Medizinprodukts der Klasse III demnach vor, wenn mit dem Einsatz des Medizinproduktes ein erheblicher Eingriff in wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einhergeht. Erheblich ist ein Eingriff, der die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems langfristig verändert oder ersetzt oder den Einsatz des Medizinprodukts in direktem Kontakt mit dem Herzen, dem zentralen Kreislaufsystem oder dem zentralen Nervensystem zur Folge hat. Für die Bestimmung, ob der Eingriff die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems verändert oder ersetzt, sind nach 2. Kapitel § 30 Absatz 2b Satz 2 Verfo auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Klasse IIb gemäß Anhang VIII der Verordnung (EU) 2017/745

Erläutern Sie, ob das Medizinprodukt mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt in Funktionen von Organen oder Organsystemen eingreift. Falls ja, beschreiben Sie, in welche Funktionen eingegriffen wird und zu welchem Ausmaß die Funktionen beeinflusst werden (bspw. Angabe von Dauer, Intensität oder Frequenz der Beeinflussung).

Diese Angaben sind für den G-BA relevant um zu prüfen, ob die Anwendung des Medizinprodukts einen besonders invasiven Charakter gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 3 Verfo aufweist. Ein besonders invasiver Charakter liegt bei Anwendung eines Medizinprodukts der Klasse IIb demnach vor, wenn das Medizinprodukt mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirkt. Für die Bestimmung, ob der Eingriff die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems verändert oder ersetzt, sind nach 2. Kapitel § 30 Absatz 3a Satz 2 Verfo auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

4. Angaben für die Prüfung der Neuheit des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der angefragten Methode

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 1 Verfo weist eine angefragte Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept auf, wenn sich ihr Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet von anderen, in der stationären Versorgung bereits systematisch eingeführten Herangehensweisen (im Folgenden: bereits eingeführte Methoden) wesentlich unterscheidet. Die Neuheit des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der angefragten Methode kann daher sowohl auf einem Unterschied im Wirkprinzip als auch auf einem Unterschied im Anwendungsgebiet beruhen. Vereinfacht betrachtet bedeutet dabei ein „Unterschied im Wirkprinzip“, dass im Rahmen der angefragten Methode bei der gleichen Patientengruppe nunmehr ein gegenüber dem bei den bereits eingeführten Methoden eingesetzten medizinischen Verfahren neues oder wesentlich weiterentwickeltes Verfahren (unter Einsatz des unter Nummer 3 benannten Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse) angewendet werden soll. Ein „Unterschied im Anwendungsgebiet“ bedeutet, dass mit dem medizinischen Verfahren einer bereits eingeführten Methode (unter Einsatz des unter Nummer 3 benannten Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse) nunmehr eine neue, bisher anderweitig behandelte Patientengruppe behandelt werden soll. Nähere Erläuterungen insbesondere zu den Begrifflichkeiten „bereits eingeführte systematische Herangehensweisen“, „Wirkprinzip“ und „Anwendungsgebiet“ finden Sie im 2. Kapitel § 31 Verfo.

Aufgrund Ihrer nachfolgenden Angaben prüft der G-BA, ob die von Ihnen angefragte Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept aufweist. In diesem Zusammenhang prüft der G-BA beispielsweise auch die Übertragbarkeit der vorhandenen Erkenntnisse auf den Anwendungskontext der angefragten Methode.

4.1 Angaben aus Ihrer NUB-Anfrage zur Neuheit der angefragten Methode

Übertragen Sie nachfolgend die Angaben aus den entsprechenden Feldern Ihrer NUB-Anfrage, wie Sie sie auf dem InEK-Datenportal eingegeben haben.

a) Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?

Die angefragte Methode ergänzt die bestehende Behandlungsmethode systemische Standard-Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis.

b) Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu, und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?

Die neue Methode zur Behandlung von Patienten mit nicht-resektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreas-Tumoren ist in Hinblick auf die Hinzufügung der endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln, suspendiert in einer Trägerlösung, unter Ultraschall-Steuerung zur systemischen Chemotherapie vollständig neu. Die CE-Zertifizierung erfolgte am 30. März 2020. Eine endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von radioaktiv markierten Radioisotopen-Mikropartikeln, suspendiert in einer Trägerlösung, unter Ultraschall-Steuerung in Pankreas-Tumore in Kombination mit einer systemischen Chemotherapie bei Patienten wurde zuvor nicht in Deutschland eingesetzt und konnte nicht OPS-kodiert werden.

c) Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?

Über die Auswirkungen der angefragten Behandlungsmethode auf die Verweildauer im Krankenhaus liegen derzeit keine Daten vor.

d) Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

Bis zum Ende des dritten Quartals 2021 wurde die angefragte Behandlungsmethode in Deutschland nicht eingesetzt. Es ist unklar, ob ein Einsatz der fraglichen Behandlungsmethode in Deutschland in Einzelfällen noch im vierten Quartal 2021 erfolgt. Daher wird von einer sukzessiven Einführung in Deutschland im Laufe des Jahres 2022 ausgegangen.

4.2 Angabe zu den bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode

a) Benennen und beschreiben Sie in einem ersten Schritt welche medizinischen Verfahren in der Versorgung der unter Nummer 2.3 genannten Patientengruppe bereits angewendet werden. Geben Sie an, welche Informationen für die Anwendung der Verfahren vorliegen: Gibt es Informationen aus Leitlinien oder systematischen Übersichtsarbeiten? Sind für diese medizinischen Verfahren spezifische OPS-Kodes vorhanden?

Nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) zum Pankreaskarzinom vom Oktober 2018 gibt es keinen Konsens über die optimale Behandlung von Patienten, die an einem nicht resektablen, nicht-metastasierten, lokal fortgeschrittenen Pankreastumor (locally advanced pancreatic cancer; LAPC) leiden {Oettle 2018}. Grundsätzlich sollte die Resektabilität des Tumors als wichtiges Behandlungsziel angestrebt werden. Entsprechend werden LAPC Patienten in ausreichend gutem Allgemeinzustand zunächst einer medikamentösen Tumorthherapie zugeführt. Die höchsten Remissionsraten erzielen FOLFIRINOX (eine Kombination von Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin) oder die Albumin-gebundene Nanopartikel-Formulierung von nab-Paclitaxel/Gemcitabin (Handelsname Abraxane®). Eine lokoregionäre Intensivierung der Behandlung durch eine Radiochemotherapie soll nur bei solchen Patienten durchgeführt werden, die im Verlauf der Induktionstherapie keine Fernmetastasierung entwickelten. Nach jedem Therapieschritt soll die Resektabilität des Tumors beurteilt werden, um damit die Weichenstellung für eine potenziell kurative oder eine palliative Therapieintention zu stellen.

Die Autoren des systematischen Reviews der Cochrane Collaboration „Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer“ aus dem Jahr 2018 kommen zu folgender Schlussfolgerung: „Combination chemotherapy has recently overtaken the long-standing gemcitabine as the standard of care. FOLFIRINOX and gemcitabine plus nab-paclitaxel are highly efficacious, but our analysis shows that other combination regimens also offer a benefit. Selection of the most appropriate chemotherapy for individual patients still remains difficult, with clinicopathological stratification remaining elusive. Biomarker development is essential to help rationalise treatment selection for patients.“ {Chin 2018}.

Weitere internationale Leitlinien sind entweder älteren Datums oder von geringerer methodischer Qualität und bieten daher keine klareren Empfehlungen {Balaban 2016, Ducreux 2015}. Die Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) NG85: „Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management“ aus 2018 {NICE 2018} kommt zu folgenden Empfehlungen auf Seite 531:

“50. Offer systemic combination chemotherapy to people with locally advanced pancreatic cancer who are well enough to tolerate it.

51. Consider gemcitabine for people with locally advanced pancreatic cancer who are not well enough to tolerate combination chemotherapy.”

Das Vorgehen in der klinischen Routine und somit das eingeführte Vorgehen in Deutschland kann den Resultaten des prospektiven klinischen Tumorregisters Pankreaskarzinom [NCT02089269] über 1.174 Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht operablem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, eingeschlossen von Februar 2014 bis Juni 2017 in 94

Praxen und 10 Kliniken in Deutschland entnommen werden. Die Resultate ergaben, dass 94% der Patienten in der ersten Linie mit Gemcitabin-Monotherapie (23%), nab-Paclitaxel plus Gemcitabin (42%) oder FOLFIRINOX (24%), Gemcitabine plus Erlotinib (3%) oder FOLFOX (ein Chemotherapie-Schema, bestehend aus einer Kombination von 3 medikamentösen Wirkstoffen: Folinsäure [Leucovorin], 5-Fluorouracil [5-FU] und Oxaliplatin) bzw. OFF (ein Chemotherapie-Schema, bestehend aus einer Kombination von 3 medikamentösen Wirkstoffen: Oxaliplatin, 5-Fluorouracil [5-FU] und Folinsäure [Leucovorin]) (2%) behandelt wurden {Hegewisch-Becker 2019}. Zu den übrigen 6% macht die Publikation keine Aussage.

Operationsschlüssel 2021 Chemotherapie:

- 8-542.11: Nicht komplexe Chemotherapie: 1 Tag: 1 Medikament
- 8-542.12: Nicht komplexe Chemotherapie: 1 Tag: 2 Medikamente
- 8-542.13: Nicht komplexe Chemotherapie: 1 Tag: 3 Medikamente
- 8-542.14: Nicht komplexe Chemotherapie: 1 Tag: 4 Medikamente
- 8-542.21: Nicht komplexe Chemotherapie: 2 Tage: 1 Medikament
- 8-542.22: Nicht komplexe Chemotherapie: 2 Tage: 2 Medikamente
- 8-542.23: Nicht komplexe Chemotherapie: 2 Tage: 3 Medikamente
- 8-542.24: Nicht komplexe Chemotherapie: 2 Tage: 4 Medikamente
- 8-542.31: Nicht komplexe Chemotherapie: 3 Tage: 1 Medikament
- 8-542.32: Nicht komplexe Chemotherapie: 3 Tage: 2 Medikamente
- 8-542.33: Nicht komplexe Chemotherapie: 3 Tage: 3 Medikamente
- 8-542.34: Nicht komplexe Chemotherapie: 3 Tage: 4 Medikamente
- 8-542.41: Nicht komplexe Chemotherapie: 4 Tage: 1 Medikament
- 8-542.42: Nicht komplexe Chemotherapie: 4 Tage: 2 Medikamente
- 8-542.43: Nicht komplexe Chemotherapie: 4 Tage: 3 Medikamente
- 8-542.44: Nicht komplexe Chemotherapie: 4 Tage: 4 Medikamente
- 8-542.51: Nicht komplexe Chemotherapie: 5 Tage: 1 Medikament
- 8-542.52: Nicht komplexe Chemotherapie: 5 Tage: 2 Medikamente
- 8-542.53: Nicht komplexe Chemotherapie: 5 Tage: 3 Medikamente
- 8-542.54: Nicht komplexe Chemotherapie: 5 Tage: 4 Medikamente
- 8-542.61: Nicht komplexe Chemotherapie: 6 Tage: 1 Medikament
- 8-542.62: Nicht komplexe Chemotherapie: 6 Tage: 2 Medikamente
- 8-542.63: Nicht komplexe Chemotherapie: 6 Tage: 3 Medikamente
- 8-542.64: Nicht komplexe Chemotherapie: 6 Tage: 4 Medikamente
- 8-542.71: Nicht komplexe Chemotherapie: 7 Tage: 1 Medikament
- 8-542.72: Nicht komplexe Chemotherapie: 7 Tage: 2 Medikamente
- 8-542.73: Nicht komplexe Chemotherapie: 7 Tage: 3 Medikamente
- 8-542.74: Nicht komplexe Chemotherapie: 7 Tage: 4 Medikamente
- 8-542.81: Nicht komplexe Chemotherapie: 8 Tage: 1 Medikament

8-542.82: Nicht komplexe Chemotherapie: 8 Tage: 2 Medikamente
8-542.83: Nicht komplexe Chemotherapie: 8 Tage: 3 Medikamente
8-542.84: Nicht komplexe Chemotherapie: 8 Tage: 4 Medikamente
8-542.91: Nicht komplexe Chemotherapie: 9 oder mehr Tage: 1 Medikament
8-542.92: Nicht komplexe Chemotherapie: 9 oder mehr Tage: 2 Medikamente
8-542.93: Nicht komplexe Chemotherapie: 9 oder mehr Tage: 3 Medikamente
8-542.94: Nicht komplexe Chemotherapie: 9 oder mehr Tage: 4 Medikamente
6-001.3d: Irinotecan, parenteral: 2.000 mg bis unter 2.200 mg
6-001.3e: Irinotecan, parenteral: 2.200 mg bis unter 2.400 mg
6-001.3f: Irinotecan, parenteral: 2.400 mg bis unter 2.600 mg
6-001.3g: Irinotecan, parenteral: 2.600 mg bis unter 2.800 mg
6-001.3h: Irinotecan, parenteral: 2.800 mg bis unter 3.000 mg
6-001.3j: Irinotecan, parenteral: 3.000 mg oder mehr
6-001.19: Gemcitabin, parenteral: 19,0 g bis unter 22,0 g
6-001.1a: Gemcitabin, parenteral: 22,0 g bis unter 25,0 g
6-001.1b: Gemcitabin, parenteral: 25,0 g bis unter 28,0 g
6-001.1c: Gemcitabin, parenteral: 28,0 g bis unter 31,0 g
6-001.1d: Gemcitabin, parenteral: 31,0 g bis unter 34,0 g
6-001.1e: Gemcitabin, parenteral: 34,0 g oder mehr
6-005.d0: Paclitaxel, als an Albumin gebundene Nanopartikel, parenteral: 150 mg bis unter 300 mg
6-005.d1: Paclitaxel, als an Albumin gebundene Nanopartikel, parenteral: 300 mg bis unter 450 mg
6-005.d2: Paclitaxel, als an Albumin gebundene Nanopartikel, parenteral: 450 mg bis unter 600 mg
6-005.d3: Paclitaxel, als an Albumin gebundene Nanopartikel, parenteral: 600 mg bis unter 750 mg
6-005.d4: Paclitaxel, als an Albumin gebundene Nanopartikel, parenteral: 750 mg bis unter 900 mg
6-005.d5: Paclitaxel, als an Albumin gebundene Nanopartikel, parenteral: 900 mg bis unter 1.050 mg
6-005.d6: Paclitaxel, als an Albumin gebundene Nanopartikel, parenteral: 1.050 mg bis unter 1.200 mg
6-005.d7: Paclitaxel, als an Albumin gebundene Nanopartikel, parenteral: 1.200 mg bis unter 1.350 mg
6-005.d8: Paclitaxel, als an Albumin gebundene Nanopartikel, parenteral: 1.350 mg bis unter 1.500 mg
6-005.d9: Paclitaxel, als an Albumin gebundene Nanopartikel, parenteral: 1.500 mg bis unter 1.650 mg
6-005.da: Paclitaxel, als an Albumin gebundene Nanopartikel, parenteral: 1.650 mg bis unter 1.800 mg

6-005.db: Paclitaxel, als an Albumin gebundene Nanopartikel, parenteral: 1.800 mg bis unter 1.950 mg

6-005.dc: Paclitaxel, als an Albumin gebundene Nanopartikel, parenteral: 1.950 mg bis unter 2.100 mg

6-005.dd: Paclitaxel, als an Albumin gebundene Nanopartikel, parenteral: 2.100 mg bis unter 2.250 mg

6-005.de: Paclitaxel, als an Albumin gebundene Nanopartikel, parenteral: 2.250 mg bis unter 2.400 mg

6-005.df: Paclitaxel, als an Albumin gebundene Nanopartikel, parenteral: 2.400 mg bis unter 2.550 mg

6-005.dg: Paclitaxel, als an Albumin gebundene Nanopartikel, parenteral: 2.550 mg bis unter 2.700 mg

6-005.dh: Paclitaxel, als an Albumin gebundene Nanopartikel, parenteral: 2.700 mg bis unter 2.850 mg

6-005.dj: Paclitaxel, als an Albumin gebundene Nanopartikel, parenteral: 2.850 mg bis unter 3.000 mg

6-005.dk: Paclitaxel, als an Albumin gebundene Nanopartikel, parenteral: 3.000 mg oder mehr

OPS 2021 für eine ggf. im Rahmen einer Radiochemotherapie durchgeführte Bestrahlung:

Die Hochvoltstrahlentherapie mittels Telekobaltgerät wird mit den OPS 8-522.0 bis 8-255.2 verschlüsselt. Die Hochvoltstrahlentherapie mittels Linearbeschleuniger wird auf mit den OPS 8-522.30 bis 8-522.d1 sowie 8-522.x und 8-522.y verschlüsselt, wobei eine 0 an der sechsten Stelle „ohne bildgebungsgestützte Einstellung“ verschlüsselt, während eine 1 an der sechsten Stelle „mit bildgebungsgestützter Einstellung“ kodiert. Eine extrazerebrale fraktionierte stereotaktische Bestrahlung wird mit dem OPS 8-523.11 verschlüsselt.

Aus den einschlägigen Leitlinien zur Behandlung des Pankreaskarzinoms gehen keine detaillierten Empfehlungen hervor, welches Vorgehen bei der Bestrahlung im Detail zum Einsatz kommt. Aus einer Meta-Analyse, die sich mit der Rolle der Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom beschäftigt, geht hervor, dass bei der Bestrahlung in den verschiedenen Studien eine Strahlendosis von 40 Gy bis 54 Gy, in den beiden eingeschlossenen Studien, in denen eine Stereotaktische Bestrahlung erfolgte, Dosen von 25 Gy oder 33 Gy appliziert wurden {Chang 2018}.

b) Stellen Sie in einem zweiten Schritt dar, ob und wie sich die angefragte Methode von den unter a) beschriebenen Verfahren in ihrem Wirkprinzip unterscheidet. Hierbei können mitunter der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der angefragten Methode, eine veränderte Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten oder andere Eigenschaften und Funktionsweisen des unter Nummer 3 beschriebenen Medizinprodukts relevant sein.

Zunächst stellen wir kompakt die Wirkprinzipien der ggf. verwendeten Chemotherapeutika dar. Wir orientieren uns dabei an der Darstellung der Krebsgesellschaft auf www.krebsgesellschaft.de, sowie an www.flexikon.doccheck.com, abgerufen am 28.7.2021

Gemcitabin: Gemcitabin ist ein Zytostatikum, dessen Wirkung darauf beruht, dass statt des menschlichen Nukleosids Cytidin die Wirkform des Gemcitabin, das Gemcitabintriphosphat, in die DNA eingebaut wird. Hauptindikation sind Pankreaskarzinome, der Wirkstoff wird aber auch bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Harnblasen-, Mamma- und Ovarialkarzinomen eingesetzt.

nab-Paclitaxel steht für Nanopartikel Albumin-gebundenes Paclitaxel. Der Wirkstoff ist also Paclitaxel, das zu der Wirkstoffgruppe der Taxane gehört. Diese Stoffe blockieren ein Stadium der Zellteilung, in dem das interne Zytoskelett der Zelle, für den Prozess der Zellteilung abgebaut wird. Bleibt diese stabilisierende Struktur jedoch intakt, kann die Zellteilung nicht stattfinden und die Zellen sterben. Die Wirkung von Paclitaxel ist nicht spezifisch für Tumorzellen, sondern kann auch andere Zellen, zum Beispiel gesunde Blut- oder Nervenzellen, beschädigen und dadurch Nebenwirkungen verursachen.

FOLFIRINOX

Folinsäure: In dem FOLFIRINOX-Chemotherapieschema verstärkt Folinsäure die Wirkung von 5-Fluorouracil bei der Hemmung der Thymidylat-Synthase.

5-Fluorouracil: Bei 5-Fluorouracil handelt es sich um ein Pyrimidinanalogon, das aufgrund struktureller Ähnlichkeit mit Uracil in die RNA eingebaut wird. Darüber hinaus hemmt es ein Schlüsselenzym zur Herstellung eines DNA-Bausteins, die Thymidylat-Synthase, was insbesondere bei Zellen mit hoher Replikationsrate zur Hemmung des Zellwachstums führt.

Irinotecan: Irinotecan hemmt ein Enzym, die sogenannte Topoisomerase I, die am Kopieren von Zell-DNA beteiligt ist, die für die Bildung neuer Zellen benötigt wird, da sie die Superspiralisierung der DNA-Stränge entspannt. Durch die Hemmung des Enzyms kommt es zu DNA-Strangbrüchen und werden die Krebszellen daran gehindert, sich zu vermehren, und sterben schließlich ab.

Oxaliplatin: Die im Körper entstehenden Metabolite des Oxaliplatin reagieren mit der zellulären DNA und bilden Quervernetzungen zwischen den DNA-Strängen, was schließlich zum Zelltod führt.

Gemeinsam ist den **Chemotherapeutika**, dass Sie die Replikation von Zellen stören, indem sie entweder ein Teilungsstadium der Zellteilung arretieren (Paclitaxel) oder sie die DNA der Zellen schädigen, bzw. deren Synthese hemmen. Gemeinsam ist den chemotherapeutischen Vorgehensweisen, dass die Substanzen systemisch appliziert werden, somit werden nicht nur die sich überwiegend schneller teilenden Tumorzellen geschädigt, sondern auch die Teilung anderer Zellen im Körper des Patienten gestört, was insbesondere auch hämatologische Nebenwirkungen nach sich zieht.

Bei der Methode, die Gegenstand dieser Informationsübermittlung ist, wird eine Strahlungsquelle endoskopisch transgastral unter Ultraschallsteuerung lokal in den Tumor appliziert. Zellen werden am Ort der Applikation, also primär im Tumor geschädigt. Da die maximale Reichweite der Strahlung der ³²P-markierten Mikropartikel bei 8,2 mm liegt, können Schäden von außerhalb des Tumors gelegenen entfernteren Strukturen ausgeschlossen werden. Dementsprechend ist das Nebenwirkungsprofil bei der Behandlung mit der gegenständlichen Methode zusätzlich zu einer systemischen Standard-Chemotherapie weit überwiegend durch die Nebenwirkungen der Chemotherapie geprägt, wie aus der PanCO-Studie hervorgeht, in der 609 unerwünschte Ereignisse (UEs) möglicherweise oder wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Chemotherapie standen, im Vergleich zu 41 UEs, die auf ³²P-markierten Mikropartikel oder das Implantationsverfahren zurückzuführen waren {Ross 2020}.

Bestrahlungstherapien wirken auf Tumorgewebe, indem die energiereichen, ionisierenden Strahlen die Zellen im menschlichen Körper und insbesondere die Erbsubstanz im Zellkern schädigen und auf diese Weise die Fähigkeit zur Teilung der Zellen unterbinden. Besonders empfindlich für die Wirkung von Strahlentherapie ist die Erbsubstanz, also die DNA von Zellen, die sich häufig teilen und somit schnell vermehren, wozu in der Regel Tumorzellen gehören. Obendrein können sich die meisten Tumorzellen schlechter als gesundes Gewebe von den Folgen der Bestrahlung erholen (www.krebsinformationsdienst.de). Dennoch kann gesundes Gewebe, das nicht vom Tumor betroffen ist, Schaden nehmen.

Bei der gegenständlichen Methode wird die Strahlungsquelle transgastral endoskopisch direkt in den Tumor injiziert. Bei einer maximalen Reichweite von 8,1 mm wird das Risiko der Schädigung von umliegendem Gewebe minimiert. Bei der externen Bestrahlung kommt es insbesondere zu Rötungen und Schädigungen der Haut, deren Heilung im Laufe der Therapie durch die begleitende Chemotherapie erschwert wird.

Während die externe Bestrahlung fraktioniert erfolgen muss und je nach Bestrahlungstechnologie zwischen 12 und >25 Fraktionen notwendig sind, die üblicherweise werktäglich verabreicht werden, erfolgt die endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation der ³²P-markierten Mikropartikel, suspendiert in einer Trägerlösung, unter Ultraschall-Steuerung als einmalige Intervention.

4.3 Angabe zu Anwendungsgebieten, in denen das Wirkprinzip der angefragten Methode bereits angewendet wird

a) Benennen und beschreiben Sie in einem ersten Schritt, ob und falls ja bei welchen Patientengruppen das unter Nummer 2.2 genannte medizinische Verfahren der angefragten Methode bereits angewendet wird. Stellen Sie zudem den theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz des medizinischen Verfahrens bei der hier genannten Patientengruppe (bisheriges Anwendungsgebiet) dar. Benennen Sie die wesentliche Datengrundlage für die Anwendung des medizinischen Verfahrens der angefragten Methode bei den hier benannten Patientengruppen. Berücksichtigen Sie dabei insbesondere Informationen aus Leitlinien oder systematischen Übersichtsarbeiten.

Die angefragte Methode wird zur Behandlung von Patienten mit nicht-resektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren unter 7 cm Durchmesser bzw. unter 110 cm³ Volumen in Kombination mit systemischer Chemotherapie angewendet.

Das Wirkprinzip der angefragten Methode, die Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln (BrachySil), appliziert unter Ultraschall oder computertomographischer Steuerung über einen anderen Zugangsweg (perkutane Applikation) in Lokalanästhesie in einer anderen Indikation (nicht-resektable Lebertumore) wurden in einer 2005 registrierten [NCT00247260] und 2007 publizierten, unverblindeten, einarmigen Studie {Goh 2007} im Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit an acht zwischen 2004 und 2005 eingeschlossenen Patienten in einem Hospital in Singapur, gesponsert von pSiMedica Ltd. (einem Vorläufer-Unternehmen von OncoSil Medical Ltd.) untersucht. Aus dieser initialen klinischen Studie hat sich jedoch keine fortgesetzte klinische Evaluation oder ein kommerzieller Einsatz ergeben.

Das Wirkprinzip der angefragten Methode, die endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln, suspendiert in einer Trägerlösung, unter Ultraschall-Steuerung in Kombination mit systemischer Chemotherapie in Form von FOLFIRINOX oder Gemcitabin + nab-Paclitaxel wurde auch in der Behandlung bei sechs Patienten mit in Lunge und Leber metastasierten, lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom von einem australischen Krankenhaus angewendet, worüber jüngst in zwei Abstracts {Naidu 2021b, Naidu 2021c} berichtet wurde.

b) Stellen Sie in einem zweiten Schritt dar, worin der Unterschied zwischen der unter 2.3 beschriebenen Patientengruppe und den unter a) beschriebenen Patientengruppen (beispielsweise im Hinblick auf Krankheit, Krankheitsstadium, Alter, Geschlecht, erwartete oder bezweckte Auswirkung des angewendeten medizinischen Verfahrens) besteht. Falls Sie unter a) keine Patientengruppe benannt haben, kann ein Eintrag hier entfallen.

Die Unterschiede bestehen darin, daß die Behandlungsverfahren endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln, suspendiert in einer Trägerlösung, unter Ultraschall-Steuerung nun unter Nutzung eines anderen Zugangsweges in einer anderen soliden Tumorentität angewendet wird:

- Anwendung nun bei Patienten, die an nicht-resektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren und nicht an nicht-resektablen, lokal fortgeschrittenen Lebertumoren erkrankt sind.
- Anwendung nun bei Patienten, die an nicht-resektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren und nicht an metastasierten, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren erkrankt sind.
- Anwendung nun mittels des endoskopischen Zugangsweges zwecks endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation, suspendiert in einer Trägerlösung, unter Ultraschall-Steuerung anstelle der perkutan-intratumorale Injektions-Implantation, suspendiert in einer Trägerlösung, unter Ultraschall-Steuerung.

5. Zusammenfassende Darstellung der Vorteile der Methode im Vergleich zu bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode.

Beschreiben Sie nachstehend möglichst kurz und präzise, welche Vorteile die Methode im Vergleich zu bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode bietet.

Diese/r postulierte/n Vorteil/e kann/können sich ggü. der in Nummer 4.2 genannten angemessenen Vergleichsintervention(en) etwa durch folgende Eigenschaften ergeben:

- Verbesserung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, zur Morbidität und/oder zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- weniger invasiv oder weniger Nebenwirkungen
- Anwendung bei bestimmten Patienten, bei denen bereits verfügbare Verfahren nicht erfolgreich anwendbar sind

Sofern die postulierten Vorteile sich zwischen einzelnen Teilindikationen unterscheiden, stellen Sie die jeweiligen Vorteile bitte separat je Teilindikation dar.

Vom Einsatz der endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln, suspendiert in einer Trägerlösung, unter Ultraschall-Steuerung in Kombination mit der Standard-Chemotherapie verspricht man sich eine Verbesserung der patienten-relevanten Effektivität der Behandlung von Patienten, die unter nicht-resektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren, einer soliden Tumorentität mit besonders ungünstiger Prognose, leiden.

So hofft man, das Gesamtüberleben dadurch zu verbessern,

- dass die chirurgische Resektabilität dank der Verkleinerung des Tumors möglich wird. Laut Leitlinie der DGHO sollte die Resektabilität des Tumors als wichtiges Behandlungsziel bei Patienten mit nicht-resektablem LAPC angestrebt werden {Oettle 2018}. Die Resektabilität eines Pankreastumors wird letztlich als einzige Chance auf eine kurative Therapie betrachtet {Barcellini 2020, Kunzmann 2021}. Aus diesem Grund wurde in der randomisierten Studie von Kunzmann und Kollegen die Resektabilität des Tumors als primärer Endpunkt untersucht.
- dass eine lokale Tumorkontrolle infolge eines Stillstands des Tumorwachstums oder eine Verkleinerung bzw. eine komplette Destruktion des Tumors erreicht wird. Dies kann anhand der RECIST-(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)-Kriterien evaluiert werden.

Patientenrelevante Vorteile werden auch bezüglich der Schmerzkontrolle erwartet, die mittels einer numerischen Schmerzskala erhoben werden kann.

Außerdem verspricht man sich patientenrelevante Vorteile bezüglich einer weniger ausgeprägten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität während der begleitenden kontinuierlichen Chemotherapie.

Darüber hinaus besteht die begründete Erwartung von nicht relevant erhöhter Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen und damit akzeptabler Verträglichkeit unter der Therapie.

6. Erfahrungen bei der Anwendung des Medizinprodukts

Beschreiben Sie nachstehend, welche Erfahrungen Sie in der bisherigen Anwendung des in Abschnitt I Nummer 3 genannten Medizinprodukts gesammelt haben.

a) Welche Aspekte müssen bei der Handhabung beachtet werden? Haben sich bei der Anwendung besondere Vorteile oder Probleme ergeben? Gibt es bei der Anwendung des Produkts aus Ihrer Sicht spezifische Risiken für Patientinnen und Patienten?

b) Welche Anforderungen für die Anwendung können Sie nach diesen Erfahrungen empfehlen (u. a. die Qualifikation der Ärztinnen und Ärzte und des weiteren medizinischen Personals, spezielles Training (auch des Behandlungsteams), Überwachungsbedarf der Patientinnen oder Patienten, spezielle (Notfall-)Maßnahmen, erforderliche apparativ-technische Rahmenbedingungen)? Bitte begründen Sie die Anforderungen soweit möglich (optionale Angabe)

Das OncoSil™-System darf nur in Behandlungseinrichtungen eingesetzt werden, welche über eine Umgangsgenehmigung für das Isotop Phosphor-32 (³²P) verfügen. Die OncoSil™-Suspension soll dabei in einer nuklearmedizinischen Abteilung oder lizenzierten Radiopharmazie vorbereitet werden. Da die Vorbereitung und nachfolgende Implantation des OncoSil™-Systems ein multidisziplinäres Team erfordern, müssen die folgenden Personenkreise eventuell am medizinischen OncoSil™-Schulungsprogramm teilnehmen: Nuklearmedizinisches Personal (ärztliches, physikalisches, technisches, radiopharmazeutisches Fachpersonal); Strahlenschutzbeauftragte; medizinische, chirurgische und Radio-Onkologen; Interventionsradiologen; Gastrointestinale Endoskopiker; verfahrensbegleitendes Personal (Krankenpflegepersonal, Anästhesisten).

7. Als Volltexte beigefügte Literatur

Führen Sie nachfolgend sämtliche von Ihnen in Abschnitt II zitierten Quellen in alphabetischer Reihenfolge des Nachnamens des Erstautors auf Grundlage einer gängigen wissenschaftlichen Formatierung (zum Beispiel Vancouver Style) auf.

Diese Quellen sind als Volltexte beizufügen.

Allerdice, S., Wilson, N., Turner, D., McCloud, P., Kenny, D., Cowley, A., & Taylor, C. (2020). Naïve Indirect Treatment Comparison of PanCO, a Pilot Study of OncoSil P-32 Microparticles Combined with Gemcitabine + Nab-Paclitaxel or FOLFIRINOX Chemotherapy, Versus Standard-of-Care Treatment in Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer. ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer (1-4 July 2020). {Allerdice 2020}

Balaban, E. P., Mangu, P. B., Khorana, A. A., Shah, M. A., Mukherjee, S., Crane, C. H., . . . Yee, N. S. (2016). Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol, 34(22), 2654-2668. doi:10.1200/jco.2016.67.5561. {Balaban 2016}

- Barcellini, A., Peloso, A., Pugliese, L., Vitolo, V., & Cobiainchi, L. (2020). Locally Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Challenges and Progress. *Onco Targets Ther*, 13, 12705-12720. doi:10.2147/ott.S220971. {Barcellini 2020}
- Belyaev, O., & Uhl, W. (2019). Pankreaskarzinom – Pathologie, Ätiologie und diagnostisches Vorgehen. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date*, 13(06), 495-508. doi:10.1055/a-0953-2938. {Belyaev 2019}
- Carrato, A., Falcone, A., Ducreux, M., Valle, J. W., Parnaby, A., Djazouli, K., . . . Parthenaki, I. (2015). A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. *J Gastrointest Cancer*, 46(3), 201-211. doi:10.1007/s12029-015-9724-1. {Carrato 2015}
- Chang, J. S., Chiu, Y. F., Yu, J. C., Chen, L. T., & Ch'ang, H. J. (2018). The Role of Consolidation Chemoradiotherapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer Receiving Chemotherapy: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Res Treat*, 50(2), 562-574. doi:10.4143/crt.2017.105. {Chang 2018}
- Chin, V., Nagrial, A., Sjoquist, K., O'Connor, C. A., Chantrill, L., Biankin, A. V., . . . Yip, D. (2018). Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD011044. doi:10.1002/14651858.CD011044.pub2. {Chin 2018}
- Croagh, D., Harris, M., Aghmesheh, M., Williams, D. B., Ross, P. J., Bradney, M., Simpson, J. (2018). PanCO: An open label, single arm pilot study of OncoSil™, administered to study participants with unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma, given in combination with FOLFIRINOX or gemcitabine+nab-paclitaxel chemotherapies. Abstract presented at Digestive Disease Week, 2-5 June 2018. *Gastrointest Endosc* 87(6S):AB437, 2018. {Croagh 2018a}
- Croagh, D., Harris, M., Aghmesheh, M., Williams, D. B., Ross, P. J., Bradney, M., Simpson, J. (2018). PanCO: An open label, single arm pilot study of OncoSil™, administered to study participants with unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma, given in combination with FOLFIRINOX or gemcitabine+nab-paclitaxel chemotherapies. Poster presented at Digestive Disease Week, 2-5 June 2018. *Gastrointest Endosc* 87(6S):AB437, 2018. {Croagh 2018b}
- Croagh, D., Williams, D., Kwan, V., Nguyen, N., Phillips, N., Godfrey, E., . . . Ross, P. (2018). PanCO: An Open-Label, Single-Arm Pilot Study of Oncosil™ in Patients with Unresectable Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma in Combination with FOLFIRINOX or Gemcitabine+Nab-Paclitaxel Chemotherapies. Abstract OP124 presented at 26th United European Gastroenterology (UEG) Week, 22-24 October 2018. *United European Gastroenterol J* 6(8 Suppl.):A49, 2018 {Croagh 2018c}
- Croagh, D., Williams, D., Kwan, V., Nguyen, N., Phillips, N., Godfrey, E., . . . Ross, P. (2018). PanCO: An Open-Label, Single-Arm Pilot Study of Oncosil™ in Patients with Unresectable Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma in Combination with FOLFIRINOX or Gemcitabine+Nab-Paclitaxel Chemotherapies. Presentation OP124 presented at 26th United European Gastroenterology (UEG) Week, 22-24 October 2018. {Croagh 2018d}
- Ducreux, M., Cuhna, A. S., Caramella, C., Hollebecque, A., Burtin, P., Goéré, D., . . . Arnold, D. (2015). Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 26 Suppl 5, v56-68. doi:10.1093/annonc/mdv295. {Ducreux 2015}
- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V. (GEKID) und Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut. (2019) Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Stand 17. Dezember 2019. Teilweise aktualisiert nach Abruf neuerer Daten von www.krebsdaten.de am 11. Mai 2021.
- Goh, A. S.-W., Chung A. Y.-F., Lo R. H.-G., Lau T.-N., Yu S. W.-K., Chng M., . . . Chow, P K.-H. (2007). A novel approach to brachytherapy in hepatocellular carcinoma using a phosphorous32 (32P) brachytherapy delivery device - a first-in-man study. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 67(3), 786-792. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.09.011. {Goh 2007}
- Harris, M., Croagh, D., Aghmesheh, M., Nagrial, A., Nguyen, N., Wasan, H., . . . Ross, P. (2018). PanCO: An open-label, single-arm pilot study of OncoSil™ in patients with unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma in combination with FOLFIRINOX or gemcitabine+nab-paclitaxel

chemotherapies. Abstract presented at 20th European Society for Medical Oncology (ESMO) World Congress on Gastrointestinal Cancer (WCGIC), 20-23 June 2018. *Ann Oncol* 29 (Suppl. 5):v39, 2018. {Harris 2018a}

Harris, M., Croagh, D., Aghmesheh, M., Nagrial, A., Nguyen, N., Wasan, H., . . . Ross, P. (2018). PanCO: An open-label, single-arm pilot study of OncoSil™ in patients with unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma in combination with FOLFIRINOX or gemcitabine+nab-paclitaxel chemotherapies. Poster P-141 presented at 20th European Society for Medical Oncology (ESMO) World Congress on Gastrointestinal Cancer (WCGIC), 20-23 June 2018. *Ann Oncol* 29 (Suppl. 5):v39, 2018. {Harris 2018b}

Hegewisch-Becker, S., Aldaoud, A., Wolf, T., Krammer-Steiner, B., Linde, H., Scheiner-Sparna, R., . . . Marschner, N. (2019). Results from the prospective German TPK clinical cohort study: Treatment algorithms and survival of 1,174 patients with locally advanced, inoperable, or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Cancer*, 144(5), 981-990. doi:10.1002/ijc.31751. {Hegewisch-Becker 2019}

Kunzmann, V., Siveke, J. T., Algül, H., Goekkurt, E., Siegler, G., Martens, U., . . . Heinemann, V. (2021). Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (NEOLAP-AIO-PAK-0113): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 6(2), 128-138. doi:10.1016/s2468-1253(20)30330-7. {Kunzmann 2021}

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich-Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)): S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 2.01 (Konsultationsfassung), 2021, AWMF Registernummer: 032-010OL. {AWMF 2021}

Naidu, J., Bartholomeusz, D., Zobel, J., Safaeian, R., Hsieh, W., Crouch, B., . . . Nguyen, N. Q. (2021). Combined chemotherapy and endoscopic ultrasound-guided intratumoral 32P implantation for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: a pilot study. *Endoscopy*. doi:10.1055/a-1353-0941. {Naidu 2021a}

Naidu J, Singhal N, Yong C et al. Combined chemotherapy and endoscopic ultrasound guided intratumoural 32P (OncoSil™) implantation for metastatic pancreatic cancer. *Internal Medicine Journal* 2021; 51 (Suppl. 3): Abstract 098, pages 35–36. Presented at the 51st Annual Scientific Meeting of the Australian and New Zealand Society of Nuclear Medicine (ANZSNM), 21-23 May 2021. {Naidu 2021b}

Naidu J, Singhal N, Yong C et al. Combined chemotherapy and endoscopic ultrasound guided intratumoural 32P (OncoSil™) implantation for metastatic pancreatic cancer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2021; 36 (Suppl. 2): Abstract OPP-0057, pages 68-69. Presented at the Asian Pacific Digestive Disease Week (APDW) virtual meeting, 19-22 August 2021. {Naidu 2021c}

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). (2018). NICE Guideline NG85: Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management. {NICE 2018}

Oettle, H., Bauernhofer, T., Borner, M., Faber, G., Fietkau, R., Heinemann, V., & al., E. (2018). Pankreaskarzinom. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG). Retrieved from https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pankreaskarzinom/@_@guideline/html/index.html. {Oettle 2018}

OncoSil. (2020). OncoSil™-System Gebrauchsanweisung (Instruction for Use). 17-26 (pdf 19-14). {OncoSil 2020}

Ross, P. J., Bradney, M., Simpson, J. (2017). PanCO: design of an open-label, single-arm pilot study of OncoSil™ in subjects with unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma, given in combination with standard chemotherapy. Poster presented at 19th European Society for Medical Oncology (ESMO) World Congress on Gastrointestinal Cancer (WCGIC) 28 June – 1 July 2017. *Ann Oncol* 28 (Suppl. 3):iii81, 2017. {Ross 2017}

Ross, P., Croagh, D., Aghmesheh, M., Nagrial, A., Nguyen, N., Nikfarjam, M., . . . Harris, M. (2019) PanCO: An open-label, single-arm pilot study of phosphorus-32 (P-32; Oncosil) microparticles in patients with unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma (LAPC) in combination with FOLFIRINOX or gemcitabine + nab-paclitaxel (GNP) chemotherapies. Abstract presented at 55th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), 31 May - 4 June 2019. *J Clin Oncol* 2019. 37; 15 (Suppl.):4125-4125 {Ross 2019a}

Ross, P., Croagh, D., Aghmesheh, M., Nagrial, A., Nguyen, N., Nikfarjam, M., . . . Harris, M. (2019) PanCO: An open-label, single-arm pilot study of phosphorus-32 (P-32; Oncosil) microparticles in patients with unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma (LAPC) in combination with FOLFIRINOX or gemcitabine + nab-paclitaxel (GNP) chemotherapies. Poster 4125 presented at 55th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), 31 May - 4 June 2019. *J Clin Oncol* 2019. 37; 15 (Suppl.):4125-4125 {Ross 2019b}

Ross, P., Phillips, N., Win, Z., Wadsworth, C., Ajithkumar, T., Aloj, L., . . . Wasan, H. (2019). PanCO: An open-label, single-arm pilot study of phosphorus-32 microparticles in unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma with FOLFIRINOX or gemcitabine + nab-paclitaxel chemotherapies. Abstract presented at National Cancer Research Institute (NCRI) Cancer Conference, 3-5 November 2019. {Ross 2019c}

Ross, P., Hendlitz, A., Ajithkumar, T., Iwuji, C., Harris, M., Croagh, D., Wasan, S. (2020). PanCO: Updated Results of an Open-Label, Single-Arm Pilot Study of OncoSil P-32 Microparticles in Unresectable Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma (LAPC) with Gemcitabine + Nab-Paclitaxel or FOLFIRINOX Chemotherapy. Poster presented at 22nd European Society for Medical Oncology (ESMO) World Congress on Gastrointestinal Cancer (WCGIC), virtual meeting. 1-4 July 2020. *Ann Oncol* 31 (Suppl. 3):S232,O-1, 2020. {Ross 2020}

Wang, Y., Chiang, C.-J., & Lee, W.-C. (2019). Age-standardized expected years of life lost: quantification of cancer severity. *BMC Public Health*, 19(1), 486. doi:10.1186/s12889-019-6843-9. {Wang 2019}

Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V

Abschnitt III A Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (vom Hersteller auszufüllen)

Wird hinsichtlich einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse beruht, erstmalig eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes gestellt, ist das anfragende Krankenhaus gemäß § 137h SGB V verpflichtet, dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zugleich Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu dieser Methode, insbesondere Daten zum klinischen Nutzen und vollständige Daten zu durchgeführten klinischen Studien mit dem Medizinprodukt, sowie zu der Anwendung des Medizinprodukts zu übermitteln. Die Übermittlung der Unterlagen erfolgt im Einvernehmen mit dem Hersteller derjenigen Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse, die in dem Krankenhaus bei der Methode zur Anwendung kommen sollen.

Dieser Abschnitt III A des Formulars zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gemäß § 137h Absatz 1 SGB V dient der Erfassung der für den G-BA relevanten Angaben und Informationen zur Anwendung des Medizinprodukts, die dem Hersteller des Produkts, nicht jedoch dem anfragenden Krankenhaus bekannt sind.

Die Angaben in diesem Abschnitt sollen von Ihnen als **Hersteller** desjenigen Medizinprodukts, das bei der jeweiligen Methode im Krankenhaus zur Anwendung kommen soll, gemacht werden. Sofern dem Krankenhaus vom Hersteller im Rahmen der Einvernehmensherstellung der ausgefüllte und unterzeichnete Abschnitt III A nebst zugehörigen Anlagen zur Verfügung gestellt wurde, leitet das Krankenhaus die Unterlagen im Rahmen der Informationsübermittlung an den G-BA weiter. Alternativ können Sie die Unterlagen auch unmittelbar an den G-BA (ohne Weitergabe an das Krankenhaus) übersenden. Stellen Sie den Abschnitt III A auch in elektronischer Form zur Verfügung.

Die vollständigen Angaben in diesem Abschnitt sind für den G-BA relevant, um zu prüfen, ob die Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V erfüllt sind und um vollumfängliche Informationen zur Bewertung nach § 137h SGB V der angefragten Methode vorliegen zu haben. Die Angaben des Abschnitts III A werden auf der Internetseite des G-BA im Rahmen des Verfahrens zur Einholung weiterer Informationen gemäß § 137h Absatz 1 Satz 3 SGB V veröffentlicht. Daher sind die im Formular eingearbeiteten Angaben so zu machen, dass sie **keine Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse umfassen**. Von einer Veröffentlichung ausgenommen sind die Angaben in Nummer 5 (Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse) sowie die übermittelten Anlagen.

Wie wird mit vertraulichen und hoch vertraulichen Unterlagen umgegangen?

Nehmen Sie bitte keine vertraulichen Informationen in das Formular auf.

Ansonsten gilt, dass Unterlagen, die dem G-BA zusammen mit dem ausgefüllten Abschnitt III A zugehen, dem Verwaltungsgeheimnis unterliegen. Das heißt, sie werden grundsätzlich vertraulich behandelt (§ 27 der Geschäftsordnung des G-BA [GO]).

Einem gegenüber dem allgemeinen Grundsatz der Vertraulichkeit verstärkten Schutz unterliegen sogenannte „hoch vertrauliche Informationen“, also solche, die von Ihnen gesondert als Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse gekennzeichnet wurden. Stellen Sie sicher, dass Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse, die in Ihren eingereichten Unterlagen enthalten sind, eindeutig als solche identifiziert werden können. Behalten Sie bei Ihren Angaben stets im Blick, dass entsprechend gekennzeichnete Informationen aufgrund der Anforderungen an die Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Entscheidungen des G-BA ebenso wie unveröffentlichte Studien möglicherweise nicht in die Nutzenbewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V einbezogen werden können (Näheres dazu finden Sie im 2. Kapitel § 19 VerfO).

Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, können Sie auch unmittelbar an den G-BA (ohne Weitergabe an das Krankenhaus) übermitteln.

Der Umgang mit hoch vertraulichen Informationen ist in der Vertraulichkeitsschutzordnung des G-BA (Anlage II der GO) geregelt. Insbesondere dürfen gemäß § 2 Satz 2 der Vertraulichkeitsschutzordnung hoch vertrauliche Informationen unter besonderen Sicherungsvorkehrungen nur Personen bekannt gegeben oder zugänglich gemacht werden, die hierzu berechtigt sind und die diese aufgrund ihrer Zuständigkeit und Aufgabe kennen müssen.

*Daher sind die im Formular eingearbeiteten Angaben so zu machen, dass sie **keine Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten.***

1.	Angaben zum Hersteller und zum Medizinprodukt
1.1	Name des Herstellers
	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
1.2	Anschrift
	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
1.3	Name des Medizinprodukts
	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
1.4	Informationen zum Inverkehrbringen
	<i>Fügen Sie den Scan oder die Kopie des aktuellen Nachweises der Erfüllung der Voraussetzungen für das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme mit ersichtlicher Gültigkeitsdauer und ausstellender benannter Stelle bei. Übermitteln Sie außerdem, falls vorhanden, weitere Dokumente, die die Funktionsweise des Medizinprodukts illustrieren.</i>
	<i>Sofern Sie eine Übergangsregelung (z. B. nach Artikel 120 der Verordnung (EU) 2017/745) beanspruchen, welche Sie von einem Nachweis gemäß der Verordnung (EU) 2017/745 befreit, geben Sie bitte ergänzend die konkrete Übergangsregelung an und begründen Sie deren Einschlägigkeit für Ihr Produkt. Die Angaben sind dann entsprechend für die nach Maßgabe der einschlägigen Übergangsregelung ausgestellten Nachweise auszufüllen. Geben Sie bitte ergänzend eine Einschätzung, in welche Risikoklasse Ihr Medizinprodukt nach Artikel 51 in Verbindung mit Anhang VIII der Verordnung (EU) 2017/745 einzuordnen ist, und begründen Sie diese. Sobald Ihnen für Ihr Produkt ein Nachweis über die Erfüllung der Voraussetzungen für das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme gemäß der Verordnung (EU) 2017/745 vorliegt, reichen Sie bitte den Scan oder die Kopie dieses Nachweises ein.</i>
	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
	a) Gültigkeitsdauer
	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
	b) Benannte Stelle
	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
	c) Zweckbestimmung
	<i>Gemäß Artikel 2 Nummer 12 der Verordnung (EU) 2017/745 bezeichnet die Zweckbestimmung die Verwendung, für die ein Produkt entsprechend den Angaben des Herstellers auf der Kennzeichnung, in der Gebrauchsanweisung oder dem Werbe- oder Verkaufsmaterial bzw. den Werbe- oder Verkaufsaufgaben und seinen Angaben bei der klinischen Bewertung bestimmt ist.</i>
	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
1.5	Zulassungsstatus international
	<i>Herstellerseitige Darstellung des internationalen Zulassungsstatus inklusive der zugelassenen Zweckbestimmung/Anwendungsgebiete mit Nachweis (ggf. unter Angabe der Ablehnungsgründe bei Versagen oder Entziehung der Zulassung).</i>
	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
2.	Ansprechpartnerin / Ansprechpartner
2.1	Name
	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

2.2	Anschrift
Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	
2.3	E-Mail
Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	
2.4	Telefon- und Telefaxnummer
Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	

3. Angaben zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen und zur Vigilanz	
<i>Bitte übermitteln Sie den aktuellen Sicherheitsbericht nach Artikel 86 der Verordnung (EU) 2017/745 sowie weitere klinische Daten, die im Rahmen der Überwachung nach dem Inverkehrbringen gemäß Artikel 83 der Verordnung (EU) 2017/745 oder aus klinischen Prüfungen nach dem Inverkehrbringen gewonnen wurden, zum in Nummer 1 genannten Medizinprodukt.</i>	
<i>Bitte listen Sie nachstehend die Vorkommnisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie ggf. die Maßnahmen, die im Zusammenhang mit einem Vorkommnis oder einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (gemäß der Begriffsbestimmungen entsprechend Artikel 2 der Verordnung (EU) 2017/745) eingeleitet wurden sowie präventiv ergriffene Maßnahmen zum unter Nummer 1 genannten Medizinprodukt auf. Hierbei sind auch Veröffentlichungen auf der Internetseite des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu berücksichtigen.</i>	
Vorkommnis (inklusive Bewertung [z. B. Anwender- oder Produktionsfehler]) / unerwünschtes Ereignis, Grund für präventive Maßnahme	Art der ergriffenen Maßnahme (einschließlich Einordnung korrektiv/präventiv)
Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

4. Angaben zur klinischen Bewertung	
<i>Fügen Sie die vollständigen klinischen Daten (klinische Prüfungen inklusive Updates zur klinischen Nachbeobachtung, sonstige Studien, sonstige veröffentlichte oder unveröffentlichte Berichte) im Volltext bei.</i>	
4.1	Herstellerseitige Beschreibung der klinischen Daten, die die Eignung des Medizinprodukts für den vorgesehenen Verwendungszweck zeigen (insbesondere Darstellung, ob die klinischen Daten aus einer klinischen Prüfung oder aus sonstigen in der wissenschaftlichen Fachliteratur wiedergegebenen Studien über ein Produkt, dessen Gleichartigkeit mit dem betreffenden Produkt nachgewiesen werden kann [Literaturbewertung], entsprechend Artikel 2 Nummer 48 der Verordnung (EU) 2017/745 stammen)
Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	

4.2 Herstellerseitige Beschreibung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses nach Artikel 61 der Verordnung (EU) 2017/745

Sofern Sie eine Übergangsregelung (z. B. nach Artikel 120 der Verordnung (EU) 2017/745) beanspruchen, welche Sie von klinischen Prüfungen nach Artikel 61 der Verordnung (EU) 2017/745 (z. T.) befreit, geben Sie bitte ergänzend die konkrete Übergangsregelung an und begründen Sie deren Einschlägigkeit für Ihr Produkt. Die Angaben sind dann entsprechend der nach Maßgabe der einschlägigen Übergangsregelung vorgenommenen Beschreibung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses auszufüllen.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

5. Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse

Um sicherzustellen, dass dem G-BA für die Bewertung des Nutzens bzw. Schadens der Methode ein vollständiger Studienpool zur Verfügung steht, und da nicht ausgeschlossen werden kann, dass dem herstellenden Unternehmen selbst nicht alle zur gegenständlichen Methode durchgeführten Studien bekannt sind, ist eine systematische Informationsbeschaffung seitens des herstellenden Unternehmens erforderlich.

Die systematische Informationsbeschaffung umfasst dabei eine Recherche in Bibliografischen Datenbanken (siehe Punkt 5.2) sowie eine Recherche in Studienregistern (siehe Punkt 5.3). Darüber hinaus sind unter Punkt 5.4 auch Studien des Antragstellers darzustellen.

Damit nachvollziehbar ist, wie aktuell die Informationsbeschaffung ist, sind die Zeitpunkte der jeweiligen Recherchen zu dokumentieren

Wichtiger Hinweis für die Recherche im Falle von diagnostischen Verfahren: Wenn es sich bei der Methode um ein diagnostisches Verfahren handelt, welches bereits in Studien zum Nachweis der therapeutischen Konsequenz einer diagnostischen Methode eingesetzt wurde, sind diese Studien hier ebenfalls zu recherchieren. Dies hat den Hintergrund, dass nicht nur Studien zur diagnostischen Güte, sondern auch Studien zu therapeutischen Effekten, die auf dem Einsatz des diagnostischen Verfahrens beruhen, wichtige Ergebnisse zum diagnostisch-therapeutischen Pfad liefern können.

5.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien des angestrebten Gesamtstudienpools zur Bewertung des Nutzens bzw. des Schadens sind zu benennen. Dabei sind mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichsintervention, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer zu machen (s. u.); diese sind zu begründen. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht darzustellen.

5.2 Recherche in bibliographischen Datenbanken

Die Recherche ist mindestens in den Datenbanken MEDLINE (z. B. via PubMed) und Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials (Studien aus Cochrane, keine Reviews) durchzuführen. Zusätzlich kann eine Recherche in weiteren themenspezifischen Datenbanken zweckmäßig sein, etwa, wenn für die Fragestellung typischerweise Publikationen in themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO, usw.) registriert werden.

Die verwendete Recherchestrategie und das Datum der Recherche bzw. ihrer letztmaligen Aktualisierung sind spezifisch für jede Datenbank unter Nennung der Suchbegriffe (MeSH-Begriffe oder andere datenbankspezifische Schlagwörter, Freitext-Begriffe) und deren Verknüpfungen zu dokumentieren. Einschränkungen bei der Recherche (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen) sind zu

beschreiben und zu begründen. Eine etwaige Nichtverwendung von MeSH-Terms oder anderen Schlagwörtern ist ebenfalls zu begründen.

Die vollständigen Recherchestrategien sind in den nachfolgend entsprechend markierten Textfeldern abzubilden. Die resultierenden Gesamttreffer der Recherchen (s. **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**, oberstes Kästchen) sind als Datei beizufügen, die nach Möglichkeit in ein Literaturverwaltungsprogramm importiert werden kann (beispielsweise als ris-Datei).

Für die Darstellung der Auswahl der Publikationen sind die Textfelder in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** auszufüllen. Ausgehend von der Gesamttrefferzahl ist dabei darzulegen, an welcher Stelle im Auswahlprozess und mit welchen Auswahlkriterien Publikationen im weiteren Prozess berücksichtigt oder ausgeschlossen wurden. Die eingeschlossenen Publikationen sind am Ende dieses Abschnittes unter Nummer 6 „Anlagen“ aufzulisten und als Volltexte auf der DVD beizufügen.

Bitte hier die Recherchestrategie einfügen

Beispiel für die Darstellung der Recherchestrategie in Pubmed (NLM)

Schritt	Suchbegriffe	Treffer
#7	Search #3 AND #6	1138
#6	Search #4 OR #5	3248362
#5	Search (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR oncolog*)	2951366
#4	Search "neoplasms"[MeSH Terms]	2500439
#3	Search #1 OR #2	46278
#2	Search (hypertherm* OR diatherm* OR thermother* OR heat therap*)	37619
#1	Search hyperthermia, induced[MeSH Terms]	22875

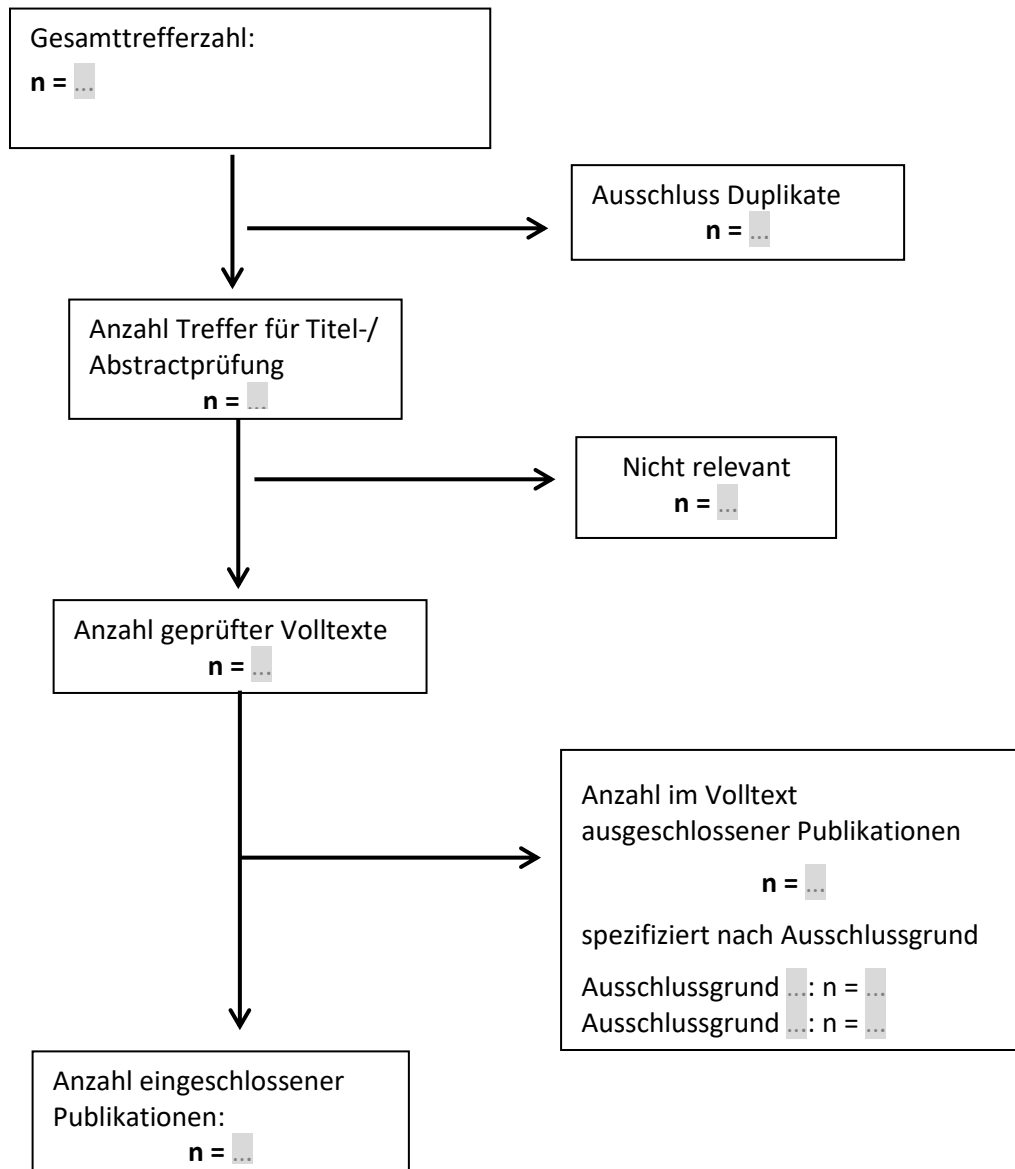


Abbildung 1: Flussdiagramm in Anlehnung an PRISMA¹; abzubilden ist hier der Auswahlprozess für die aus dem Recherche-Schritt 5.2 ermittelten Treffer

¹ Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

5.3 Recherche in Studienregistern

Die Recherche ist mindestens in den Studienregistern *clinicaltrials.gov* sowie über das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)* durchzuführen. Optional kann zusätzlich eine Recherche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner Hersteller) durchgeführt werden.

Die Recherche ist in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Recherchestrategie durchzuführen. Bei der Recherche sind abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien zu erfassen. Eine gemeinsame Recherche nach Studien zu mehreren Fragestellungen ist möglich.

Die verwendete Recherchestrategie ist spezifisch für jedes Register zu dokumentieren unter Nennung der Suchbegriffe und deren Verknüpfungen sowie der jeweils resultierenden Trefferzahlen. Einschränkungen bei der Recherche (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen) sind zu beschreiben und zu begründen. Die Gesamttreffer dieser Recherche sind als Datei beizufügen, die nach Möglichkeit in ein Literaturverwaltungsprogramm importiert werden kann.

Die Auswahl der Studien ist so zu dokumentieren, dass deutlich wird, welche Studien eingeschlossen und aus welchen Gründen Studien nicht berücksichtigt wurden (vgl. nachfolgendes Beispiel).

Bitte hier die Recherchestrategie für die einzelnen Studienregister einfügen

Beispiel für die Dokumentation der Suche in Studienregistern

ClinicalTrials.gov

- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
abdominal aortic aneurysm AND (screening OR scan)

Anzahl Treffer: n=

davon eingeschlossen: n=

Ausschlussgründe

Ausschlussgrund x: n=

Ausschlussgrund y: n=

International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
abdominal aortic aneurysm AND screening
abdominal aortic aneurysm AND scan

Anzahl Treffer: n =

Davon eingeschlossen: n =

Ausschlussgründe

Ausschlussgrund x: n =

Ausschlussgrund y: n =

5.4 Weitere bekannte Studien

In Tabelle 1 sind alle weiteren Studien zu benennen, die dem Medizinproduktehersteller bekannt sind, aber nicht durch einen der beiden oben beschriebenen Rechenschritte identifiziert wurden. Dies können beispielsweise auch bisher unveröffentlichte Studienergebnisse sein. Sofern diese Studien nicht für die Bewertung des Nutzens bzw. Schadens herangezogen werden sollen, ist dies zu begründen.

Für jede Studie ist eine neue Zeile einzufügen. Falls keine Studien existieren, auf die diese Kriterien zutreffen, ist in der ersten Zeile „keine“ einzutragen.

Tabelle 1: Studien, die dem Medizinproduktehersteller bekannt sind aber nicht durch die Recherche in den Abschnitten 5.2 und 5.3 ermittelt wurden

Studienbezeichnung	ggf. Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Klicken Sie hier, um die Studienbezeichnung einzugeben.	Klicken Sie hier, um die Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie einzugeben.

5.5 Deskriptive Darstellung des resultierenden Studienpools („Body of Evidence“)

In Tabelle 2 ist der resultierende Studienpool zu charakterisieren, der sich aus den vorgenannten Suchschritten (5.2, 5.3 und 5.4) ergibt. Hierdurch soll verdeutlicht werden:

- Welche der ermittelten Publikationen sich auf die gleiche Studie beziehen,
- ob zu der betreffenden Studie auch Einträge in den Studienregistern ermittelt wurden oder
- zu welchen Studien ausschließlich Einträge in den Studienregistern ermittelt wurden, die Suche aber keine Volltextpublikation ergab.

Dabei sind die beschriebenen Publikationen/Studien so zu beschreiben, dass sie eindeutig zuzuordnen sind (Autor/Jahr oder Registernummer).

Tabelle 2: Übersicht über den resultierenden Studienpool

Studie	Verfügbare Quellen ^a		
	Publikation (ja [ZITAT] / nein)	Registereintrag ^b (ja [ZITAT] / nein)	Studienbericht o.ä. Dokumente (ja [ZITAT] / nein)
AGATE	nein	nein	ja [Zitat]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Punkt 6 dieses Abschnittes genannte Referenzliste.</p> <p>b: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>			

5.6 Benennung der Studien für die Darstellung des Standes der medizinischen Erkenntnisse

In die nachfolgenden Tabellen sind die Eckpunkte der ermittelten und als relevant eingestuften Publikationen für die Darstellung des Standes der medizinischen Erkenntnisse einzutragen. Dabei befüllen Sie bitte zu Studien, zu denen bereits Ergebnisse vorliegen, die Tabelle 3 und zu Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen, die Tabelle 4. Weitere relevante Publikationen, wie Leitlinien, HTA-Berichte etc., die sich nicht aus Punkt 5.2, 5.3 oder 5.4 ergeben, können in Tabelle 8 unter 5.7 dargestellt werden.

5.6.1 Benennung derjenigen Studien zur angefragten Methode, die im Rahmen der vorgenannten Suchschritte (5.2, 5.3 und 5.4) identifiziert wurden und zu denen Ergebnisse vorliegen

Füllen Sie bitte für die Benennung der Studien Tabelle 3 aus. Unter „Anmerkungen“ besteht Raum für weitere Hinweise, z. B. wenn es zu einer Studie mehrere Publikationen gibt. Dabei ist für jede Studie eine neue Zeile einzufügen.

Tabelle 3: Eckpunkte der Studien zur angefragten Methode, zu denen Ergebnisse vorliegen

Quelle [Autor, Jahr oder Studien- nummer im Register]	Name der Studie	Studiendesign (z. B. RCT, Fallserie)	Ort (Land) der Durchführung	Zahl der in die Studie eingeschlos- senen Patientinnen und Patienten	Ggf. Nennung der Intervention/en oder diagnostischen Testverfahren, mit denen die angefragte Methode verglichen wird.	Erfasste Endpunkte	Anmerkungen
Mustermann et al. 2014, Musterfrau 2015,	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

5.6.2 Benennung von Studien zur angefragten Methode, die im Rahmen der vorgenannten Suchschritte (5.2, 5.3 und 5.4) identifiziert wurden und zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen

Füllen Sie bitte für die Benennung der Studien Tabelle 4 aus. Unter „Anmerkungen“ besteht Raum für weitere Hinweise, z. B. wenn es zu einer Studie mehrere Publikationen gibt. Dabei ist für jede Studie eine neue Zeile einzufügen.

Tabelle 4: Eckpunkte der Studien zur angefragten Methode, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen

Quelle [Autor, Jahr oder Studien- nummer im Register]	Name der Studie	Studiendesign (z. B. RCT, Fallserie)	Ort (Land) der Durchführung	Zahl der in die Studie eingeschlos- senen Patientinnen und Patienten	Ggf. Nennung der Intervention/en oder diagnostischen Testverfahren, mit denen die angefragte Methode verglichen wird.	Erfasste Endpunkte	Anmerkungen
Mustermann et al. 2014, Musterfrau 2015,	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

5.6.4 Bisherige Ergebnisse der Studien

Tragen Sie in die nachfolgenden Tabellen die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien bitte so ein, dass für jeden für die Bewertung nach § 137h SGB V relevanten Endpunkt eine neue Tabelle mit den jeweiligen Ergebnissen der Studien entsteht, die diesen Endpunkt erhoben haben (die Tabellenvorlagen sind entsprechend zu vervielfältigen). Dabei ist zwischen dichotomen (z. B. Ereignis eingetreten ja/nein) und kontinuierlichen (z. B. Score in einem Fragebogen) Endpunkten zu unterscheiden. Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen sollten ebenfalls in einer eigenen Tabelle dargestellt werden.

Wenn es sich bei der angefragten Methode um ein diagnostisches Verfahren handelt, welches bereits in Studien zum Nachweis der therapeutischen Konsequenz einer diagnostischen Methode eingesetzt wurde, können die Ergebnisse dieser Studien hier ebenfalls dargestellt werden. Dies hat den Hintergrund, dass nicht nur Studien zur diagnostischen Güte, sondern auch Studien zu therapeutischen Effekten, die auf dem Einsatz des diagnostischen Verfahrens beruhen, wichtige Ergebnisse zum diagnostisch-therapeutischen Pfad liefern können.

Tabelle 5: Ergebnisse von Studien zur therapeutischen Methode (bei Diagnostika: Studien zum diagnostisch-therapeutischen Pfad) für dichotome Endpunkte

Endpunkt X.				
Quellen [Autor, Jahr oder Studennummer im Register]	ggf. Name der Studie	Ereignisse in der Interventionsgruppe	Ereignisse in der Vergleichsgruppe*	Maß für Unterschied, ggf. KI oder p-Wert
Mustermann et al. 2014	<Name>	n/N	n/N	RR= 0,80; [95% KI = 0,25 – 0,95]; p= 0,03
Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

*Soweit keine Vergleichsgruppe vorhanden ist, ist „keine Vergleichsgruppe vorhanden“ einzutragen.

Abkürzungen: KI= Konfidenzintervall, RR=relatives Risiko

Tabelle 6: Ergebnisse von Studien zur therapeutischen Methode (bei Diagnostika: Studien zum diagnostisch-therapeutischen Pfad) für kontinuierliche Endpunkte

Endpunkt X.					
Quellen [Autor, Jahr oder Studennummer im Register]	ggf. Name der Studie	Operationalisierung des Endpunkts	Ergebnis in der Interventionsgruppe	Ergebnis in der Vergleichsgruppe*	Maß für Unterschied, ggf. 95%-KI oder p- Wert
Mustermann et al. 2014	<Name>	XYZ-Score nach 12 Monaten	MW (SD)	MW (SD)	+0,3; p= 0,03

*Soweit keine Vergleichsgruppe vorhanden ist, ist „keine Vergleichsgruppe vorhanden“ einzutragen.

Abkürzungen: KI= Konfidenzintervall, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung

Tabelle 7: Ergebnisse von Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit

Endpunkt X.						
Quellen [Autor, Jahr oder Studennummer im Register]	ggf. Name der Studie	Test/Diagnostisches Verfahren	Anzahl Pati- en- ten. (n)	Testgenauigkeit* in % [95%KI], n/N		Maß für Unterschied, Vergleich 95%-KI, Delta, p-Wert
				Sensitivität	Spezifität	
Mustermann et al. 2014	<Name>	Indextest (untersuchtes diagnostisches Verfahren)	160	77% [56-91%] 20/26 (n/N)	94% [89-97%] 126/134 (n/N)	Sens.: Delta 27% [5- 46%], p=0,039** Spez.: Delta -4% [-9- 1%], p=0,125**
		„Vergleichstest (falls zutreffend)“	160	50% [30-70%] 13/26 (n/N)	98% [94-100%] 131/134 (n/N)	

*Evtl. auch positiv und negativ prädiktiver Wert. **McNemar-Test.

Abkürzungen: KI= Konfidenzintervall, Sens=Sensitivität, Sp=Spezifität

5.7 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Bewertung, jenseits der systematisch ermittelten Literatur

Nachfolgend besteht die Möglichkeit, weitere Publikationen (z. B. Leitlinien, HTA-Berichte, systematische Übersichtsarbeiten) darzustellen, die Ihrer Meinung nach relevante Erkenntnisse mit Blick auf die Bewertung enthalten.

Tabelle 8: Ergebnisse/Kernaussagen anderweitiger Publikationen/Studien

Quelle (Autor, Jahr)	Ergebnisse/Kernaussagen
Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

5.8 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien

Nachfolgend besteht die Möglichkeit, den sich aus den genannten Angaben ergebenden Kenntnisstand zur Bewertung der Methode in kurzer Form darzustellen.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

6. Anlagen

Führen Sie nachfolgend sämtliche in diesem Abschnitt zitierten Quellen sowie mögliche weitere Anlagen (z. B. technische Gebrauchsanweisung, Benutzerhandbuch, unveröffentlichte Studienergebnisse) in alphabetischer Reihenfolge des Nachnamens des Erstautors auf Grundlage einer gängigen wissenschaftlichen Formatierung (z. B. Vancouver Style) auf. Alle hier genannten Quellen sind als Anlagen zu übermitteln.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

7. Unterschrift

Hiermit erklärt der unter Nummer 1 genannte Medizinproduktehersteller,

- dass die Inhalte des Abschnitts III A vollständig und richtig sind,
- dass der Abschnitt III A vollständige Daten zu durchgeführten klinischen Studien mit dem Medizinprodukt enthält,
- dass die Hinweise zu Beginn des Abschnitts III A zur Kenntnis genommen wurden,
- dass der Abschnitt III A keine Betriebs- oder Geschäftsgeheimnisse enthält und dass Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, entsprechend der Hinweise zu Beginn des Abschnitts gekennzeichnet wurden,
- dass es der Veröffentlichung der Einträge im Formular anlässlich des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen gemäß 2. Kapitel § 35 VerfO zustimmt und dass der Veröffentlichung keine Rechte Dritter (insbesondere Urheberrechte und Datenschutzrechte) entgegenstehen.

Datum	Name der Unterzeichnerin/ des Unterzeichners	Unterschrift
TT.MM.JJJJ	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	

Formular zur Erklärung des Einvernehmens zur Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V Abschnitt III B

Abschnitt III B Erklärung des Einvernehmens des Medizinprodukteherstellers

Die Angaben unter den Nummern 1 und 2 sind von dem anfragenden Krankenhaus, das eine erstmalige NUB-Anfrage zu der unter 3.2 genannten Methode gestellt hat (im Folgenden: Krankenhaus), zu machen.

Die Angaben unter den Nummern 3 bis 5 in diesem Abschnitt sind **vom Hersteller** desjenigen Medizinprodukts hoher Risikoklasse zu machen, auf dem die technische Anwendung der unter 3.2. genannten Methode (im Folgenden: Methode) maßgeblich beruht und welches bei dieser Methode im Krankenhaus zur Anwendung kommen soll.

*Beruht die technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz **verschiedenartiger Medizinprodukte** hoher Risikoklasse, hat mindestens einer der betroffenen Hersteller je verschiedenartigen Medizinprodukt sein Einvernehmen nach diesem Formular zu erteilen.*

1. Krankenhaus
1.1 Name
Charité - Universitätsmedizin Berlin
1.2 Anschrift
Charitéplatz 1, 10117 Berlin

2. Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage)
<i>Beachten Sie bitte, dass die folgenden Angaben mit denen im Abschnitt I Nummer 4.2 a) und b) übereinstimmen sollen.</i>
2.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode*
Endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³² P-markierten Mikropartikeln unter Ultraschallsteuerung bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren kombiniert mit systemischer Chemotherapie
2.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode
Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Die folgenden Nummern 3 bis 5 sind vom Hersteller auszufüllen.

3.	Angaben zum Hersteller und zum Medizinprodukt
3.1	Name des Herstellers
	OncoSil Medical Ltd.
3.2	Anschrift
	Suite 503, Level 5, 15 Blue Street, North Sydney, New South Wales 2060, Australia
3.3	Name des Medizinprodukts
	OncoSil™-System

4.	Ansprechpartnerin / Ansprechpartner
4.1	Name
	Olaf Michaelsen
4.2	Anschrift
	OncoSil Medical Europe GmbH (europäische Vertriebsorganisation) Pariser Platz 6a, 10117 Berlin
4.3	E-Mail
	olaf.michaelsen@oncosil.com
4.4	Telefon- und Telefaxnummer
	Mobil: 0151 5643 4622

5.	Erklärung des Einvernehmens
<p>Hiermit erklärt der unter Nummer 3 genannte Medizinproduktehersteller sein Einvernehmen dazu, dass die Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu der angegebenen Methode von dem anfragenden Krankenhaus an den G-BA übermittelt werden.</p> <p>Der ausgefüllte und unterzeichnete Abschnitt III A nebst Anlagen wird von dem unter Nummer 3 genannten Medizinproduktehersteller</p> <p><input type="checkbox"/> dem Krankenhaus für die Informationsübermittlung an den G-BA zur Verfügung gestellt.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> unmittelbar an den G-BA (in Kopie an das Krankenhaus*) übermittelt.</p>	
Datum	Name des Unterzeichners
7. Oktober 2021	Olaf Michaelsen
Unterschrift	
<p>Eine Bevollmächtigung der europäischen Vertriebsorganisation OncoSil Medical Europe GmbH mit Sitz in Berlin für das § 137h SGB V Verfahren bezüglich des Medizinproduktes OncoSil™-System durch die produktionstherstellende Organisation OncoSil Medical Ltd. mit Sitz in Sydney ist beigelegt.</p>	

* Die im Abschnitt III A von OncoSil Medical Europe an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) übermittelten wissenschaftlichen Daten befinden sich gegenwärtig teilweise im Publikationsprozess bzw. sollen anschließend publiziert werden. Daher erscheint eine Begrenzung der im Abschnitt III A übermittelten Informationen auf den G-BA, welcher im Rahmen des Verwaltungsgeheimnisses die übermittelten Informationen grundsätzlich vertraulich behandelt, als sachgerecht.

Abschnitt IV Eckpunkte einer möglichen Erprobungsstudie (optional auszufüllen)

Ein mögliches Ergebnis der Bewertung des Nutzens durch den G-BA kann sein, dass weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als belegt anzusehen ist (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V). In diesem Fall hat der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem entsprechenden Beschluss über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V zu entscheiden.

*In diesem Abschnitt können Sie **optional** mögliche Eckpunkte einer Erprobungsstudie darlegen. Die hier dargelegten Eckpunkte werden bei der Konzeption der Erprobungsstudie berücksichtigt. Beachten Sie dabei bitte, dass die mit den Eckpunkten zu skizzierende Erprobungsstudie eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau (vgl. 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerfO) bezweckt. Für die Angaben zu den Eckpunkten sind klinisch-wissenschaftliche Begründungen wichtig.*

Angaben in diesem Abschnitt haben keinen Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung. Der G-BA ist jedoch sehr an Informationen in diesem Bereich interessiert, insbesondere für den Fall, dass von Fachgesellschaften, Studiengruppen oder einzelnen Krankenhäusern bereits konkrete Studienkonzepte zur angefragten Methode in der Entwicklung befindlich sind. Die Informationen können dazu beitragen, dass die Erstellung einer Erprobungs-Richtlinie erleichtert wird.

Bei der Darlegung möglicher Eckpunkte beachten Sie bitte folgende Aspekte:

- *Die Anforderungen an die Erprobung nach § 137e SGB V haben unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu gewährleisten.*
- *Die Erprobung ist in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist.*

Unter Punkt A können Sie daher mögliche Eckpunkte einer Studie benennen, die den Nutzenbeleg erbringen soll.

A. Mögliche Eckpunkte einer Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll**1. Fragestellung**

Formulieren Sie hier die Fragestellung der Erprobungsstudie unter kurzer Benennung der Zielpopulation, der Intervention und der Kontrollintervention sowie der Endpunkte.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

2. Studienpopulation

Die Angaben in Abschnitt II Nummer 2.3 können hier, soweit erforderlich, konkretisiert werden; Abweichungen (z. B. im Sinne von Ein- und Ausschlusskriterien) gegenüber dem Anwendungsgebiet in Abschnitt II Nummer 2.3 bedürfen der Begründung.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

3. Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)

Hier können Sie die in Abschnitt II Nummer 2.2 gemachten Angaben zur Intervention konkretisieren. Beschreiben und begründen Sie zudem auf Grundlage Ihrer Angaben in Abschnitt II Nummer 4.2a) die angemessene Vergleichsintervention für die mögliche Erprobungsstudie.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

4. Endpunkte

Benennen Sie einen patientenrelevanten primären Endpunkt. Schätzen Sie bezogen auf den primären Endpunkt den erwarteten Effekt begründet ab und legen Sie die klinische Relevanz des Effekts dar. Zudem sind mögliche weitere Endpunkte (sekundäre Endpunkte) sowie erwartete unerwünschte Ereignisse zu benennen. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt valide Erhebungsinstrumente und -methoden.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

5. Studientyp

Die Studie muss geeignet sein, eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau zu erlauben.

Hierbei soll es sich soweit möglich, um eine Studie der Evidenzstufe I gemäß 2. Kapitel § 11 VerfO mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) handeln. Bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen kann es unmöglich oder unangemessen sein, Studien dieser Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen. Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch - auch unter Berücksichtigung der jeweiligen medizinischen Notwendigkeit - zum Schutz der Patientinnen und Patienten umso mehr einer Begründung je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird. Dafür ist der potenzielle Nutzen einer Methode, insbesondere gegen die Risiken der Anwendung bei Patientinnen oder Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen. Hierbei ist insbesondere sicherzustellen, dass die methodischen Anforderungen an die Studiendurchführung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität so ausgestaltet werden, dass sie hinreichend praktikabel sind.

Falls eine randomisierte kontrollierte Studie für die Erprobung nicht in Frage kommt, ist das zu begründen und darzulegen, wie mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses vermieden werden sollen.

Legen Sie Maßnahmen dar, mit denen eine effektive Verblindung gewährleistet werden kann.

Spezifische Besonderheiten (z. B. mehr als 2 Behandlungsarme, Crossover- oder faktorielles Design, Nicht-Unterlegenheitsstudie etc.) sind spezifisch darzustellen und ggf. zu begründen.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

6. Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

7. Fallzahlabeschätzung und Studiendauer

Nehmen Sie basierend auf dem unter Nummer 3 dargestellten erwarteten Effekt bezogen auf den primären Endpunkt eine vorläufige Fallzahlschätzung vor.

Geben Sie die geschätzte Studiendauer einschließlich der Nachbeobachtungszeit (ungefährer Zeitablaufplan untergliedert in Rekrutierung - Intervention - Beobachtung - Auswertung) sowie Erhebungszeitpunkte für die unter 3. benannten Endpunkte an. Das Follow-up ist unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs und der erwarteten Effekte zu begründen. Nehmen Sie anhand der Fallzahlplanung eine Abschätzung des Rekrutierungszeitraums vor und legen Sie das Vorgehen zur Rekrutierung der Studienteilnehmer dar.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

8. Studienkosten

Eine erste Schätzung der möglichen Kosten einer Erprobungsstudie unter Berücksichtigung der Ausführungen unter Nummer 1 bis 7 kann angegeben werden.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

9. Als Volltexte beigefügte Literatur

Führen Sie nachfolgend sämtliche von Ihnen in Abschnitt IV zitierten Quellen in alphabetischer Reihenfolge des Nachnamens des Erstautors auf Grundlage einer gängigen wissenschaftlichen Formatierung (zum Beispiel Vancouver Style) auf.

Diese Quellen sind als Volltexte beizufügen.

Klicken Sie hier, um das Literaturverzeichnis einzugeben.

Abschnitt V Unterschrift

Hiermit erklärt das Krankenhaus,

- dass die von ihm getätigten Angaben vollständig und richtig sind,
- dass die Hinweise zu Beginn des Formulars zur Kenntnis genommen wurden,
- dass das Formular keine Betriebs- oder Geschäftsgeheimnisse enthält und dass etwaige Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, entsprechend der Allgemeinen Hinweise gekennzeichnet und auf der DVD abgespeichert wurden und
- dass es der Veröffentlichung der Einträge im Formular anlässlich des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen gemäß 2. Kapitel § 35 VerfO zustimmt und dass der Veröffentlichung keine Rechte Dritter (insbesondere Urheberrechte und Datenschutzrechte) entgegenstehen. Ausgenommen von der Veröffentlichung sind die Angaben zum anfragenden Krankenhaus in Abschnitt I Nummer 1 und 2, sofern das Krankenhaus der Veröffentlichung dieser Angaben nicht zugestimmt hat, sowie die eingereichten Anlagen.

Datum	Name der Unterzeichnerin / des Unterzeichners	Unterschrift*
29. Oktober 2021	Prof. Dr. Martin Kreis	

* Eine für das Krankenhaus im Umfang der vorstehenden Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 SGB V vertretungsberechtigte Person oder eine von ihr bevollmächtigte Person muss die Unterschrift leisten. Fehlt es an einer solchen Unterschrift, gilt die Information als nicht eingegangen.



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

- 1. über die Aufnahme von Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung über die Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren sowie**
- 2. zur Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller und**
- 3. zur Aufforderung der betroffenen Medizinproduktehersteller, die Sicherheitsberichte sowie weitere klinische Daten einzureichen**

Vom 18. März 2022

1. Aufnahme von Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung

Mit Beschluss vom 18. März 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

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

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist. Mit dem vorgenannten Beschluss hat der G-BA zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode sowie das Einschätzungsverfahren nach dem 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/verfahren-137h/46>.

Gemäß § 137h Absatz 4 Satz 1 SGB V trifft der G-BA die Entscheidung über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss über das Bewertungsergebnis im Verfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V. Die Erprobung dient dem Zweck, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, an denen es nach dem eingangs genannten Feststellungsbeschluss bislang fehlt. In der Erprobungs-Richtlinie konkretisiert der G-BA gemäß 2. Kapitel § 22 VerfO die Eckpunkte der klinischen Studie, die die Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben soll. Darüber hinaus regelt der G-BA die in die Erprobung einzubeziehenden 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. Für Krankenhäuser, die nicht an der Erprobung teilnehmen, kann der G-BA nach den §§ 136 bis 136b SGB V Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung regeln.

Es ist aber auch möglich, dass der G-BA dieses Beratungsverfahren vor dem Hintergrund bereits laufender oder geplanter Studien, die Erkenntnisse für eine abschließende Nutzenbewertung liefern können, aussetzt.

Außerdem kann der G-BA gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 7 VerfO die Voraussetzungen für die Abrechnungsfähigkeit des Medizinprodukts regeln, insbesondere einen befristeten Zeitraum für dessen Abrechnungsfähigkeit festlegen.

Mit diesem ersten Teil dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und den betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens erste Einschätzungen zur Erprobung der oben genannten Methode einschließlich der vorgenannten möglichen Regelungsgegenstände einer Erprobungs-Richtlinie abzugeben.



Die Einschätzungen anhand des Fragebogens sind innerhalb einer Frist von einem Monat nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger (bis zum 23. April 2022) in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

erprobung137e@g-ba.de

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter

<https://www.g-ba.de/beschluesse/5317/>.

2. Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller

– Aufforderung zur Meldung –

Gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 5 VerfO werden mit diesem zweiten Teil dieser Veröffentlichung weitere, von der vorgenannten Richtlinienentscheidung des G-BA zu der gegenständlichen Methode betroffene Hersteller aufgefordert, sich beim G-BA zu melden. Als betroffen gilt gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 3 VerfO ein Hersteller, wenn er ein auf dem deutschen Markt verkehrsfähiges Medizinprodukt hoher Risikoklasse verantwortlich produziert, welches für die zu erprobende Methode maßgeblich ist.

Die Beteiligungsmöglichkeiten der betroffenen Hersteller im Rahmen des Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V umfassen:

- Berücksichtigung bei einer etwaigen Bestimmung von Kernmerkmalen der gegenständlichen Methode nach dem 2. Kapitel § 36 Satz 2 VerfO,
- Berücksichtigung bei einer etwaigen Bestimmung von Regelungen zur Abrechnungsfähigkeit des Medizinprodukts gemäß § 137h Absatz 4 Satz 6 SGB V,
- Möglichkeit zur Einbeziehung in die Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie im Übrigen gemäß 2. Kapitel § 22 Absatz 1 Satz 3 VerfO sowie
- Berücksichtigung nach § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V im Stellungnahmeverfahren zur Entscheidung über die Erprobungs-Richtlinie.

Um die Prüfung der Voraussetzungen der Betroffenheit eines Medizinprodukteherstellers zu ermöglichen, sind im Zuge der Meldung aussagekräftige Unterlagen einzureichen. Diese umfassen Ausführungen in deutscher Sprache

- zur Bezeichnung und Beschreibung des Medizinprodukts,
- zur Beschreibung der Einbindung des Medizinprodukts in die Methode und
- zur Zweckbestimmung, für die das Medizinprodukt in Verkehr gebracht wurde.

Es sind außerdem

- die medizinprodukterechtliche Konformitätserklärung bzw. das Konformitätszertifikat des Medizinprodukts für das Inverkehrbringen in der Bundesrepublik Deutschland sowie
- die technische Gebrauchsanweisung

beizufügen. Auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen prüft der G-BA, ob die Voraussetzungen für die vorgenannten Beteiligungsmöglichkeiten vorliegen.

Hersteller, die bereits im Rahmen der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V ihr Einverständnis erklärt haben sowie betroffene Hersteller, die sich im Rahmen der Bekanntmachung der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V zur gegenständlichen Methode als solche gemeldet haben, sind bereits auf dieser Grundlage in das Verfahren einbezogen. Eine gesonderte Meldung ist in diesem Fall nicht erforderlich.

Die Unterlagen sind bis zum 23. April 2022 der Geschäftsstelle des G-BA – nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. als Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail – an die folgende Korrespondenzadresse zu übermitteln. Des Weiteren ist die Korrespondenz-Post- und E-Mail-Adresse des betroffenen Herstellers unter Angabe einer Kontaktperson mitzuteilen.

Korrespondenzadresse

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen
Postfach 12 06 06
10596 Berlin
E-Mail: erprobung137e@g-ba.de

Nachmeldungen sind zulässig. Insoweit ist zu beachten, dass bis zu der Entscheidung über die Nachmeldung die Wahrnehmung der oben genannten Beteiligungsrechte nicht möglich ist.

3. Aufforderung der betroffenen Medizinproduktehersteller, die Sicherheitsberichte sowie weitere klinische Daten einzureichen

Die betroffenen Medizinproduktehersteller werden hiermit zudem aufgefordert, gemäß § 137h Absatz 4 Satz 7 SGB V dem G-BA unverzüglich nach Fertigstellung die Sicherheitsberichte nach Artikel 86 der Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates (ABl. L 117 vom 5.5.2017, S. 1) sowie weitere



klinische Daten, die sie im Rahmen der ihnen nach Artikel 83 der Verordnung (EU) 2017/745 obliegenden Überwachung nach dem Inverkehrbringen oder aus klinischen Prüfungen nach dem Inverkehrbringen gewonnen haben, zu übermitteln. Bei Vorliegen neuer derartiger Erkenntnisse sind diese Angaben fortlaufend und unverzüglich bis zu einer abschließenden Beschlussfassung zu übersenden.

Die vorstehend beschriebenen Unterlagen sind erstmals bis zum 23. April 2022 der Geschäftsstelle des G-BA – nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. als Word- oder PDF-Dokumente) entweder auf einer DVD oder per E-Mail – an die oben genannte Korrespondenzadresse zu übermitteln.

Berlin, den 18. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Die Vorsitzende
Leigemann

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren

Mit Beschluss vom 18. März 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

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

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendigen Studien sollen durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 23. April 2022.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Fragebogen

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit nicht metastasiertem, irresektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreastumor die einmalige endoskopische Injektions-Implantation von ³²Phosphor markierten Mikropartikeln zusätzlich zur leitliniengerechten Erstlinienchemotherapie im Vergleich zur alleinigen leitliniengerechten Erstlinienchemotherapie in Bezug auf das Therapieversagen überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
<p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreastumor, • deren Tumor irresektabel ist und • die eine leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie erhalten. 	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht die treffende Beschreibung der Studienpopulation? Wenn nicht, wie sollte die Studienpopulation definiert werden?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>Die Evaluation der Irresektabilität des Tumors soll gemäß Leitlinienempfehlungen neben der anatomischen Definition auch tumorbiologische Faktoren sowie konditionale Voraussetzungen (beispielsweise erhoben über den ECOG Performance Status der Patientinnen und Patienten) berücksichtigen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Evaluation der Irresektabilität überein? Falls nein, wie sollte aus Ihrer Sicht die Irresektabilität des Tumors evaluiert werden? Welche tumorbiologischen Faktoren sollten berücksichtigt werden? Welches validierte Erhebungsinstrument ist aus Ihrer Sicht geeignet, konditionale</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

Fragebogen

	Voraussetzungen zur Bestimmung der Tumorresektabilität zu erfassen?	
Von der Erprobungsstudie auszuschließen sind Patientinnen und Patienten mit primär resektablen, mit grenzwertig resektablen oder bereits metastasierten Pankreastumoren sowie Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine (externe) Radiotherapie erhalten.	Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zu den genannten Ausschlusskriterien überein? Gibt es andere bzw. weitere Ausschlusskriterien, die berücksichtigt werden sollten?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)		
Intervention ist die einmalige, endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³² P- markierten Mikropartikeln zusätzlich zur leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren? Sind Ihnen weitere radioaktiv markierte Mikropartikel mit vergleichbarem Wirkprinzip bekannt, die im Rahmen der Intervention zur Anwendung kommen können? Falls ja, belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Die Vergleichsintervention ist die alleinige leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie ggf. gefolgt von einer (Chemo)-Radiotherapie.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>Im Interventions- und Vergleichsinterventionsarm ist eine leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis anzuwenden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie überein? Welche Erstlinien-(Kombinations)-Chemotherapie(n) könnte(n) aus Ihrer Sicht im Interventions- und im Vergleichsinterventionsarm zur Anwendung kommen? Welche Leitlinienempfehlungen gibt es hierfür und wie sieht derzeit die Versorgungspraxis aus? Bitte beachten Sie hierzu auch die ergänzenden Fragen weiter unten.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>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.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichbarkeit beider Studienarme überein? Wie kann aus Ihrer Sicht eine Vergleichbarkeit der Studienarme im Allgemeinen und insbesondere in Bezug auf die zur Anwendung kommenden Chemotherapie- bzw. auch Chemo-Radiotherapieregime in der Erprobungsstudie gewährleistet werden?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Endpunkte		
<p>Der primäre Endpunkt ist das Therapieversagen als kombinierter Endpunkt aus den Teilkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none">- Nichterreichen einer R0-Resektion oder- Auftreten eines Rezidivs nach zuvor erreichter R0-Resektion oder- Tod. <p>Sämtliche Teilkomponenten des kombinierten Endpunkts sind auch jeweils separat zu berichten.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu dem kombinierten primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind neben den Teilkomponenten des primären Endpunktes (unter anderem) zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none">• Morbidität (z.B. Schmerzen),• gesundheitsbezogene Lebensqualität (zu erfassen mittels eines krankheitsspezifischen validierten Instruments),• Krankenhausverweildauer	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

Fragebogen

<ul style="list-style-type: none"> (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse 		
Studientyp und Beobachtungszeitraum		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>Die Randomisierung kann stratifiziert erfolgen.</p>	<p>Halten Sie die Durchführung einer Stratifizierung für sinnvoll? Wenn ja, wie sollte eine Stratifizierung erfolgen bzw. nach welchem Merkmal (z. B. eingesetztes Erstlinien-Chemotherapie regime)?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>Die Endpunkterhebenden sind zu verblinden. Darüber hinaus ist zu prüfen, ob auch die Evaluation der Resektabilität verblindet erfolgen kann.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgaben?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>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.</p>	<p>Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. der vorgeschlagenen Analyse des primären Endpunkts?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>Die patientenindividuelle Nachbeobachtungszeit soll mindestens 24 Monate betragen.</p>	<p>Eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 24 Monaten nach der Intervention wird als angemessen angesehen, um die Dauerhaftigkeit der Veränderungen – auch mit Blick auf ein mögliches spätes Therapieversagen – abschätzen zu können.</p> <p>Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	
---	---	--

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
<p>Die Art und Anzahl sämtlicher weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.</p> <p>Insbesondere Chemotherapeutika, (Radio-)Chemotherapie und Schmerzmittel sollen dokumentiert werden. Es ist zu prüfen, ob eine Effektmodifikation durch relevante therapeutische Interventionen vorliegt.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Dem G-BA liegt die Information vor, dass derzeit allein die Gemcitabin-Monotherapie für die Anwendung bei der gegenständlichen Population zugelassen ist. Inwiefern stellt aus Ihrer Sicht die Injektions-Implantation von radioaktiv-markierten Mikropartikeln zusätzlich zu einer Gemcitabin-Monotherapie im Vergleich zur alleinigen Gemcitabin-Monotherapie eine versorgungsrelevante Fragestellung dar?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Sehen Sie mögliche Schwierigkeiten in der Machbarkeit der Erprobungsstudie aufgrund abweichender Leitlinienempfehlungen zur Erstlinien-Chemotherapie? Haben Sie Kenntnisse darüber, bei welchen derzeit off-Label eingesetzten Wirkstoffen Erweiterungen der Zulassung auf die gegenständliche Zielpopulation in naher Zukunft erwartbar sind?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Vorgeschlagen wird eine Analyse der Zeit bis zum Therapieversagen. Für die Vergleichsgruppe mit einer alleinigen leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie kann eine Rate von 88% für ein Therapieversagen innerhalb von 12 Monaten angenommen werden.</p> <p>Da es sich bei der Intervention um eine zusätzliche Maßnahme zur leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie 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</p>	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
allgemeiner statistischer Größen (Signifikanzniveau 5 %; Power 90 %) als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie (etwa 250 Patientinnen und Patienten).	
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier: 250 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer als Kalkulationsgrundlage) 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 1,75 Millionen € berechnen.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren

Mit Beschluss vom 18. März 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

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

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendigen Studien sollen durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Fragebogen



Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 23. April 2022.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

- Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Köln),
- Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Köln)
- Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikums Köln sowie Studienleitung)

Fragebogen

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit nicht metastasiertem, irresektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreastumor die einmalige endoskopische Injektions-Implantation von ³²Phosphor markierten Mikropartikeln zusätzlich zur leitliniengerechten Erstlinienchemotherapie im Vergleich zur alleinigen leitliniengerechten Erstlinienchemotherapie in Bezug auf das Therapieversagen überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
<p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind</p> <ul style="list-style-type: none">• Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreastumor,• deren Tumor irresektabel ist und• die eine leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie erhalten.	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht die treffende Beschreibung der Studienpopulation? Wenn nicht, wie sollte die Studienpopulation definiert werden?</p>	<p>Die Beschreibung der Patientenpopulation, welcher grundsätzlich zugestimmt wird, sollte vor dem Hintergrund der angestrebten Resektion von primär irresektablen Pankreaskarzinomen zum Zwecke der chirurgischen Therapie als einziges potenziell kuratives Therapieverfahren beim Pankreaskarzinom (evidenzbasiertes Statement 6.1 der S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom Version 2.0 der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe (DKH) vom Dezember 2021 und in Übereinstimmung mit der evidenzbasierten Empfehlung 6.10 der S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom Version 2.0 der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe (DKH) vom Dezember 2021, welche einen ECOG-Performance-Status ≥ 2 als eine relative Kontraindikation für die Resektion eines Pankreaskarzinoms feststellt, um den</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

		<p>Performance Status gemäß ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-1 ergänzt werden.</p> <p>Gemäß der evidenzbasierten Onkopedia-Leitlinie zum Pankreaskarzinom der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) aus Oktober 2018 sowie der S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom Version 2.0 der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe (DKH) vom Dezember 2021 mit Empfehlung 7.17 werden die Kombinations-Chemotherapien Gemcitabin + Nab-Paclitaxel und FOLFIRINOX mit Empfehlungsgrad B, starkem Konsens auf Grundlage eines hohen Evidenzlevels für die neoadjuvante Erstlinientherapie empfohlen.</p> <p>Diese Empfehlungen werden auch durch die Ergebnisse der methodisch hochwertigen NEOLAP-Studie (Kunzmann V, Siveke JT, Algül H, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer [NEOLAP-AIO-PAK-0113]: a multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021. 6: 128-38) als auch der gleichfalls methodisch hochwertigen CONKO-007-Studie (Fietkau R, Grützmann R, Wittel UA, et al. R0 resection following chemo (radio)therapy improves survival of primary inoperable pancreatic cancer patients. Interim results of the German randomized CONKO-007± trial. Strahlenther Onkol 2021. 197: 8-18) untermauert.</p>
--	--	---

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

		<p>Darüber hinaus wird empfohlen, auch solche Patienten vor Randomisierung in die Erprobungsstudie einzuschließen, die bei Erfüllung der genannten bzw. bestätigten Einschlusskriterien bereits mit den erwähnten Kombinations-Chemotherapien (bis zu zwei Zyklen) in der Erstlinientherapie behandelt werden. Dies würde einerseits sicherstellen, daß nur solche Patienten eingeschlossen würden, welche die neoadjuvanten Kombinations-Chemotherapien auch tolerieren, und würde andererseits das Potential zur Rekrutierung geeigneter Patienten verbessern.</p>
<p>Die Evaluation der Irresektabilität des Tumors soll gemäß Leitlinienempfehlungen neben der anatomischen Definition auch tumorbiologische Faktoren sowie konditionale Voraussetzungen (beispielsweise erhoben über den ECOG Performance Status der Patientinnen und Patienten) berücksichtigen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Evaluation der Irresektabilität überein? Falls nein, wie sollte aus Ihrer Sicht die Irresektabilität des Tumors evaluiert werden? Welche tumorbiologischen Faktoren sollten berücksichtigt werden? Welches validierte Erhebungsinstrument ist aus Ihrer Sicht geeignet, konditionale Voraussetzungen zur Bestimmung der Tumorresektabilität zu erfassen?</p>	<p>Anders als beim Adenokarzinom der Lunge in Vorbereitung auf die Anwendung entsprechend zielgerichteter medikamentöser Therapien beispielsweise gibt es bei der neoadjuvanten Chemotherapie exokriner Pankreastumoren keine Mutationsanalysen zur Detektion von tumorbiologische Faktoren, die Einfluß auf die Therapie hätten.</p> <p>Gemäß der S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom Version 2.0 der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe (DKH) vom Dezember 2021 können die 2017 von der „International Association of Pancreatology“ (IAP) publizierten (Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. Pancreatology 2018. 18; 1: 2-11), am MD Anderson Cancer Center in Houston entwickelten und konsensual empfohlenen, praxisnahen ABC-Kriterien zur präoperativen Einschätzung der Resektabilität von Pankreaskarzinomen nicht</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

		nur anhand anatomischer (A; die Beziehung des pankreatischen Tumors zu Gefäßen), sondern auch biologischer (B; z. B. dem präoperativen CA19-9-Wert) und konditionaler Kriterien (C; z. B. der ECOG-Performance-Status) herangezogen werden.
Von der Erprobungsstudie auszuschließen sind Patientinnen und Patienten mit primär resektablen, mit grenzwertig resektablen oder bereits metastasierten Pankreastumoren sowie Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine (externe) Radiotherapie erhalten.	Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zu den genannten Ausschlusskriterien überein? Gibt es andere bzw. weitere Ausschlusskriterien, die berücksichtigt werden sollten?	Den Überlegungen des GBA wird grundsätzlich zugestimmt. Darüber hinaus wird empfohlen, auch solche Patienten vor Randomisierung in die Erprobungsstudie einzuschließen, die bei Erfüllung der genannten bzw. bestätigten Einschlusskriterien bereits mit den erwähnten Kombinations-Chemotherapien (bis zu zwei Zyklen) in der Erstlinientherapie behandelt werden. Dies würde einerseits sicherstellen, daß nur solche Patienten eingeschlossen würden, welche die neoadjuvanten Kombinations-Chemotherapien auch tolerieren, und würde andererseits das Potential zur Rekrutierung geeigneter Patienten verbessern.
Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)		
Intervention ist die einmalige, endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³² P- markierten Mikropartikeln zusätzlich zur leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren? Sind Ihnen weitere radioaktiv markierte Mikropartikel mit vergleichbarem Wirkprinzip bekannt, die im Rahmen der Intervention zur Anwendung kommen können? Falls ja, belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur.	Den Überlegungen des GBA wird grundsätzlich zugestimmt. Weitere radioaktiv markierte und zugelassene Mikrosphären-basierte Therapien mit vergleichbarem Wirkprinzip für diese Indikation sind nicht bekannt.

Fragebogen

<p>Die Vergleichsintervention ist die alleinige leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie ggf. gefolgt von einer (Chemo)-Radiotherapie.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren?</p>	<p>Wenn Chemo-Radiotherapie nur im Kontrollarm erlaubt ist, führt dies zu einem Ungleichgewicht in den Armen.</p> <p>Zudem soll nach der evidenzbasierten Empfehlung 7.14 der S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom vom Dezember 2021 eine initiale Strahlentherapie oder Strahlenchemotherapie bei Patienten mit als lokal fortgeschritten eingeschätztem Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.</p> <p>Sofern allerdings nach vier Monaten unter leitliniengerechter Erstlinien-Kombination-Chemotherapie keine Operabilität zu erreichen gewesen sein sollte, so sollte eine Kombination aus Chemotherapie und externer Radiotherapie bei Einschluß des entsprechenden Patienten in eine andere Studie möglich gemacht werden.</p>
<p>Im Interventions- und Vergleichsinterventionsarm ist eine leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis anzuwenden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie überein? Welche Erstlinien-(Kombinations)-Chemotherapie(n) könnte(n) aus Ihrer Sicht im Interventions- und im Vergleichsinterventionsarm zur Anwendung kommen? Welche Leitlinienempfehlungen gibt es hierfür und wie sieht derzeit die Versorgungspraxis aus? Bitte beachten Sie hierzu auch die ergänzenden Fragen weiter unten.</p>	<p>Wir empfehlen, auch die leitliniengerechte Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie FOLFIRINOX als auch das modifizierte FOLFIRINOX-Regime [Oxaliplatin {85 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche}, Irinotecan {150 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche}, Leucovorin [400 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche} und Fluorouracil {2.400 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche} alle 2 Wochen] nach Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2395-2406 sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe zu berücksichtigen.</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

<p>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.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichbarkeit beider Studienarme überein? Wie kann aus Ihrer Sicht eine Vergleichbarkeit der Studienarme im Allgemeinen und insbesondere in Bezug auf die zur Anwendung kommenden Chemotherapie- bzw. auch Chemo-Radiotherapieregime in der Erprobungsstudie gewährleistet werden?</p>	<p>Wir empfehlen, die leitliniengerechten Erstlinien-Kombinations-Chemotherapien Gemcitabin + nab-Paclitaxel sowie FOLFIRINOX als auch das modifizierte FOLFIRINOX-Regime [Oxaliplatin {85 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche}, Irinotecan {150 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche}, Leucovorin [400 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche} und Fluorouracil {2.400 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche} alle 2 Wochen] zuzulassen und diese unterschiedlichen Regime dann zu stratifizieren.</p> <p>Bzgl. der Chemoradiotherapie wurde bereits in der Einschätzung zu anderen GBA-Überlegungen oben ausgeführt, das es weder eine Leitlinien-Empfehlung zur Anwendung außerhalb von Studien noch eine Standard-Chemoradiotherapie gibt.</p>
<p>Endpunkte</p>		
<p>Der primäre Endpunkt ist das Therapieversagen als kombinierter Endpunkt aus den Teilkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nichterreichen einer R0-Resektion oder - Auftreten eines Rezidivs nach zuvor erreichter R0-Resektion oder - Tod. <p>Sämtliche Teilkomponenten des kombinierten Endpunkts sind auch jeweils separat zu berichten.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu dem kombinierten primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt?</p>	<p>Als patienten-relevanter primärer Endpunkt wird die Dauer des Progressionsfreien Überlebens bzw. die Dauer der Rezidivfreiheit oder das zeitliche Intervall der Tumorfreiheit des Patienten empfohlen.</p> <p>Da das Erreichen einer prädefinierten R0 oder R1-Resektion aus chirurgischer Sicht unter der Operation unvorhersehbar ist und erst durch die nachfolgende pathologisch-histologische Untersuchung und unter Anwendung der sehr diffizilen R0/R1-Klassifikation von Pankreastumoren bestimmbar ist, wird von diesem vom GBA als Teilkomponente des kombinierten primären Endpunkts vorgeschlagenen Zielparameters Abstand genommen.</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind neben den Teilkomponenten des primären</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten</p>	<p>Wir schlagen vor, erkrankungsspezifisch EORTC QLQ-C30 plus EORTC PAN-26 sowie generisch EQ-5D-3L zu verwenden.</p>

Fragebogen

<p>Endpunktes (unter anderem) zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität (z.B. Schmerzen), • gesundheitsbezogene Lebensqualität (zu erfassen mittels eines krankheitsspezifischen validierten Instruments), • Krankenhausverweildauer • (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse 	<p>überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p>	<p>Daneben wird als weiterer sekundärer Endpunkt die Rate der Konversion zur chirurgischen Resektion der initial irresektablen Tumoren vorgeschlagen.</p> <p>Morbidität und Mortalität sowie Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach Resektion sollten weitere sekundäre Endpunkt sein.</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse sollte bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Erstlinien-Chemotherapie plus neu auftretende behandlungsbedingte Nebenwirkungen bis zum Tod oder zum Studienende berichtet werden.</p>
<p>Studientyp und Beobachtungszeitraum</p>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Zustimmung.</p>
<p>Die Randomisierung kann stratifiziert erfolgen.</p>	<p>Halten Sie die Durchführung einer Stratifizierung für sinnvoll? Wenn ja, wie sollte eine Stratifizierung erfolgen bzw. nach welchem Merkmal (z. B. eingesetztes Erstlinien-Chemotherapier regime)?</p>	<p>Wir halten die Stratifizierung hinsichtlich der Faktoren Performance Status und Chemotherapier regime jeweils pro Studienzentrum für sinnvoll</p>
<p>Die Endpunkterhebenden sind zu verblinden. Darüber hinaus ist zu prüfen, ob auch die Evaluation der Resektabilität verblindet erfolgen kann.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder</p>	<p>Es erscheint aus chirurgischer Sicht praktisch unmöglich, den Pankreaschirurgen im Unklaren bzgl. der Vorbehandlung des Patienten zu lassen, insbesondere da dieser Patient im interdisziplinären Tumorboard vorbesprochen wird.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgaben?</p>	<p>Die schon erwähnten Studien in ähnlicher Patientenpopulation NEOLAP (Kunzmann V, Siveke JT, Algül H, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer [NEOLAP-AIO-PAK-0113]: a multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021. 6: 128-38) und CONKO-007 (Fietkau R, Grützmann R, Wittel UA, et al. R0 resection following chemo (radio)therapy improves survival of primary inoperable pancreatic cancer patients. Interim results of the German randomized CONKO-007± trial. Strahlenther Onkol 2021. 197: 8-18) haben in Würdigung dieser Schwierigkeiten auf Verblindungen verzichtet.</p> <p>Abschließend erfordert ein chirurgischer Eingriff an einem vorher radiologisch bestrahlten Organ eine Messung der Dosisexposition an den operierenden Händen des Chirurgen, was einer Verblindung entgegen stehen würde.</p>
<p>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.</p>	<p>Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. der vorgeschlagenen Analyse des primären Endpunkts?</p>	<p>Wir schlagen als patienten-relevanten primären Endpunkt die Dauer des Progressionsfreien Überlebens bzw. die Dauer der Rezidivfreiheit oder das zeitliche Intervall der Tumorfreiheit des Patienten vor. Daher stimmen wir mit den GBA-Überlegungen in diesem Punkt nicht überein.</p>
<p>Die patientenindividuelle Nachbeobachtungszeit soll mindestens 24 Monate betragen.</p>	<p>Eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 24 Monaten nach der Intervention wird als angemessen angesehen, um die Dauerhaftigkeit der</p>	<p>Wir schlagen eine Nachverfolgung bis zum Endpunkt „treatment failure“ vor. Es würden auf diese Weise Daten bzgl. Überleben und weitere Krebstherapien gesammelt. Alle unerwünschten Ereignisse sollten bis zu 28 Tage nach der letzten Erstlinien-</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>Veränderungen – auch mit Blick auf ein mögliches spätes Therapieversagen – abschätzen zu können.</p> <p>Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Chemotherapie erfasst und bis zur Rückbildung oder Stabilisierung beobachtet werden. Neu auftretende (Erstlinien-) chemotherapeutische oder Medizinprodukt- oder verfahrensbedingte Nebenwirkungen werden bis zum Tod erfasst. Es wird vorgeschlagen, Lebensqualitätsdaten krankheitsspezifisch via EORTC QLQ-C30 plus EORTC PAN-26 und generisch via EQ-5D-3L bis zum Tod oder bis zum Studienende zu sammeln.</p>
--	---	--

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
<p>Die Art und Anzahl sämtlicher weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.</p> <p>Insbesondere Chemotherapeutika, (Radio-)Chemotherapie und Schmerzmittel sollen dokumentiert werden. Es ist zu prüfen, ob eine Effektmodifikation durch relevante therapeutische Interventionen vorliegt.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Alle begleitende therapeutischen Interventionen sollten bis zum „treatment failure“ gesammelt werden. Alle anschliessenden Anti-Krebs-Behandlungen sollten bis zum Tod gesammelt werden. Dies würde die Analyse der Effektmodifikation dieser Behandlungen sowie jede Unausgewogenheit des Zugangs zu Behandlungen oder der Verwendung weiterer Krebsbehandlung zwischen den Armen ermöglichen.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	<p>Die schon erwähnten Studie in ähnlicher Patientenpopulation NEOLAP (Kunzmann V, Siveke JT, Algül H, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer [NEOLAP-AIO-PAK-0113]: a multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021. 6: 128-38) rekrutierte Patienten durch 28 Studienzentren, die ebenfalls schon erwähnte Studien in ähnlicher Patientenpopulation CONKO-007 (Fietkau R, Grützmann R, Wittel UA, et al. R0 resection following chemo (radio)therapy improves survival of primary inoperable pancreatic cancer patients. Interim results of the German randomized CONKO-007± trial. Strahlenther Onkol 2021. 197: 8-18) rekrutierte die Patienten durch 52 Studienzentren.</p> <p>Daher gehen wir von etwa 25 bis etwa 50 deutsche Studienzentren aus, die für die Erprobungsstudie in Frage kämen.</p>
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	<p>25 Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen.</p>
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	<p>Wichtig wäre eine kostendeckende und EU-Recht-konforme Finanzierung (Vergütung der RECIST-Auswertung, Software zur Strahlenschutz-bezogenen Dosisberechnung, Dokumentations-Honorar, etc.).</p>
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	<p>Aktuell sind keine Studien bekannt, welche in der gleichen Population Patienten rekrutieren.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Ergänzende Fragen

Dem G-BA liegt die Information vor, dass derzeit allein die Gemcitabin-Monotherapie für die Anwendung bei der gegenständlichen Population zugelassen ist. Inwiefern stellt aus Ihrer Sicht die Injektions-Implantation von radioaktiv-markierten Mikropartikeln zusätzlich zu einer Gemcitabin-Monotherapie im Vergleich zur alleinigen Gemcitabin-Monotherapie eine versorgungsrelevante Fragestellung dar?

Die Information des GBA bzgl. der alleinigen Zulassung der Gemcitabin-Monotherapie für die Anwendung bei der gegenständlichen Population ist aus unserer Sicht nicht korrekt.

Wir verweisen diesbezüglich einerseits auf die schon erwähnten Empfehlungen der evidenzbasierten S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom Version 2.0 der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe (DKH) vom Dezember 2021 sowie der evidenzbasierten Onkopedia-Leitlinie zum Pankreaskarzinom der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) aus Oktober 2018 und andererseits der ebenfalls bereits erwähnten Studien NEOLAP (Kunzmann V, Siveke JT, Algül H, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer [NEOLAP-AIO-PAK-0113]: a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021. 6: 128-38) und CONKO-007 (Fietkau R, Grützmann R, Wittel UA, et al. R0 resection following chemo (radio)therapy improves survival of primary inoperable pancreatic cancer patients. Interim results of the German randomized CONKO-007± trial. *Strahlenther Onkol* 2021. 197: 8-18), welche ausschließlich im deutschen Versorgungskontext ähnliche Patienten rekrutierten und mit Erstlinien-Kombinations-Chemotherapien Gemcitabin + nab-Paclitaxel bzw. FOLFIRINOX behandelten.

Darüber hinaus kann anhand einer deutschen Registerstudie (Hegewisch-Becker S, Aldaoud A, Wolf T, et al. Results from the

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Ergänzende Fragen	
	prospective German Tumour Registry Pancreatic Cancer clinical cohort study: Treatment algorithms and survival of 1,174 patients with locally advanced, inoperable, or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. Int. J. Cancer 2019. 144: 981-990) belegt werden, das 41,7% der Patienten Gemcitabin + nab-Paclitaxel oder 24,2% der Patienten FOLFIRINOX in der Erstlinie-Kombinations-Chemotherapie und 23,2% der Patienten Gemcitabin in der Erstlinie-Mono-Chemotherapie erhalten haben.
Sehen Sie mögliche Schwierigkeiten in der Machbarkeit der Erprobungsstudie aufgrund abweichender Leitlinienempfehlungen zur Erstlinien-Chemotherapie? Haben Sie Kenntnisse darüber, bei welchen derzeit off-Label eingesetzten Wirkstoffen Erweiterungen der Zulassung auf die gegenständliche Zielpopulation in naher Zukunft erwartbar sind?	Sofern den schon erwähnten Empfehlungen der evidenzbasierten S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom Version 2.0 der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe (DKH) vom Dezember 2021 sowie der evidenzbasierten Onkopedia-Leitlinie zum Pankreaskarzinom der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) aus Oktober 2018 hinsichtlich der Erstlinien-Kombinations-Chemotherapien entsprochen wird, sehen wir keine Schwierigkeiten, andernfalls erwarten wir erhebliche Rekrutierungsschwierigkeiten, sowohl hinsichtlich Kliniken als auch Patienten.
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Zur Erbringung der Intervention sind Anästhesisten, Nuklearmediziner, Gastroenterologen (Endoskopiker), Onkologen und Pankreaschirurgen sowie diagnostische Radiologen erforderlich. Darüber hinaus ist ein nuklearmedizinisches Heißlabor einschließlich Medizinphysiker zur Präparation der Dosis erforderlich.

Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Hinsichtlich der Berücksichtigung der Versorgungsrealität wird darauf hingewiesen, daß der Interventionsarm im stationären Versorgungssektor erbracht wird, während die Kontrollarm häufig auch im ambulanten Versorgungssektors erbracht wird.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	<p>Es erscheint vor dem Hintergrund der Erfahrungen der NEOLAP-Studie (Kunzmann V, Siveke JT, Algül H, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer [NEOLAP-AIO-PAK-0113]: a multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021. 6: 128–38) unrealistisch, dass die Erprobungsstudie innerhalb von zwei Jahren nach § 137h Absatz 4 Satz 9 SGB V abgeschlossen werden kann. Die NEOLAP-Studie benötigte rund 41 Monate zur Rekrutierung von 130 randomisierten Patienten durch 28 deutsche Studienzentren und weitere 32 Monate zur Nachbeobachtung (mediane Nachbeobachtungsdauer: 24,9 Monate), Auswertung und Publikation. Dies gilt umso mehr, als eine einheitliche Definition des lokal fortgeschrittenen Bauchspeicheldrüsenkrebses fehlt, was sich ausdrückt in der Herausforderung für die ärztlichen Behandler im Rahmen der NEOLAP-Studie in der Differenzierung von borderline und irresektablen Bauchspeicheldrüsenkrebs.</p> <p>Gleiches gilt bzgl. der Erfahrungen aus der CONKO-007-Studie (Fietkau R, Grützmann R, Wittel UA, et al. R0 resection following chemo (radio)therapy improves survival of primary inoperable pancreatic cancer patients. Interim results of the German randomized CONKO-007± trial. Strahlenther Onkol 2021. 197: 8–18), in der 126 randomisierte Patienten von 52 deutschen Studienzentren innerhalb</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Ergänzende Fragen	
	von 36 Monaten rekrutiert wurden, wobei die Nachbeobachtung (24 Monate), Auswertung und nachfolgende Publikation weitere 57 Monate in Anspruch nahm.
Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Vorgeschlagen wird eine Analyse der Zeit bis zum Therapieversagen. Für die Vergleichsgruppe mit einer alleinigen leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie kann eine Rate von 88% für ein Therapieversagen innerhalb von 12 Monaten angenommen werden.</p> <p>Da es sich bei der Intervention um eine zusätzliche Maßnahme zur leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie 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).</p>	<p>Unter diesen Annahmen erscheint die Stichprobengröße angemessen. Es ist allerdings unklar, woher die 88% Therapieversagensrate kommt, aber die Erklärung könnte in der Referenz auf eine Gemcitabin-Erstlinien-Mono-Chemotherapie beruhen. Die Therapieversagensrate für eine Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie mit Gemcitabin + Nab-Paclitaxel oder FOLFIRINOX ist unter Berücksichtigung der entsprechenden klinischen Evidenz und den darauf basierenden Leitlinienempfehlungen niedriger, so daß wiederum der Unterschied zwischen dem Interventions- und dem Kontrollarm kleiner und damit die erforderliche Patientenzahl zum Erreichen eines auch statistisch relevanten Unterschiedes größer ist, was im Rückschluß die Rekrutierung einer größeren Patientenpopulation erforderlich macht.</p> <p>Unter Abgleich der Annahmen des GBA hinsichtlich der Therapieversagensrate nach 12 Monaten mit den Ergebnisse der PanCO-Studie [Ross P, Wasan H, Croagh D, et al. Results of a Single-Arm Pilot Study of 32P Microparticles in Unresectable Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma with Gemcitabine/Nab-Paclitaxel or FOLFIRINOX Chemotherapy. ESMO open 2021. Volume 7, Issue 1,</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
	<p>100356] (ohne 2 Patienten, die nach <1 Jahr der Nachbeobachtung verloren gingen) bzgl. des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival; PFS) ergibt sich folgendes Bild:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS & Annahme von R1-Resektion als Misserfolg (Per Protokoll-Population): 80% - PFS & Ignorierung von R1-Resektion außer bei Progression: 75%

Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier: 250 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 7.000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,75 Millionen € berechnen.</p>	<p>Aus unserer studienbezogenen Erfahrung sollte ein kostendeckendes Honorar für die Erhebung und Dokumentation von 2.500 € / eingeschlossenem Pat. vorgesehen werden, um die Bereitschaft der Kliniken zur Rekrutierung von geeigneten Patienten nicht durch unzulängliche Finanzierung der studienbezogenen Mehraufwände zu konterkarieren.</p>

Literaturliste

Nr	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Ross P, Wasan H, Croagh D, et al.
	TI:	Results of a Single-Arm Pilot Study of 32P Microparticles in Unresectable Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma with Gemcitabine/Nab-Paclitaxel or FOLFIRINOX Chemotherapy.
	SO:	ESMO open 2021. Volume 7, Issue 1, 100356

Fragebogen

2	AU:	Fietkau R, Grützmann R, Wittel UA, et al.
	TI:	R0 resection following chemo (radio)therapy improves survival of primary inoperable pancreatic cancer patients. Interim results of the German randomized CONKO-007± trial.
	SO:	Strahlenther Onkol 2021. 197: 8–18.
3	AU:	Kunzmann V, Siveke JT, Algül H, et al.
	TI:	Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer [NEOLAP-AIO-PAK-0113]: a multicentre, randomised, phase 2 trial.
	SO:	Lancet Gastroenterol Hepatol 2021. 6: 128–38.
4	AU:	Hegewisch-Becker S, Aldaoud A, Wolf T, et al.
	TI:	Results from the prospective German Tumour Registry Pancreatic Cancer clinical cohort study: Treatment algorithms and survival of 1,174 patients with locally advanced, inoperable, or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma.
	SO:	Int. J. Cancer 2019. 144: 981-990.
5	AU:	Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, et al.
	TI:	International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017.
	SO:	Pancreatology 2018. 18; 1: 2-11
6	AU:	Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al.
	TI:	FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer.
	SO:	N Engl J Med 2018; 379: 2395-2406.

Eckpunkte einer möglichen Erprobungsstudie

Ein mögliches Ergebnis der Bewertung des Nutzens durch den G-BA kann sein, dass weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als belegt anzusehen ist (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V). In diesem Fall hat der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem entsprechenden Beschluss über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V zu entscheiden.

In diesem Abschnitt können Sie mögliche Eckpunkte einer Erprobungsstudie darlegen. Die hier dargelegten Eckpunkte werden bei der Konzeption der Erprobungsstudie berücksichtigt. Beachten Sie dabei bitte, dass die mit den Eckpunkten zu skizzierende Erprobungsstudie eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau (vgl. 2. Kapitel § 13 Absatz 2 Verfo) bezweckt. Für die Angaben zu den Eckpunkten sind klinisch-wissenschaftliche Begründungen wichtig.

Angaben in diesem Abschnitt haben keinen Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung. Der G-BA ist jedoch sehr an Informationen in diesem Bereich interessiert, insbesondere für den Fall, dass von Fachgesellschaften, Studiengruppen oder einzelnen Krankenhäusern bereits konkrete Studienkonzepte zur angefragten Methode in der Entwicklung befindlich sind. Die Informationen können dazu beitragen, dass die Erstellung einer Erprobungs-Richtlinie erleichtert wird.

Bei der Darlegung möglicher Eckpunkte beachten Sie bitte folgende Aspekte:

- *Die Anforderungen an die Erprobung nach § 137e SGB V haben unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu gewährleisten.*
- *Die Erprobung ist in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist.*

Unter Punkt A können Sie daher mögliche Eckpunkte einer Studie benennen, die den Nutzenbeleg erbringen soll.

Mögliche Eckpunkte einer Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll

1. Fragestellung

Formulieren Sie hier die Fragestellung der Erprobungsstudie unter kurzer Benennung der Zielpopulation, der Intervention und der Kontrollintervention sowie der Endpunkte.

Kollektiv: Nichtmetastasierte Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (borderline oder nicht operabel)
(direkt operable Patienten sind ausgeschlossen)

Fragestellung: Verbesserung der Rate der Patienten für die sekundäre Operabilität durch den Einsatz von endoskopischer Injektionsimplantation von ³²P-Mikropartikeln in Kombination mit Chemotherapie konform Onkopedia-Leitlinie

Verantwortlich:

Prof. Dr. med. Alexander Drzezga (Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin),
Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin),
Prof. Dr. med. Christiane Bruns (Direktorin der Klinik und Poliklinik für Allgemein-,
Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie),

Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-,
Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie),

Prof. Dr. med. Tobias Goeser (Direktor der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie
und Hepatologie),

Prof. Dr. med. Ulrich Töx (Leiter der Endoskopie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik
für Gastroenterologie)

Dr. med. Nathalie Jaspers (Oberärztin der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin,
Gastroenterologie und Hepatologie sowie Ansprechpartnerin für das Fortbildungsportal
für kontrastverstärkte Echokardiographie bzw. Ultraschall-Untersuchungen (contrast
enhanced ultrasound [CEUS]))

Priv.-Doz. Dr. med. Thorsten Persigehl (Leitender Oberarzt des Instituts für
diagnostische und interventionelle Radiologie),

Prof. Dr. med. Reinhard Büttner (Direktor des Instituts für Allgemeine Pathologie und
Pathologische Anatomie),

Prof. Dr. med. Alexander Quaas (Stellvertretender Leiter des Instituts für Allgemeine
Pathologie und Pathologische Anatomie)

Dr. med. Burkhard Deuss (Geschäftsführender Gesellschafter der ClinAssess
Gesellschaft für klinische Forschung mbH in Leverkusen)

Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale
Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie
sowie Studienleitung)

Mitglieder der Leitgruppe Pankreaskarzinome der Arbeitsgemeinschaft Internistische
Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Für das AIO ABCD (Universitätsklinika Aachen - Bonn - Köln - Düsseldorf) Leitung: Prof.
Dr. med. Michael Hallek (Direktor der Klinik und Poliklinik I für Innere Medizin des
Universitätsklinikum Köln) in Assoziation mit ABCDE (Universitätsklinikum Essen)

Bisher durchgeführte Studien in der Entität: 50

Durchführung: 20 bis 25 High-Volume-AIO-Zentren

Beratender Partner: John Hopkins University (Baltimore)
ggf. analoge Durchführung in Maryland

2. Studienpopulation

Die Angaben zur einzuschließenden Studienpopulation können hier, soweit erforderlich, konkretisiert werden; Abweichungen (z. B. im Sinne von Ein- und Ausschlusskriterien) gegenüber dem zugelassenen Anwendungsgebiet bedürfen der Begründung.

Siehe Punkt 1

3. Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)

Hier können die Angaben zur Intervention konkretisiert werden. Beschreiben und begründen Sie zudem die angemessene Vergleichsintervention für die mögliche Erprobungsstudie.

Studieneinschluss nach histologischer Sicherung

Therapie gemäss Onkopedia-Leitlinie

Re-Staging nach 2 Monaten

Randomisierung in Interventionsarm: Endoskopische Injektionsimplantation von ³²P-Mikropartikeln versus Non-Interventionsarm

Fortsetzung der Therapie gemäss Onkopedia-Leitlinie

Re-Staging nach 2 Monaten zur Prüfung der sekundären Operabilität

Chirurgische Evaluation

Adjuvante Therapie: Investigator Choice oder palliative Fortsetzung

4. Endpunkte

Benennen Sie einen patientenrelevanten primären Endpunkt. Schätzen Sie bezogen auf den primären Endpunkt den erwarteten Effekt begründet ab und legen Sie die klinische Relevanz des Effekts dar. Zudem sind mögliche weitere Endpunkte (sekundäre Endpunkte) sowie erwartete unerwünschte Ereignisse zu benennen. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt valide Erhebungsinstrumente und -methoden.

Primärer Endpunkt: Rate sekundäre Operabilität: Erwartete Steigerung um 20%

Sekundäre Endpunkte: Rate der R0-Resektionen – Gesamtüberleben – progressionsfreies Überleben - 2-Jahresüberleben – Quality of Life

Erhebungsinstrumente und Methoden erfolgen in Analogie zur AIO-NEOLAP-Studie [Kunzmann V, Siveke JT, Algül H, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (NEOLAP-AIO-PAK-0113): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021. 6: 128-38] und zur HOLIPANC-Studie [Gebauer F, Damanakis AI, Popp F, et al. Study protocol of an open-label, single arm phase II trial investigating the efficacy, safety and quality of life of neoadjuvant chemotherapy with liposomal irinotecan combined with Oxaliplatin and 5- fluorouracil/Folinic acid followed by curative surgical resection in patients with hepatic Oligometastatic adenocarcinoma of the pancreas (HOLIPANC). *BMC Cancer* 2021. 21:1239]

5. Studientyp

Die Studie muss geeignet sein, eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau zu erlauben.

Hierbei soll es sich soweit möglich, um eine Studie der Evidenzstufe I gemäß 2. Kapitel § 11 Verfahrensordnung mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) handeln. Bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen kann es unmöglich oder unangemessen sein, Studien dieser Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen. Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch - auch unter Berücksichtigung der jeweiligen medizinischen Notwendigkeit - zum Schutz der Patientinnen und Patienten umso mehr einer Begründung je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird. Dafür ist der potenzielle Nutzen einer Methode, insbesondere gegen die Risiken der Anwendung bei Patientinnen oder Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen. Hierbei ist insbesondere sicherzustellen, dass die methodischen Anforderungen an die Studiendurchführung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität so ausgestaltet werden, dass sie hinreichend praktikabel sind.

Falls eine randomisierte kontrollierte Studie für die Erprobung nicht in Frage kommt, ist das zu begründen und darzulegen, wie mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses vermieden werden sollen.

Legen Sie Maßnahmen dar, mit denen eine effektive Verblindung gewährleistet werden kann.

Spezifische Besonderheiten (z. B. mehr als 2 Behandlungsarme, Crossover- oder faktorielles Design, Nicht-Unterlegenheitsstudie etc.) sind spezifisch darzustellen und ggf. zu begründen.

Die optimale Studienqualität und Studiendurchführung sowie Auswertung ist gewährleistet – die Durchführung erfolgt in Analogie zur AIO-NEOLAP-Studie [Kunzmann V, Siveke JT, Algül H, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (NEOLAP-AIO-PAK-0113): a multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021. 6: 128-38] und zur HOLIPANC-Studie [Gebauer F, Damanakis AI, Popp F, et al. Study protocol of an open-label, single arm phase II trial investigating the efficacy, safety and quality of life of neoadjuvant chemotherapy with liposomal irinotecan combined with Oxaliplatin and 5- fluorouracil/Folinic acid followed by curative surgical resection in patients with hepatic Oligometastatic adenocarcinoma of the pancreas (HOLIPANC). BMC Cancer 2021. 21:1239].

Weitere Studien könnten hier aufgeführt werden (Footpath, Sepion, CONKO-Studien etc.) Die genaue Planung und Durchführung erfolgt in engster Abstimmung mit der Leitgruppe Pankreaskarzinome der AIO (Mitglied Dr. Dirk Waldschmidt) – zudem besteht eine Kooperation zur John Hopkins University (analoge Durchführung dort könnte zur Integration in den Datenpool genutzt werden.

Zusätzlich werden ausführliche translationale Aspekte verfolgt.

6. Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

Siehe oben – nach optimalen Qualitätskriterien von AIO, DKG und John Hopkins University

7. Fallzahlabeschätzung und Studiendauer

Nehmen Sie basierend auf dem unter Nummer 3 dargestellten erwarteten Effekt bezogen auf den primären Endpunkt eine vorläufige Fallzahlschätzung vor.

Geben Sie die geschätzte Studiendauer einschließlich der Nachbeobachtungszeit (ungefährer Zeitablaufplan untergliedert in Rekrutierung - Intervention - Beobachtung - Auswertung) sowie Erhebungszeitpunkte für die unter 3. benannten Endpunkte an. Das Follow-up ist unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs und der erwarteten Effekte zu begründen. Nehmen Sie anhand der Fallzahlplanung eine Abschätzung des Rekrutierungszeitraums vor und legen Sie das Vorgehen zur Rekrutierung der Studienteilnehmer dar.

geschätzte Studiendauer einschließlich der Nachbeobachtungszeit: vier bis fünf Jahre (ungefährer Zeitablaufplan untergliedert in Rekrutierung: 18 Monate – Intervention: 1 Woche – Beobachtung: zwei bis drei Jahre – Auswertung: sechs Monate)

Fallzahl: 200 (10 Patienten pro TOP-AIO-Zentrum n=20)

8. Studienkosten

Eine erste Schätzung der möglichen Kosten einer Erprobungsstudie unter Berücksichtigung der Ausführungen unter Nummer 1 bis 7 kann angegeben werden.

Die möglichen Gesamtkosten belaufen sich auf Euro 1,5 bis 2,0 Mio.

9. Als Volltexte beigefügte Literatur

Führen Sie nachfolgend sämtliche von Ihnen in Abschnitt IV zitierten Quellen in alphabetischer Reihenfolge des Nachnamens des Erstautors auf Grundlage einer gängigen wissenschaftlichen Formatierung (zum Beispiel Vancouver Style) auf.

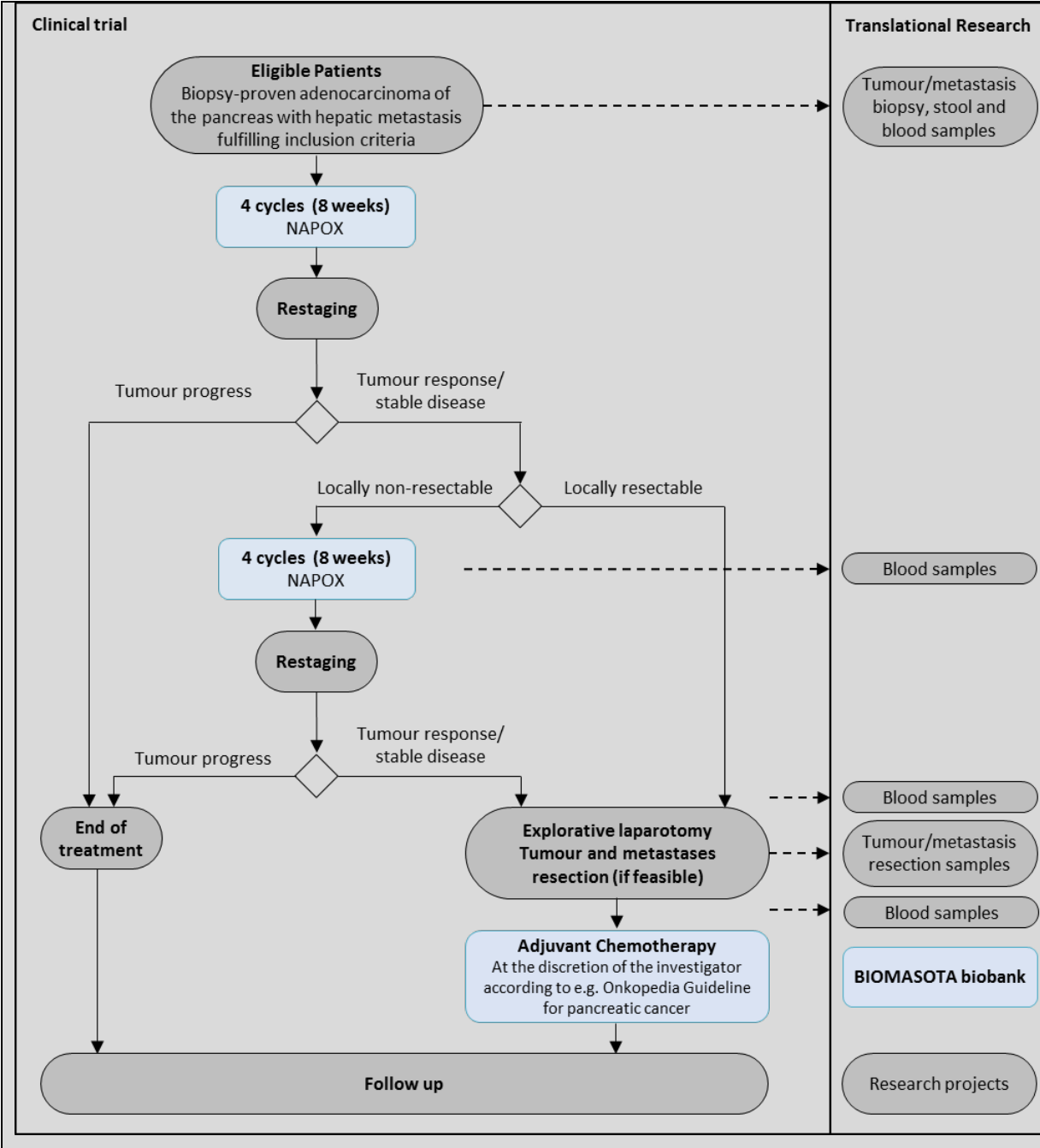
Diese Quellen sind als Volltexte beizufügen.

A. Literaturverzeichnis

1. Globoscan 2018. *World Fact Sheet*. 26.07.2019]; Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>.
2. Rahib, L., et al., *Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States*. *Cancer Res*, 2014. **74**(11): p. 2913-21.
3. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer Statistics, 2017*. *CA Cancer J Clin*, 2017. **67**(1): p. 7-30.
4. Robert Koch Institut, *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. 2017.
5. Neoptolemos, J.P., et al., *Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial*. *Lancet*, 2017. **389**(10073): p. 1011-1024.
6. Oettle, H., et al., *Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial*. *Jama*, 2007. **297**(3): p. 267-77.
7. Conroy, T., et al., *FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(19): p. 1817-25.
8. Von Hoff, D.D., et al., *Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine*. *N Engl J Med*, 2013. **369**(18): p. 1691-703.
9. Wang-Gillam, A., et al., *Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial*. *Lancet*, 2016. **387**(10018): p. 545-557.
10. Wainberg, Z., et al., *SO-005A phase 1/2, open-label, dose-expansion study of liposomal irinotecan (nal-IRI) plus 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) and oxaliplatin (OX) in patients with previously untreated metastatic pancreatic cancer*. *Annals of Oncology*, 2019. **30**(Supplement_4).
11. Oettle H, B.T., Borner M, Faber G, Fietkau R, Heinemann V, Neumann UP, Pritzkuleit R, Sinn M, Waldschmidt DT, Wörmann B, in Kooperation mit der AIO (2018). *Pankreaskarzinom*. 26.07.2019]; Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pankreaskarzinom/@_@guideline/html/index.html.
12. Tempero, M.A., et al., *Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2014: featured updates to the NCCN guidelines*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014. **12**(8): p. 1083-93.
13. Fahy, B.N., et al., *Synchronous hepatic metastases from colon cancer: changing treatment strategies and results of surgical intervention*. *Ann Surg Oncol*, 2009. **16**(2): p. 361-70.
14. Groeschl, R.T., et al., *Hepatectomy for noncolorectal non-neuroendocrine metastatic cancer: a multi-institutional analysis*. *J Am Coll Surg*, 2012. **214**(5): p. 769-77.
15. Pox, C., et al., *[S3-guideline colorectal cancer version 1.0]*. *Z Gastroenterol*, 2013. **51**(8): p. 753-854.
16. Tachezy, M., et al., *Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: Disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis*. *Surgery*, 2016. **160**(1): p. 136-144.
17. Hackert, T., et al., *Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer*. *Eur J Surg Oncol*, 2017. **43**(2): p. 358-363.
18. Iida, T., et al., *Successful management of metachronous liver metastasis after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal carcinoma using hepatectomy and chemotherapy: a case report*. *Anticancer Res*, 2014. **34**(5): p. 2417-20.
19. Matsuda, T., et al., *Successful resection of advanced pancreatic tail cancer after neoadjuvant gemcitabine chemotherapy: report of a case*. *Surg Today*, 2006. **36**(8): p. 754-7.
20. Michalski, C.W., et al., *Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review*. *Dig Surg*, 2008. **25**(6): p. 473-80.

21. Shrikhande, S.V., et al., *Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma*. *Ann Surg Oncol*, 2007. **14**(1): p. 118-27.
22. Singh, A., T. Singh, and A. Chaudhary, *Synchronous resection of solitary liver metastases with pancreaticoduodenectomy*. *Jop*, 2010. **11**(5): p. 434-8.
23. IPSEN Group, *Investigator's Brochure for irinotecan liposome injection, version 12*. September 2018.
24. Tempero, M.A., et al., *Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017. **15**(8): p. 1028-1061.
25. Eisenhauer, E.A., et al., *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. *Eur J Cancer*, 2009. **45**(2): p. 228-47.
26. Brierley, J., M. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM Classification of malignant tumours*. 8 ed. 2017: Union for international cancer control.
27. Wittekind, C., et al., *A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status*. *Cancer*, 2009. **115**(15): p. 3483-8.
28. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. *Am J Clin Oncol*, 1982. **5**(6): p. 649-55.
29. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. *Ann Surg*, 2004. **240**(2): p. 205-13.
30. Bassi, C., et al., *The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After*. *Surgery*, 2017. **161**(3): p. 584-591.
31. Wente, M.N., et al., *Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition*. *Surgery*, 2007. **142**(1): p. 20-5.
32. Wente, M.N., et al., *Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)*. *Surgery*, 2007. **142**(5): p. 761-8.
33. Child, C.G. and J.G. Turcotte, *Surgery and portal hypertension*. *Major Probl Clin Surg*, 1964. **1**: p. 1-85.
34. Pugh, R.N., et al., *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. *Br J Surg*, 1973. **60**(8): p. 646-9.

Studienablauf bei Holipanc:



Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren

Mit Beschluss vom 18. März 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

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

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendigen Studien sollen durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 23. April 2022.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)

Fragebogen

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit nicht metastasiertem, irresektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreastumor die einmalige endoskopische Injektions-Implantation von ³²Phosphor markierten Mikropartikeln zusätzlich zur leitliniengerechten Erstlinienchemotherapie im Vergleich zur alleinigen leitliniengerechten Erstlinienchemotherapie in Bezug auf das Therapieversagen überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
<p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind</p> <ul style="list-style-type: none">• Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreastumor,• deren Tumor irresektabel ist und• die eine leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie erhalten.	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht die treffende Beschreibung der Studienpopulation? Wenn nicht, wie sollte die Studienpopulation definiert werden?</p>	<p>Die Lokalthherapie des lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms hat ihren Stellenwert bei Patienten, die in den ersten Monaten eine Systemtherapie keine Fernmetastasierung entwickeln, wie zum Beispiel in der prospektiv randomisierten Phase-III LAP-07-Studie gezeigt. Hierbei wurde eine Radiochemotherapie durchgeführt. Wesentliches Ergebnis, war, dass Patienten auf „drug holiday“ gehen konnten, ohne dass die Gesamtüberlebensrate dadurch beeinträchtigt gewesen wäre. Allerdings ist der Stellenwert der Lokalthherapie nicht so einzuschätzen, dass diese jeder Patient mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung erhalten sollte. Wichtig ist in diesem Sinne auch die Abgrenzung der Patienten mit einem Borderline-resektablen Pankreaskarzinom (BRPC) von Patienten mit einem nicht resektablen Pankreaskarzinom, da bei Patienten mit BRPC die Prüfung einer Resektabilität nach einer neoadjuvant intendierten Therapie einen wesentlich wichtigeren Bestandteil darstellt als bei den nicht resektablen Tumoren. Eine klare Aussage dazu wird auf im Jahr 2023 die Analyse der CONKO-007-</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

		<p>Studie ergeben, bei der die Kriterien der Resektabilität besonders stringent beurteilt wurden.</p> <p>Gegebenenfalls sollte die Population noch um „funktionell Inoperable“ Patienten erweitert werden. Die australische 1-Arm-Studie (PanCO) mit 12 Patienten wurde kürzlich publiziert (Naidu, Endoscopy. 2022 Jan;54(1):75-80). In dieser Studie durften auch Patienten mit prinzipiell resektablen Tumoren eingeschlossen werden, wenn die Patienten (z.B. aus internistischen Gründen) keine großen Eingriffe überleben würden (so genannte „funktionelle Inoperabilität“). Gleiche Einschlusskriterien finden sich in einer weiteren 1-Arm-Studie (OncoPaC-1, NCT03076216), deren erste Ergebnisse auf dem amerikanischen Radioonkologen-Kongress (ASTRO) 2019 vorgestellt wurden.</p>
<p>Die Evaluation der Irresektabilität des Tumors soll gemäß Leitlinienempfehlungen neben der anatomischen Definition auch tumorbiologische Faktoren sowie konditionale Voraussetzungen (beispielsweise erhoben über den ECOG Performance Status der Patientinnen und Patienten) berücksichtigen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Evaluation der Irresektabilität überein? Falls nein, wie sollte aus Ihrer Sicht die Irresektabilität des Tumors evaluiert werden? Welche tumorbiologischen Faktoren sollten berücksichtigt werden? Welches validierte Erhebungsinstrument ist aus Ihrer Sicht geeignet, konditionale Voraussetzungen zur Bestimmung der Tumorresektabilität zu erfassen?</p>	<p>Die lokale Resektabilität wird klinisch weitgehend nach anatomischen Gesichtspunkten ggf. sogar chirurgisch explorativ bewertet. Die funktionelle Operabilität nur nach ECOG einzuschätzen ist ggf. unzureichend und muss von erfahrenen Chirurgen bewertet werden.</p> <p>Die Evaluation nach tumorbiologischen Gesichtspunkten ist irrelevant.</p>

Fragebogen

<p>Von der Erprobungsstudie auszuschließen sind Patientinnen und Patienten mit primär resektablen, mit grenzwertig resektablen oder bereits metastasierten Pankreastumoren sowie Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine (externe) Radiotherapie erhalten.</p>	<p>Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zu den genannten Ausschlusskriterien überein? Gibt es andere bzw. weitere Ausschlusskriterien, die berücksichtigt werden sollten?</p>	<p>Wir stimmen der Überlegung zu.</p>
<p>Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)</p>		
<p>Intervention ist die einmalige, endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³²P- markierten Mikropartikeln zusätzlich zur leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren? Sind Ihnen weitere radioaktiv markierte Mikropartikel mit vergleichbarem Wirkprinzip bekannt, die im Rahmen der Intervention zur Anwendung kommen können? Falls ja, belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur.</p>	<p>Die Intervention wird laut Hersteller als Brachytherapie bezeichnet (https://www.oncosil.com/global/technology) und fällt damit in den Kompetenzbereich einer/eines fachkundigen Stahlerapeut*in und Medizinphysiker*in.</p> <p>Eine einmalige Brachytherapie mit Injektions-Mikropartikeln, die im Körper des Patienten verbleiben, schätzt die DEGRO als sehr kritisch ein, denn es bestehen erhebliche strahlenschutzrechtliche und vor allem dosimetrische Bedenken in der Anwendung und der präzisen Wiederholbarkeit des Verfahrens. Das Einspritzen in eine zufällig erreichte Position innerhalb eines Tumors korreliert nicht mit einer in der Brachytherapie üblichen tumor-umschließenden Dosis (Isodose). Insbesondere bei irresektablen Patienten bestehen Gefäßummauerungen (Truncus/AMS), sodass hier eigentlich eine therapeutische Dosis gefäßnah erreicht werden sollte. Die Punktion dieser Gefäße im Zuge einer nicht-bildgestützten Brachytherapie wäre fatal.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

		<p>Somit besteht nicht nur Unsicherheit im Hinblick auf die geeignete Dosisverteilung in Gewebe mit Resektionsziel, sondern auch Unsicherheit im Sinne der Exposition oder iatrogenen Verletzung umliegender Risikostrukturen.</p> <p>Die Anwendung einer lokalen Dosis ist selbst der seit vielen Jahrzehnten etablierten (HDR/LDR) Brachytherapie nicht trivial. Dies stellt einen vergleichbaren Ansatz dar, der jedoch aufwändig geplant und qualitätskontrolliert wird. Eine Qualitätskontrolle vor allem für die Wiederholbarkeit ist für das hier zu evaluierende Verfahren derzeit nicht ersichtlich. Deutlich besser zu berechnen, zu applizieren, zu messen und zu qualitätskontrollieren (Zielvolumen und Risikoorgane) wäre z.B. die (externe) stereotaktische Strahlentherapie (SBRT oder SABR).</p> <p>In jeder Hinsicht ist für dieses Verfahren neben dem Medizinproduktegesetz (MPG) und dem Arzneimittelgesetz (AMG) auch die Genehmigung des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) einzuholen. Üblich ist hierbei auch eine vorgeschaltete Evaluierung durch die DEGRO Expertenkommission.</p> <p>Wir schätzen dieses Verfahren aufgrund der geringen Zahl an Publikationen und insbesondere fehlender Sicherheitsdaten für nicht als Phase-III-geeignet ein, d.h. es müssen erst ausreichend Sicherheitsdaten aus Strahlenschutz- und Reproduzierbarkeits-Studien vorgelegt werden, bevor randomisierte Vergleiche mit leitlinienrelevanten Therapien durchgeführt werden.</p> <p>Die relevantesten Nebenwirkungen bei der Anwendung von 32P Partikeln bei Pankreaskarzinomen sind Spättoxizitäten an Magen und Duodenum, die potenziell fatal sein können. Daher ist in</p>
--	--	---

Fragebogen

		<p>weiteren early-phase-Studien insbesondere auf diesen Endpunkt zu achten. Häufig stellen sich diese Nebenwirkungen erst nach 6-12 Monaten ein. Im Rahmen der Einbringung des radioaktiven Strahlers im Sinne einer Injektion kann im ungünstigen Falle über die Blutbahn eine erhöhte Konzentration auf die benachbarten Abschnitte des Zwölffingerdarms und des Magens ausgeschwemmt werden, sowie über dem portalvenösen Abfluss in Richtung Leber. Dadurch ist es schwer, individuell Toxizität dieser Art während der Durchführung der Maßnahme vorherzusagen. Dies ist ein entscheidender dosimetrischer Nachteil der 32P-Therapie gegenüber der besser zu planenden SBRT.</p>
<p>Die Vergleichsintervention ist die alleinige leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie ggf. gefolgt von einer (Chemo)-Radiotherapie.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren?</p>	<p>Die Standardtherapie bei nicht resektablen lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen ist die Systemtherapie (üblicherweise FOLFIRNOX).</p> <p>Die publizierte 1-Arm Studie zur 32P-Therapie zeigt eine Konversionsrate von ungefähr 20% (Ross et al. ESMO Open 2021). Da vor Beginn der 32P-Therapie keine Quantifizierung der Resektabilität (durch internationale Standards) erfolgte, ist davon auszugehen, dass auch Patienten mit initial resektablen (oder Borderline-resektablen) Tumoren im Kollektiv befunden haben, sodass die Wirksamkeit u.U. deutlich geringer ist und die Konversionsrate in einem nach internationalem Standard bewerteten Kollektiv niedriger sein kann („echte“ irresektable PCA werden selten durch CT/CRT resektabel).</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

		<p>Zudem ist die Rate im Vergleich zur neoadjuvanten Chemotherapie oder upfront-stereotaktischen Ablation (SBRT) niedrig. Strobel et al. (10.1016/j.surg.2012.05.029) zeigen eine Konversionsrate von 46,7% nach neoadjuvanter Chemotherapie. Ähnliche Raten werden von Rosello et al. (10.1136/esmooopen-2020-000929) nach FOLFIRINOX berichtet.</p>
<p>Im Interventions- und Vergleichsinterventionsarm ist eine leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis anzuwenden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie überein? Welche Erstlinien-(Kombinations)-Chemotherapie(n) könnte(n) aus Ihrer Sicht im Interventions- und im Vergleichsinterventionsarm zur Anwendung kommen? Welche Leitlinienempfehlungen gibt es hierfür und wie sieht derzeit die Versorgungspraxis aus? Bitte beachten Sie hierzu auch die ergänzenden Fragen weiter unten.</p>	<p>Die alleinige Gemcitabin-basierte Chemotherapie (wie im Kontrollarm geplant) ist heute weitgehend obsolet. Nach heutigem Kenntnisstand sollte das (m)FOLFIRINOX-Schema (ggf. dosisreduziert) zur Anwendung kommen.</p>

Fragebogen

<p>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.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichbarkeit beider Studienarme überein? Wie kann aus Ihrer Sicht eine Vergleichbarkeit der Studienarme im Allgemeinen und insbesondere in Bezug auf die zur Anwendung kommenden Chemotherapie- bzw. auch Chemo-Radiotherapieregime in der Erprobungsstudie gewährleistet werden?</p>	<p>In der aktuellen Form werden die Studienarme nicht vergleichbar sein. In ähnlichen Kollektiven liegen die Drop-out-Raten bei 30%. Bei Randomisierung vor Applikation der Chemotherapie muss daher eine hohe Adhärenz (per Protocol-Therapie) gegeben sein oder eine strenge drop-out Regel mit Ersatzpatienten eintreten. Beides ist sicherlich schwer umsetzbar. Daher wäre es eher sinnvoll, zunächst die Chemotherapie zu applizieren und dann ausschließlich protokoll-konform behandelte (voll Chemo-exponierte) Patienten zu randomisieren.</p> <p>Sollte die 32P-Injektion zu mehr Komplikationen führen (das tatsächliche Tox-Profil ist nach aktueller Datenlage nicht vollständig bekannt) als Gemcitabin-Mono, ist mit einem attrition bias zu rechnen, da Teilnehmer mit endoskopischen Komplikationen die Studie im 32P-Arm abbrechen und so eine (positive) Selektion auftritt.</p>
<p>Endpunkte</p>		
<p>Der primäre Endpunkt ist das Therapieversagen als kombinierter Endpunkt aus den Teilkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nichterreichen einer R0-Resektion oder - Auftreten eines Rezidivs nach zuvor erreichter R0-Resektion oder - Tod. 	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu dem kombinierten primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt?</p>	<p>Aufgrund des offenen Designs der Studie kann ein Bias bei der nicht-invasiven Beurteilung der Resektabilität auftreten. So können die Studienärzte Patienten aus dem experimentellen Arm bei Grenzfällen eher als resektabel einstufen, als Patienten aus dem Kontrollarm. Auch eine unabhängige Expertenkommission kann dies nur schwer „extern“ beurteilen, da nur die explorative Laparotomie eine sinnvolle Evaluation geben kann.</p> <p>Effizienz-Endpunkte in einem so frühen Evaluationsstadium dieser Methodik sind insgesamt zweifelhaft und vermutlich wird weder die Expertenkommission der DEGRO noch das BfS einer</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>Sämtliche Teilkomponenten des kombinierten Endpunkts sind auch jeweils separat zu berichten.</p>		<p>solchen Studie ohne Vorbehalte zustimmen. Wichtig wäre in dieser Entwicklungsstufe zunächst deutlich mehr Sicherheitsdaten (AE/SAE/SUSAE) zu erheben. Die Daten der Phase-I-Studien sind derzeit unzureichend und haben keine langes FU, was insbesondere nötig wäre um spät auftretende Nebenwirkungen der ionisierenden Strahlung auszuschließen, da die Partikel ja im Patienten verbleiben und die Strahlenquellen nicht wieder herausgenommen werden.</p> <p>Unabhängig davon sollte der wichtigste primäre Endpunkt einer Phase 3-Studie bei dieser Indikation ausnahmslos das Gesamtüberleben sein.</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind neben den Teilkomponenten des primären Endpunktes (unter anderem) zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität (z.B. Schmerzen), • gesundheitsbezogene Lebensqualität (zu erfassen mittels eines krankheitsspezifischen validierten Instruments), • Krankenhausverweildauer • (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse 	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p>	<p>Es sollten klassische onkologische Outcomes (mPFS, PFS-6, QoL) als sekundäre Endpunkte definiert werden, um Vergleichbarkeit mit historischen Daten zu schaffen.</p> <p>Die Erhebung von krankheitsspezifischer QoL ist im Übrigen nur mit validierten Fragebögen (z.B. EORTC-PAN26) sinnvoll.</p>
<p>Studientyp und Beobachtungszeitraum</p>		

Fragebogen

<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>S.o. - wir schätzen dieses Verfahren aufgrund der geringen Zahl an Publikationen und insbesondere fehlender Sicherheitsdaten für nicht als Phase-III-geeignet ein, d.h. es müssen erst ausreichend Sicherheitsdaten aus Strahlenschutz- und Reproduzierbarkeits-Studien vorgelegt werden, bevor randomisierte Vergleiche mit leitlinienrelevanten Therapien durchgeführt werden.</p> <p>Es handelt sich um eine MPG- und AMG-Studie, die auch die Genehmigung des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) benötigt. Aufgrund der zu erwartenden limitierten Zahl an geeigneten Teilnehmern ist ein multizentrisches Vorgehen sinnvoll. Hierzu bedarf es jedoch umso mehr standardisierten strahlenschutzrechtlichen und dosimetrischen Qualitätskontrollen der einzelnen Studienzentren für die harmonisierte Bewertung des Verfahrens.</p>
<p>Die Randomisierung kann stratifiziert erfolgen.</p>	<p>Halten Sie die Durchführung einer Stratifizierung für sinnvoll? Wenn ja, wie sollte eine Stratifizierung erfolgen bzw. nach welchem Merkmal (z. B. eingesetztes Erstlinien-Chemotherapieregime)?</p>	<p>Es sollte nur ein Stratum definiert werden (Borderline vs. nicht-reskabel).</p>
<p>Die Endpunkterhebenden sind zu verblinden. Darüber hinaus ist zu prüfen, ob auch die Evaluation der Resektabilität verblindet erfolgen kann.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgaben?</p>	<p>Eine Verblindung ist <i>de facto</i> unmöglich, da es zu einer dokumentationspflichtigen Anwendung (Exposition) von ionisierender Strahlung gekommen ist und eine Injektion von nicht-radioaktiven Partikeln nicht geplant ist (und ethisch/prozedural schwer machbar wäre).</p>

Fragebogen

		<p>Eine verblindete Referenzbeurteilung wäre auch aus prozeduraler Sicht unmöglich, da die Resektabilität <i>in situ</i> (explorative Laparotomie) erfolgt.</p> <p>Aus der Erfahrung der CONCO-007-Studie ist bei der reinen Bild-Beurteilung der Resektabilität nicht mit Konsens eines chirurgischen Expertengremiums zu rechnen.</p>
<p>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.</p>	<p>Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. der vorgeschlagenen Analyse des primären Endpunkts?</p>	<p>Dieser Überlegung stimmen wir zu.</p>
<p>Die patientenindividuelle Nachbeobachtungszeit soll mindestens 24 Monate betragen.</p>	<p>Eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 24 Monaten nach der Intervention wird als angemessen angesehen, um die Dauerhaftigkeit der Veränderungen – auch mit Blick auf ein mögliches spätes Therapieversagen – abschätzen zu können.</p> <p>Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Dieser Überlegung stimmen wir zu.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
<p>Die Art und Anzahl sämtlicher weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.</p> <p>Insbesondere Chemotherapeutika, (Radio-)Chemotherapie und Schmerzmittel sollen dokumentiert werden. Es ist zu prüfen, ob eine Effektmodifikation durch relevante therapeutische Interventionen vorliegt.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Dieser Überlegung stimmen wir zu.</p>

Ergänzende Fragen	
<p>Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?</p>	<p>Vermutlich gibt es aufgrund der hohen Hürden für den Strahlenschutz (Umgangs-/Transport-/Entsorgungsgenehmigungen für offene Nuklide) nur einige wenige Deutsche Zentren, die für diese Anwendung in Frage kommen würden. Diese müssten dann gleichzeitig ausgewiesene Expertise im Bereich des Pankreaskarzinoms und hohe Fallzahlen (aufgrund der vielen Konkurrenzstudien zur totalen neoadjuvanten Therapie) vorhalten. Wir vermuten 5 bis maximal 10 Zentren, die technisch und 3 bis maximal 6 Zentren die klinisch eine solche Prozedur durchführen könnten.</p>

Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Die maximale Anzahl aufgrund der geringen Fallzahl der Indikation.
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Es wird aufgrund der geringen Fallzahl der Indikation und der limitierten Anzahl der Studienzentren keine zügige Rekrutierung möglich sein.
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Es existieren viele Konkurrenzstudien. Zudem ist der Umgang mit offenen radioaktive Stoffen nicht trivial.
Dem G-BA liegt die Information vor, dass derzeit allein die Gemcitabin-Monotherapie für die Anwendung bei der gegenständlichen Population zugelassen ist. Inwiefern stellt aus Ihrer Sicht die Injektions-Implantation von radioaktiv-markierten Mikropartikeln zusätzlich zu einer Gemcitabin-Monotherapie im Vergleich zur alleinigen Gemcitabin-Monotherapie eine versorgungsrelevante Fragestellung dar?	s.o. – die Gemcitabin-Monotherapie ist zugelassen, aber de facto obsolet. Klinisch-wissenschaftlich gesehen ist der aktuelle Standard die neoadjuvante (m)FOLFIRINOX-Therapie.
Sehen Sie mögliche Schwierigkeiten in der Machbarkeit der Erprobungsstudie aufgrund abweichender Leitlinienempfehlungen zur Erstlinien-Chemotherapie? Haben Sie Kenntnisse darüber, bei welchen derzeit off-Label eingesetzten Wirkstoffen Erweiterungen der Zulassung auf die gegenständliche Zielpopulation in naher Zukunft erwartbar sind?	s.o.

Fragebogen

<p>Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.</p>	<p>Der Strahlenschutz ist hier sicher der wichtigste zu beachtende Faktor, sowie die dosimetrische Erfassung der Behandlung. Strahlenschutzbereiche für die Patient*innen sowie der sichere Umgang mit den radioaktiven Partikeln muss gewährleistet sein. Umgangs-Entsorgungs-, Lagerungsgenehmigungen sind Voraussetzung und die Einrichtung muss auch entsprechende Ausrüstung besitzen, sonst wäre der Strahlenschutz vermutlich nicht zu gewährleisten. Dies ist nur in wenigen Einrichtungen in Deutschland der Fall.</p> <p>Das Risiko der Exposition von Mitarbeiter*innen und der ungewollten Exposition der Patient*innen ist als sehr hoch einzustufen, so dass besondere Sicherheitsmechanismen greifen müssen, die bei einer Umgangsgenehmigung zu bedenken sind. Personal-technisch müssen die Anwender*innen (Ärzt*innen, MTRA, etc.) eine entsprechende Fachkunde für den Umgang mit offenen radioaktiven Stoffen sowie für die Brachytherapie besitzen. Ein/e Medizinphysiker*in mit gleichwertiger Fachkunde in beiden Teilbereichen ist ebenfalls Voraussetzung für die Durchführung der beschriebenen Therapie.</p>
<p>Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?</p>	<p>s.o. es fehlen grundlegende Machbarkeitsstudien, die ggf. in wenigen Einrichtungen durchgeführt werden können. Eine flächendeckende Etablierung der Methode ist, auch bei positiven Daten, aus unserer Sicht aufgrund der hohen Anforderungen an den Strahlenschutz, das medizinische Personal und die Räumlichkeiten unwahrscheinlich. Vielmehr wäre eine Therapie nur an wenigen Spezialkliniken möglich.</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

<p>Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.</p>	<p>Genehmigung des Bundesamtes für Strahlenschutz, Studie nach AMG/MPG, Umgangsgenehmigungen und Fachkunden der Anwender*innen, korrekte Kontrollgruppe für Phase III Studien nach Demonstration der Sicherheit und Durchführbarkeit in Stadium I/II Studien in sorgfältig selektierten Zentren durch die Strahlentherapeutischen Kolleg*innen.</p>
---	---

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Vorgeschlagen wird eine Analyse der Zeit bis zum Therapieversagen. Für die Vergleichsgruppe mit einer alleinigen leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie kann eine Rate von 88% für ein Therapieversagen innerhalb von 12 Monaten angenommen werden.</p> <p>Da es sich bei der Intervention um eine zusätzliche Maßnahme zur leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie 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).</p>	<p>Die Fallzahlschätzung erscheint für eine Phase III Studie adäquat, sofern die Therapie in der experimental- und Vergleichsgruppe nicht angepasst wird.</p> <p>Im Falle eines Vergleichs mit FOLFIRINOX +/- Strahlentherapie wäre der Unterschied in der Effektstärke deutlich geringer (oder vmtl. nicht mehr nachweisbar). Dies würde mit einer deutlich höheren Fallzahl einhergehen.</p> <p>Sollte als primärer Endpunkt „Gesamtüberleben“ definiert werden, muss Überlegenheit gezeigt werden (analog ESPAC, CONCO07, etc). Bei einer Effektstärke der neuen Therapie von 25% wäre dann mit 250-300 Patienten pro Arm zu rechnen.</p>

Fragebogen

Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier: 250 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer als Kalkulationsgrundlage) 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 1,75 Millionen € berechnen.</p>	<p>Diese Einschätzung teilen wir, sofern die Therapie nicht verändert wird. Bei Verwendung der neoadjuvanten Therapie mit FOLFIRINOX wird dieser Kostenrahmen nicht bestehen bleiben können, sondern deutlich höher ausfallen. Zudem kommen Kosten der Genehmigungsverfahren für MPG/AMG/BFS Studien, die bislang nicht berücksichtigt wurden. Dies gilt auch für Stadium I/II Studien.</p>

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren

Mit Beschluss vom 18. März 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

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

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendigen Studien sollen durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Fragebogen



Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 23. April 2022.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein, Koordinator der Leitlinie Pankreaskarzinom, für die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS),
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Pompiliu Piso, Vorsitzender der Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO),
Univ.-Prof. Dr. med. Jörg C. Kalff, Sekretär der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) und
Prof. Dr. med. Waldemar Uhl, Vorsitzender der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für Leber, Galle, Pankreas (CALGP) und Arbeitsgruppenleiter Chirurgie der Leitlinie Pankreaskarzinom

Fragebogen

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit nicht metastasiertem, irresektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreastumor die einmalige endoskopische Injektions-Implantation von 32 Phosphor markierten Mikropartikeln zusätzlich zur leitliniengerechten Erstlinienchemotherapie im Vergleich zur alleinigen leitliniengerechten Erstlinienchemotherapie in Bezug auf das Therapieversagen überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
<p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreastumor, • deren Tumor irresektabel ist und • die eine leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie erhalten. 	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht die treffende Beschreibung der Studienpopulation? Wenn nicht, wie sollte die Studienpopulation definiert werden?</p>	<p>Das ist aus unserer Sicht die korrekte Patientenpopulation. In den wenigen verfügbaren Studien wird eine Tumorgöße von 2 bis 6 cm angegeben, was bei einem lokal fortgeschrittenen Tumor in der Regel der Fall ist.</p>
<p>Die Evaluation der Irresektabilität des Tumors soll gemäß Leitlinienempfehlungen neben der anatomischen Definition auch tumorbiologische Faktoren sowie konditionale Voraussetzungen (beispielsweise erhoben über den ECOG Performance Status der Patientinnen und Patienten) berücksichtigen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Evaluation der Irresektabilität überein? Falls nein, wie sollte aus Ihrer Sicht die Irresektabilität des Tumors evaluiert werden? Welche tumorbiologischen Faktoren sollten berücksichtigt werden? Welches validierte Erhebungsinstrument ist aus Ihrer Sicht geeignet, konditionale</p>	<p>Ein lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom ist häufig primär irresektabel. Die Irresektabilität ergibt sich beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom vor allem aus anatomischen Faktoren, die lokal bedingt sind (arterielle Gefäßinvasion) oder durch Metastasen (Leber, Peritoneum). Tumorbiologische Faktoren spielen eher eine Rolle in der Differenzierung zwischen resektablen und grenzwertig resektablen Tumoren. Bei der evtl. sekundären Resektabilität nach Vorbehandlung können neben dem Ansprechen auf die Chemotherapie auch tumorbiologische</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Voraussetzungen zur Bestimmung der Tumorresektabilität zu erfassen?	Faktoren wie CA19-9 und der ECOG des/der Patienten/-in eine Rolle spielen.
Von der Erprobungsstudie auszuschließen sind Patientinnen und Patienten mit primär resektablen, mit grenzwertig resektablen oder bereits metastasierten Pankreastumoren sowie Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine (externe) Radiotherapie erhalten.	Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zu den genannten Ausschlusskriterien überein? Gibt es andere bzw. weitere Ausschlusskriterien, die berücksichtigt werden sollten?	Wir stimmen diesen Ausschlusskriterien zu, die Erprobung sollte auf Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom beschränkt werden.
Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)		
Intervention ist die einmalige, endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³² P- markierten Mikropartikeln zusätzlich zur leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren? Sind Ihnen weitere radioaktiv markierte Mikropartikel mit vergleichbarem Wirkprinzip bekannt, die im Rahmen der Intervention zur Anwendung kommen können? Falls ja, belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur.	Die beschriebene Intervention entspricht dem, was in den bisher zur Verfügung stehenden Untersuchungen eingesetzt wurde. EUS-gesteuert Brachytherapie wurde auch mit anderen Isotopen wie Iridium-192 (192Ir), Palladium-103 (103Pd) and Iod 125 durchgeführt (Review: Burckhardt, Frontiers in Medicine 2021; doi: 10.3389/fmed.2021.674656)
Die Vergleichsintervention ist die alleinige leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie ggf. gefolgt von einer (Chemo)-Radiotherapie.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren?	Das ist die korrekte Vergleichstherapie. In der S3-LL empfehlen wir bei Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom und stabiler Erkrankung oder Tumoransprechen unter einer Induktionschemotherapie eine

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

		<p>chirurgische Exploration zur Prüfung, ob eine Resektion in kurativer Intention möglich ist, (die im positiven Fall dann auch durchgeführt werden sollte). Deshalb sollten in beiden Gruppen die Patient*innen dahingehend evaluiert und im interdisziplinären Tumorboard besprochen werden.</p>
<p>Im Interventions- und Vergleichsinterventionsarm ist eine leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis anzuwenden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie überein? Welche Erstlinien-(Kombinations)-Chemotherapie(n) könnte(n) aus Ihrer Sicht im Interventions- und im Vergleichsinterventionsarm zur Anwendung kommen? Welche Leitlinienempfehlungen gibt es hierfür und wie sieht derzeit die Versorgungspraxis aus? Bitte beachten Sie hierzu auch die ergänzenden Fragen weiter unten.</p>	<p>Es gibt auch wenige Daten zur Kombination von 32P Mikropartikeln mit Folfirinox (Ross et al., ESMO Open 2022), so dass auch andere Kombinationen als Gemcitabin-basierte zum Einsatz kommen können. Auf jeden Fall sollte eine begleitende Chemotherapie entsprechend der S3-LL und in Abhängigkeit der onkologischen Möglichkeiten durchgeführt werden.</p>
<p>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,</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichbarkeit beider Studienarme überein? Wie kann aus Ihrer Sicht eine Vergleichbarkeit der Studienarme im Allgemeinen und insbesondere in Bezug auf die zur Anwendung kommenden Chemotherapie- bzw. auch Chemo-Radiotherapieregime in der</p>	<p>Für die Erprobung sollte ein randomisierter Ansatz gewählt werden, um die Vergleichbarkeit der Studienarme herzustellen. Die eingesetzten Chemotherapieregime sollten im Kontroll- und im experimentellen Arm aber identisch sein.</p>

Fragebogen

<p>als auch in der späteren adjuvanten bzw. palliativen Phase.</p>	<p>Erprobungsstudie gewährleistet werden?</p>	
<p>Endpunkte</p>		
<p>Der primäre Endpunkt ist das Therapieversagen als kombinierter Endpunkt aus den Teilkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nichterreichen einer R0-Resektion oder - Auftreten eines Rezidivs nach zuvor erreichter R0-Resektion oder - Tod. <p>Sämtliche Teilkomponenten des kombinierten Endpunkts sind auch jeweils separat zu berichten.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu dem kombinierten primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt?</p>	<p>Der gewählte primäre Endpunkt ist für die vorgeschlagene Entität – lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom – nicht ideal:</p> <p>Wir würden PFS und ggf. OS wählen, da</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nur bei etwa 30% der Patient*innen wird nach Induktionstherapie eine Exploration erfolgen und nicht alle Explorierten sind resektabel. Die übrigen Patient*innen erhalten weiter Systemtherapie. In der Studie von Ross betrug die Resektionsrate nur 20% in der ITT Analyse – bei sicher hochselektierten Patient*innen. 2) R1 Resektionen sind in dieser Situation zu beachten 3) Die Frage der Resektion/Resektabilität ist von der chirurgischen Erfahrung abhängig, hier spielen dann Zentrumseffekte eine Rolle. Dem wurde in der aktuellen S3-Leitlinien durch eine Empfehlung, die Resektabilität und ggf. die Resektion nur an einem Zentrum mit entsprechender Erfahrung im interdisziplinären Tumorboard zu prüfen/durchführen zu lassen.

Fragebogen

<p>Als sekundäre Endpunkte sind neben den Teilkomponenten des primären Endpunktes (unter anderem) zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität (z.B. Schmerzen), • gesundheitsbezogene Lebensqualität (zu erfassen mittels eines krankheitsspezifischen validierten Instruments), • Krankenhausverweildauer • (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse 	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p>	<p>Wir stimmen mit den Überlegungen des GBA überein, auch was den Einsatz von validierten Instrumenten angeht. Bei der Morbidität sollten auch die Rate perioperativer Komplikationen in der Gruppe der Resezierten erfasst werden.</p>
<p>Studientyp und Beobachtungszeitraum</p>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Wir stimmen hier mit den Überlegungen des GBA überein. Nur durch eine strenge RCT-Studie ist der klinische Nutzen dieser speziellen additiven Maßnahme zu prüfen.</p>
<p>Die Randomisierung kann stratifiziert erfolgen.</p>	<p>Halten Sie die Durchführung einer Stratifizierung für sinnvoll? Wenn ja, wie sollte eine Stratifizierung erfolgen bzw. nach welchem Merkmal (z. B.</p>	<p>Eine Stratifizierung nach eingesetztem Chemotherapieprotokoll ist zu befürworten, weitere Strata: ECO 0 vs. ECOG1 und CA19-9 (<>500 U/l)</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	eingesetztes Erstlinien-Chemotherapie regime)?	
Die Endpunkterhebenden sind zu verblinden. Darüber hinaus ist zu prüfen, ob auch die Evaluation der Resektabilität verblindet erfolgen kann.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgaben?	Eine Verblindung wird schwierig durchzuführen sein, da die EUS-gesteuerte Applikation von 32P wahrscheinlich an derselben Institution erfolgt wie die weitere Therapie. Eine „sham injection“ in der Kontrollgruppe halten wir für ethisch nicht vertretbar. Die Evaluation der Resektabilität erfolgt eigentlich bei der Exploration durch den/die Chirurgen/-in, auch das lässt sich nicht verblinden. Zum Endpunkt aber siehe oben.
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.	Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. der vorgeschlagenen Analyse des primären Endpunkts?	Wir stimmen den Überlegungen des G-BA zu, daher auch die Empfehlung PFS und OS als Endpunkte zu untersuchen.
Die patientenindividuelle Nachbeobachtungszeit soll mindestens 24 Monate betragen.	Eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 24 Monaten nach der Intervention wird als angemessen angesehen, um die Dauerhaftigkeit der Veränderungen – auch mit Blick auf ein mögliches spätes Therapieversagen – abschätzen zu können. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände	Studiendaten zeigen ein medianes Überleben von Patient*innen mit LAPC – v.a. nach Resektion – von 25 Monaten und länger. Daher ist eine Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten anzustreben resp. empfehlenswert.

Fragebogen

	oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	
--	---	--

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl sämtlicher weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden. Insbesondere Chemotherapeutika, (Radio-)Chemotherapie und Schmerzmittel sollen dokumentiert werden. Es ist zu prüfen, ob eine Effektmodifikation durch relevante therapeutische Interventionen vorliegt.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Wir stimmen mit der Überlegung des G-BA überein.

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Etwa 10-15
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	15. Hier ist es auch wichtig, dass in den Zentren die entsprechende endoskopische Erfahrung für eine endosonographisch gesteuerte Punktion/Injektion vorhanden ist (mit definierten Kriterien) ebenso muss die 32P-Injektion trainiert werden. Dies muss sicher appliziert werden mit den nuklearmedizinischen Anforderungen, wie z.B.

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Ergänzende Fragen	
	Anwendung und Entsorgung des radioaktiven Materials. Stichwort: Safety-Analyse mit Erfassung möglicher Komplikationen.
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Angemessene Finanzierung der Untersuchung, da sowohl Intervention wie Follow-up sehr aufwändig sind.
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Es wird im Indikationsgebiet Konkurrenzstudien geben, dies lässt sich aber konkret erst bei Studienstart abschätzen. Der Aufwand in den Endoskopien für die strahlenbiologische Sicherheit ist nicht zu unterschätzen
Dem G-BA liegt die Information vor, dass derzeit allein die Gemcitabin-Monotherapie für die Anwendung bei der gegenständlichen Population zugelassen ist. Inwiefern stellt aus Ihrer Sicht die Injektions-Implantation von radioaktiv-markierten Mikropartikeln zusätzlich zu einer Gemcitabin-Monotherapie im Vergleich zur alleinigen Gemcitabin-Monotherapie eine versorgungsrelevante Fragestellung dar?	Die Aktualisierung der S3 Leitlinie hat hier das Spektrum der therapeutischen Empfehlungen deutlich erweitert, allerdings gibt es für die Kombinationen keine offizielle Zulassung.
Sehen Sie mögliche Schwierigkeiten in der Machbarkeit der Erprobungsstudie aufgrund abweichender Leitlinienempfehlungen zur Erstlinien-Chemotherapie? Haben Sie Kenntnisse darüber, bei welchen derzeit off-Label eingesetzten Wirkstoffen Erweiterungen der Zulassung auf die gegenständliche Zielpopulation in naher Zukunft erwartbar sind?	Bei Verwendung von Kombinationschemotherapien sehen wir keine Schwierigkeiten in der Machbarkeit. Angesichts der aktuellen Studienlage mit zahlreichen negativen Studienergebnissen sehen wir in absehbarer Zeit keine wesentlichen Erweiterungen der Zulassung für die Zielpopulation. Dies kann sich natürlich in einem dynamischen Feld wie der Onkologie und im Speziellen beim Pankreaskarzinom schnell ändern.

Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Wesentliches Problem ist die strahlenschutzkonforme Ausrüstung der Endoskopien. Hierzu müsste es von der Firma ein entsprechendes Konzept geben. Falls für die eigentliche Applikation der 32P Mikropartikel zusätzlich ein/e Nuklearmediziner*in erforderlich ist, ist dies eine weitere Erschwernis. Die richtige endoskopische Applikation muss im Vorfeld klar festgelegt und mit Supervision trainiert und durchgeführt werden.
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Im Prinzip ja, es ist allerdings klar, dass auf Grund der multidisziplinären Anforderungen (32P, ggf. Applikation durch Nuklearmedizin, strahlenschutzkonforme Ausrüstung Endoskopie, hohe chirurgische Expertise) nur spezialisierte Zentren für diese Untersuchung in Frage kommen.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Die in die RCT-Studie eingeschlossenen Patienten müssen nach klar festgelegtem Design im Tumorboard besprochen werden, v.a. wenn sich ein Zeitpunkt einer sekundären Resektabilität ergeben sollte.

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
Vorgeschlagen wird eine Analyse der Zeit bis zum Therapieversagen. Für die Vergleichsgruppe mit einer alleinigen leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie 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 Erstlinien-Chemotherapie handelt, sollte sich die	Die angegebene Schätzung ist unseres Erachtens realistisch, alternativer Endpunkt wäre allerdings oder besser das PFS/OS; Da der Aufwand für die Prozedur relativ hoch ist (Strahlenschutz), ist die geforderte Reduktion um 13% sinnvoll. Nicht ganz sicher sind wir bzgl. der Effektschätzung:

Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
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).	In der Ross-Arbeit lag das proportion of progression free survival @12 months bei 30% - mit 32P. In einer aktuellen Studie aus Japan (Masato et al., Journal of Clinical Oncology 39, 2021, no. 15_suppl) lag diese Rate - ohne 32P – bei etwa 40%. Für diese Fragestellungen sollte man einen Medizinstatistiker*in mit ins Boot holen.
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier: 250 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer als Kalkulationsgrundlage) 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 1,75 Millionen € berechnen.	Da der Aufwand bei der 32P-Injektion sehr hoch ist, sollte ein höheres Fallhonorar definiert werden.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren

Mit Beschluss vom 18. März 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

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

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendigen Studien sollen durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Fragebogen



Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 23. April 2022.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein, Koordinator der Leitlinie Pankreaskarzinom, für die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS),
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Pompiliu Piso, Vorsitzender der Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO),
Univ.-Prof. Dr. med. Jörg C. Kalff, Sekretär der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) und
Prof. Dr. med. Waldemar Uhl, Vorsitzender der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für Leber, Galle, Pankreas (CALGP) und Arbeitsgruppenleiter Chirurgie der Leitlinie Pankreaskarzinom

Fragebogen

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit nicht metastasiertem, irresektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreastumor die einmalige endoskopische Injektions-Implantation von ³²Phosphor markierten Mikropartikeln zusätzlich zur leitliniengerechten Erstlinienchemotherapie im Vergleich zur alleinigen leitliniengerechten Erstlinienchemotherapie in Bezug auf das Therapieversagen überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
<p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreastumor, • deren Tumor irresektabel ist und • die eine leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie erhalten. 	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht die treffende Beschreibung der Studienpopulation? Wenn nicht, wie sollte die Studienpopulation definiert werden?</p>	<p>Das ist aus unserer Sicht die korrekte Patientenpopulation. In den wenigen verfügbaren Studien wird eine Tumormgröße von 2 bis 6 cm angegeben, was bei einem lokal fortgeschrittenen Tumor in der Regel der Fall ist.</p>
<p>Die Evaluation der Irresektabilität des Tumors soll gemäß Leitlinienempfehlungen neben der anatomischen Definition auch tumorbiologische Faktoren sowie konditionale Voraussetzungen (beispielsweise erhoben über den ECOG Performance Status der Patientinnen und Patienten) berücksichtigen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Evaluation der Irresektabilität überein? Falls nein, wie sollte aus Ihrer Sicht die Irresektabilität des Tumors evaluiert werden? Welche tumorbiologischen Faktoren sollten berücksichtigt werden? Welches validierte Erhebungsinstrument ist aus Ihrer Sicht geeignet, konditionale</p>	<p>Ein lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom ist häufig primär irresektabel. Die Irresektabilität ergibt sich beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom vor allem aus anatomischen Faktoren, die lokal bedingt sind (arterielle Gefäßinvasion) oder durch Metastasen (Leber, Peritoneum). Tumorbiologische Faktoren spielen eher eine Rolle in der Differenzierung zwischen resektablen und grenzwertig resektablen Tumoren. Bei der evtl. sekundären Resektabilität nach Vorbehandlung können neben dem Ansprechen auf die Chemotherapie auch tumorbiologische</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Voraussetzungen zur Bestimmung der Tumorresektabilität zu erfassen?	Faktoren wie CA19-9 und der ECOG des/der Patienten/-in eine Rolle spielen.
Von der Erprobungsstudie auszuschließen sind Patientinnen und Patienten mit primär resektablen, mit grenzwertig resektablen oder bereits metastasierten Pankreastumoren sowie Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine (externe) Radiotherapie erhalten.	Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zu den genannten Ausschlusskriterien überein? Gibt es andere bzw. weitere Ausschlusskriterien, die berücksichtigt werden sollten?	Wir stimmen diesen Ausschlusskriterien zu, die Erprobung sollte auf Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom beschränkt werden.
Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)		
Intervention ist die einmalige, endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³² P- markierten Mikropartikeln zusätzlich zur leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren? Sind Ihnen weitere radioaktiv markierte Mikropartikel mit vergleichbarem Wirkprinzip bekannt, die im Rahmen der Intervention zur Anwendung kommen können? Falls ja, belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur.	Die beschriebene Intervention entspricht dem, was in den bisher zur Verfügung stehenden Untersuchungen eingesetzt wurde. EUS-gesteuert Brachytherapie wurde auch mit anderen Isotopen wie Iridium-192 (192Ir), Palladium-103 (103Pd) and Iod 125 durchgeführt (Review: Burckhardt, Frontiers in Medicine 2021; doi: 10.3389/fmed.2021.674656)
Die Vergleichsintervention ist die alleinige leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie ggf. gefolgt von einer (Chemo)-Radiotherapie.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren?	Das ist die korrekte Vergleichstherapie. In der S3-LL empfehlen wir bei Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom und stabiler Erkrankung oder Tumoransprechen unter einer Induktionschemotherapie eine

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

		<p>chirurgische Exploration zur Prüfung, ob eine Resektion in kurativer Intention möglich ist, (die im positiven Fall dann auch durchgeführt werden sollte). Deshalb sollten in beiden Gruppen die Patient*innen dahingehend evaluiert und im interdisziplinären Tumorboard besprochen werden.</p>
<p>Im Interventions- und Vergleichsinterventionsarm ist eine leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis anzuwenden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie überein? Welche Erstlinien-(Kombinations)-Chemotherapie(n) könnte(n) aus Ihrer Sicht im Interventions- und im Vergleichsinterventionsarm zur Anwendung kommen? Welche Leitlinienempfehlungen gibt es hierfür und wie sieht derzeit die Versorgungspraxis aus? Bitte beachten Sie hierzu auch die ergänzenden Fragen weiter unten.</p>	<p>Es gibt auch wenige Daten zur Kombination von 32P Mikropartikeln mit Folfirinox (Ross et al., ESMO Open 2022), so dass auch andere Kombinationen als Gemcitabin-basierte zum Einsatz kommen können. Auf jeden Fall sollte eine begleitende Chemotherapie entsprechend der S3-LL und in Abhängigkeit der onkologischen Möglichkeiten durchgeführt werden.</p>
<p>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,</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichbarkeit beider Studienarme überein? Wie kann aus Ihrer Sicht eine Vergleichbarkeit der Studienarme im Allgemeinen und insbesondere in Bezug auf die zur Anwendung kommenden Chemotherapie- bzw. auch Chemo-Radiotherapieregime in der</p>	<p>Für die Erprobung sollte ein randomisierter Ansatz gewählt werden, um die Vergleichbarkeit der Studienarme herzustellen. Die eingesetzten Chemotherapieregime sollten im Kontroll- und im experimentellen Arm aber identisch sein.</p>

Fragebogen

<p>als auch in der späteren adjuvanten bzw. palliativen Phase.</p>	<p>Erprobungsstudie gewährleistet werden?</p>	
<p>Endpunkte</p>		
<p>Der primäre Endpunkt ist das Therapieversagen als kombinierter Endpunkt aus den Teilkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nichterreichen einer R0-Resektion oder - Auftreten eines Rezidivs nach zuvor erreichter R0-Resektion oder - Tod. <p>Sämtliche Teilkomponenten des kombinierten Endpunkts sind auch jeweils separat zu berichten.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu dem kombinierten primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt?</p>	<p>Der gewählte primäre Endpunkt ist für die vorgeschlagene Entität – lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom – nicht ideal:</p> <p>Wir würden PFS und ggf. OS wählen, da</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nur bei etwa 30% der Patient*innen wird nach Induktionstherapie eine Exploration erfolgen und nicht alle Explorierten sind resektabel. Die übrigen Patient*innen erhalten weiter Systemtherapie. In der Studie von Ross betrug die Resektionsrate nur 20% in der ITT Analyse – bei sicher hochselektierten Patient*innen. 2) R1 Resektionen sind in dieser Situation zu beachten 3) Die Frage der Resektion/Resektabilität ist von der chirurgischen Erfahrung abhängig, hier spielen dann Zentrumseffekte eine Rolle. Dem wurde in der aktuellen S3-Leitlinien durch eine Empfehlung, die Resektabilität und ggf. die Resektion nur an einem Zentrum mit entsprechender Erfahrung im interdisziplinären Tumorboard zu prüfen/durchführen zu lassen.

Fragebogen

<p>Als sekundäre Endpunkte sind neben den Teilkomponenten des primären Endpunktes (unter anderem) zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität (z.B. Schmerzen), • gesundheitsbezogene Lebensqualität (zu erfassen mittels eines krankheitsspezifischen validierten Instruments), • Krankenhausverweildauer • (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse 	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p>	<p>Wir stimmen mit den Überlegungen des GBA überein, auch was den Einsatz von validierten Instrumenten angeht. Bei der Morbidität sollten auch die Rate perioperativer Komplikationen in der Gruppe der Resezierten erfasst werden.</p>
<p>Studientyp und Beobachtungszeitraum</p>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Wir stimmen hier mit den Überlegungen des GBA überein. Nur durch eine strenge RCT-Studie ist der klinische Nutzen dieser speziellen additiven Maßnahme zu prüfen.</p>
<p>Die Randomisierung kann stratifiziert erfolgen.</p>	<p>Halten Sie die Durchführung einer Stratifizierung für sinnvoll? Wenn ja, wie sollte eine Stratifizierung erfolgen bzw. nach welchem Merkmal (z. B.</p>	<p>Eine Stratifizierung nach eingesetztem Chemotherapieprotokoll ist zu befürworten, weitere Strata: ECO 0 vs. ECOG1 und CA19-9 (<>500 U/l)</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	eingesetztes Erstlinien-Chemotherapie regime)?	
Die Endpunkterhebenden sind zu verblinden. Darüber hinaus ist zu prüfen, ob auch die Evaluation der Resektabilität verblindet erfolgen kann.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgaben?	Eine Verblindung wird schwierig durchzuführen sein, da die EUS-gesteuerte Applikation von 32P wahrscheinlich an derselben Institution erfolgt wie die weitere Therapie. Eine „sham injection“ in der Kontrollgruppe halten wir für ethisch nicht vertretbar. Die Evaluation der Resektabilität erfolgt eigentlich bei der Exploration durch den/die Chirurgen/-in, auch das lässt sich nicht verblinden. Zum Endpunkt aber siehe oben.
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.	Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. der vorgeschlagenen Analyse des primären Endpunkts?	Wir stimmen den Überlegungen des G-BA zu, daher auch die Empfehlung PFS und OS als Endpunkte zu untersuchen.
Die patientenindividuelle Nachbeobachtungszeit soll mindestens 24 Monate betragen.	Eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 24 Monaten nach der Intervention wird als angemessen angesehen, um die Dauerhaftigkeit der Veränderungen – auch mit Blick auf ein mögliches spätes Therapieversagen – abschätzen zu können. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände	Studiendaten zeigen ein medianes Überleben von Patient*innen mit LAPC – v.a. nach Resektion – von 25 Monaten und länger. Daher ist eine Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten anzustreben resp. empfehlenswert.

Fragebogen

	oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	
--	---	--

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl sämtlicher weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden. Insbesondere Chemotherapeutika, (Radio-)Chemotherapie und Schmerzmittel sollen dokumentiert werden. Es ist zu prüfen, ob eine Effektmodifikation durch relevante therapeutische Interventionen vorliegt.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Wir stimmen mit der Überlegung des G-BA überein.

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Etwa 10-15
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	15. Hier ist es auch wichtig, dass in den Zentren die entsprechende endoskopische Erfahrung für eine endosonographisch gesteuerte Punktion/Injektion vorhanden ist (mit definierten Kriterien) ebenso muss die 32P-Injektion trainiert werden. Dies muss sicher appliziert werden mit den nuklearmedizinischen Anforderungen, wie z.B.

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Ergänzende Fragen	
	Anwendung und Entsorgung des radioaktiven Materials. Stichwort: Safety-Analyse mit Erfassung möglicher Komplikationen.
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Angemessene Finanzierung der Untersuchung, da sowohl Intervention wie Follow-up sehr aufwändig sind.
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Es wird im Indikationsgebiet Konkurrenzstudien geben, dies lässt sich aber konkret erst bei Studienstart abschätzen. Der Aufwand in den Endoskopien für die strahlenbiologische Sicherheit ist nicht zu unterschätzen
Dem G-BA liegt die Information vor, dass derzeit allein die Gemcitabin-Monotherapie für die Anwendung bei der gegenständlichen Population zugelassen ist. Inwiefern stellt aus Ihrer Sicht die Injektions-Implantation von radioaktiv-markierten Mikropartikeln zusätzlich zu einer Gemcitabin-Monotherapie im Vergleich zur alleinigen Gemcitabin-Monotherapie eine versorgungsrelevante Fragestellung dar?	Die Aktualisierung der S3 Leitlinie hat hier das Spektrum der therapeutischen Empfehlungen deutlich erweitert, allerdings gibt es für die Kombinationen keine offizielle Zulassung.
Sehen Sie mögliche Schwierigkeiten in der Machbarkeit der Erprobungsstudie aufgrund abweichender Leitlinienempfehlungen zur Erstlinien-Chemotherapie? Haben Sie Kenntnisse darüber, bei welchen derzeit off-Label eingesetzten Wirkstoffen Erweiterungen der Zulassung auf die gegenständliche Zielpopulation in naher Zukunft erwartbar sind?	Bei Verwendung von Kombinationschemotherapien sehen wir keine Schwierigkeiten in der Machbarkeit. Angesichts der aktuellen Studienlage mit zahlreichen negativen Studienergebnissen sehen wir in absehbarer Zeit keine wesentlichen Erweiterungen der Zulassung für die Zielpopulation. Dies kann sich natürlich in einem dynamischen Feld wie der Onkologie und im Speziellen beim Pankreaskarzinom schnell ändern.

Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Wesentliches Problem ist die strahlenschutzkonforme Ausrüstung der Endoskopien. Hierzu müsste es von der Firma ein entsprechendes Konzept geben. Falls für die eigentliche Applikation der 32P Mikropartikel zusätzlich ein/e Nuklearmediziner*in erforderlich ist, ist dies eine weitere Erschwernis. Die richtige endoskopische Applikation muss im Vorfeld klar festgelegt und mit Supervision trainiert und durchgeführt werden.
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Im Prinzip ja, es ist allerdings klar, dass auf Grund der multidisziplinären Anforderungen (32P, ggf. Applikation durch Nuklearmedizin, strahlenschutzkonforme Ausrüstung Endoskopie, hohe chirurgische Expertise) nur spezialisierte Zentren für diese Untersuchung in Frage kommen.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Die in die RCT-Studie eingeschlossenen Patienten müssen nach klar festgelegtem Design im Tumorboard besprochen werden, v.a. wenn sich ein Zeitpunkt einer sekundären Resektabilität ergeben sollte.
Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	
Vorgeschlagen wird eine Analyse der Zeit bis zum Therapieversagen. Für die Vergleichsgruppe mit einer alleinigen leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie 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 Erstlinien-Chemotherapie handelt, sollte sich die	Wie lautet Ihre Einschätzung?
	Die angegebene Schätzung ist unseres Erachtens realistisch, alternativer Endpunkt wäre allerdings oder besser das PFS/OS; Da der Aufwand für die Prozedur relativ hoch ist (Strahlenschutz), ist die geforderte Reduktion um 13% sinnvoll. Nicht ganz sicher sind wir bzgl. der Effektschätzung:

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
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).	In der Ross-Arbeit lag das proportion of progression free survival @12 months bei 30% - mit 32P. In einer aktuellen Studie aus Japan (Masato et al., Journal of Clinical Oncology 39, 2021, no. 15_suppl) lag diese Rate - ohne 32P – bei etwa 40%. Für diese Fragestellungen sollte man einen Medizinstatistiker*in mit ins Boot holen.
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier: 250 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer als Kalkulationsgrundlage) 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 1,75 Millionen € berechnen.	Da der Aufwand bei der 32P-Injektion sehr hoch ist, sollte ein höheres Fallhonorar definiert werden.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren

Mit Beschluss vom 18. März 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

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

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendigen Studien sollen durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 23. April 2022.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

- Olaf Michaelsen, OncoSil Medical Europe GmbH (Hersteller)

Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit nicht metastasiertem, irresektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreastumor die einmalige endoskopische Injektions-Implantation von 32 Phosphor markierten Mikropartikeln zusätzlich zur leitliniengerechten Erstlinienchemotherapie im Vergleich zur alleinigen leitliniengerechten Erstlinienchemotherapie in Bezug auf das Therapieversagen überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
<p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreastumor, • deren Tumor irresektabel ist und • die eine leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie erhalten. 	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht die treffende Beschreibung der Studienpopulation? Wenn nicht, wie sollte die Studienpopulation definiert werden?</p>	<p>Wir teilen die dem G-BA zugewandene erste Einschätzung der interdisziplinären klinischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Köln, bestehend aus Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie), Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Studienleitung).</p>
<p>Die Evaluation der Irresektabilität des Tumors soll gemäß Leitlinienempfehlungen neben der anatomischen Definition auch tumorbiologische Faktoren sowie konditionale Voraussetzungen (beispielsweise erhoben über den ECOG Performance Status der Patientinnen und Patienten) berücksichtigen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Evaluation der Irresektabilität überein? Falls nein, wie sollte aus Ihrer Sicht die Irresektabilität des Tumors evaluiert werden? Welche tumorbiologischen Faktoren sollten berücksichtigt werden? Welches validierte Erhebungsinstrument ist aus Ihrer Sicht geeignet, konditionale</p>	<p>Wir teilen die dem G-BA zugewandene erste Einschätzung der interdisziplinären klinischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Köln, bestehend aus Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie), Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale Onkologie und</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Voraussetzungen zur Bestimmung der Tumorresektabilität zu erfassen?	Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Studienleitung).
Von der Erprobungsstudie auszuschließen sind Patientinnen und Patienten mit primär resektablen, mit grenzwertig resektablen oder bereits metastasierten Pankreastumoren sowie Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine (externe) Radiotherapie erhalten.	Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zu den genannten Ausschlusskriterien überein? Gibt es andere bzw. weitere Ausschlusskriterien, die berücksichtigt werden sollten?	Wir teilen die dem G-BA zugegangene erste Einschätzung der interdisziplinären klinischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Köln, bestehend aus Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie), Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Studienleitung).
Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)		
Intervention ist die einmalige, endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³² P- markierten Mikropartikeln zusätzlich zur leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren? Sind Ihnen weitere radioaktiv markierte Mikropartikel mit vergleichbarem Wirkprinzip bekannt, die im Rahmen der Intervention zur Anwendung kommen können? Falls ja, belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur.	Wir teilen die dem G-BA zugegangene erste Einschätzung der interdisziplinären klinischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Köln, bestehend aus Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie), Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Studienleitung).
Die Vergleichsintervention ist die alleinige leitliniengerechte Erstlinien-	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention	Wir teilen die dem G-BA zugegangene erste Einschätzung der interdisziplinären klinischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Köln, bestehend aus Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-,

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

<p>Chemotherapie ggf. gefolgt von einer (Chemo)-Radiotherapie.</p>	<p>überein? Falls nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren?</p>	<p>Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie), Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Studienleitung).</p>
<p>Im Interventions- und Vergleichsinterventionsarm ist eine leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis anzuwenden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie überein? Welche Erstlinien-(Kombinations)-Chemotherapie(n) könnte(n) aus Ihrer Sicht im Interventions- und im Vergleichsinterventionsarm zur Anwendung kommen? Welche Leitlinienempfehlungen gibt es hierfür und wie sieht derzeit die Versorgungspraxis aus? Bitte beachten Sie hierzu auch die ergänzenden Fragen weiter unten.</p>	<p>Wir teilen die dem G-BA zugegangene erste Einschätzung der interdisziplinären klinischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Köln, bestehend aus Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie), Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Studienleitung).</p>
<p>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,</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichbarkeit beider Studienarme überein? Wie kann aus Ihrer Sicht eine Vergleichbarkeit der Studienarme im Allgemeinen und insbesondere in Bezug auf die zur Anwendung kommenden Chemotherapie- bzw. auch Chemo-Radiotherapieregime in der</p>	<p>Wir teilen die dem G-BA zugegangene erste Einschätzung der interdisziplinären klinischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Köln, bestehend aus Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie), Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale Onkologie und</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

als auch in der späteren adjuvanten bzw. palliativen Phase.	Erprobungsstudie gewährleistet werden?	Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Studienleitung).
Endpunkte		
<p>Der primäre Endpunkt ist das Therapieversagen als kombinierter Endpunkt aus den Teilkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nichterreichen einer R0-Resektion oder - Auftreten eines Rezidivs nach zuvor erreichter R0-Resektion oder - Tod. <p>Sämtliche Teilkomponenten des kombinierten Endpunkts sind auch jeweils separat zu berichten.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu dem kombinierten primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt?</p>	<p>Wir teilen die dem G-BA zugegangene erste Einschätzung der interdisziplinären klinischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Köln, bestehend aus Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie), Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Studienleitung).</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind neben den Teilkomponenten des primären Endpunktes (unter anderem) zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität (z.B. Schmerzen), • gesundheitsbezogene Lebensqualität (zu erfassen mittels eines krankheitsspezifischen validierten Instruments), • Krankenhausverweildauer 	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p>	<p>Wir teilen die dem G-BA zugegangene erste Einschätzung der interdisziplinären klinischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Köln, bestehend aus Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie), Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Studienleitung).</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

<ul style="list-style-type: none"> • (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse 		
Studientyp und Beobachtungszeitraum		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Wir teilen die dem G-BA zugegangene erste Einschätzung der interdisziplinären klinischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Köln, bestehend aus Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie), Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Studienleitung).</p>
<p>Die Randomisierung kann stratifiziert erfolgen.</p>	<p>Halten Sie die Durchführung einer Stratifizierung für sinnvoll? Wenn ja, wie sollte eine Stratifizierung erfolgen bzw. nach welchem Merkmal (z. B. eingesetztes Erstlinien-Chemotherapieregime)?</p>	<p>Wir teilen die dem G-BA zugegangene erste Einschätzung der interdisziplinären klinischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Köln, bestehend aus Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie), Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Studienleitung).</p>
<p>Die Endpunkterhebenden sind zu verblinden. Darüber hinaus ist zu</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder</p>	<p>Wir teilen die dem G-BA zugegangene erste Einschätzung der interdisziplinären klinischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Köln, bestehend aus Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-,</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

<p>prüfen, ob auch die Evaluation der Resektabilität verblindet erfolgen kann.</p>	<p>Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgaben?</p>	<p>Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie), Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Studienleitung).</p>
<p>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.</p>	<p>Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. der vorgeschlagenen Analyse des primären Endpunkts?</p>	<p>Wir teilen die dem G-BA zugegangene erste Einschätzung der interdisziplinären klinischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Köln, bestehend aus Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie), Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Studienleitung).</p>
<p>Die patientenindividuelle Nachbeobachtungszeit soll mindestens 24 Monate betragen.</p>	<p>Eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 24 Monaten nach der Intervention wird als angemessen angesehen, um die Dauerhaftigkeit der Veränderungen – auch mit Blick auf ein mögliches spätes Therapieversagen – abschätzen zu können. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Wir teilen die dem G-BA zugegangene erste Einschätzung der interdisziplinären klinischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Köln, bestehend aus Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie), Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Studienleitung).</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
<p>Die Art und Anzahl sämtlicher weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.</p> <p>Insbesondere Chemotherapeutika, (Radio-)Chemotherapie und Schmerzmittel sollen dokumentiert werden. Es ist zu prüfen, ob eine Effektmodifikation durch relevante therapeutische Interventionen vorliegt.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Wir teilen die dem G-BA zugegangene erste Einschätzung der interdisziplinären klinischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Köln, bestehend aus Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie), Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Studienleitung).</p>
Ergänzende Fragen		
<p>Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?</p>	<p>Wir teilen die dem G-BA zugegangene erste Einschätzung der interdisziplinären klinischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Köln, bestehend aus Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie), Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Studienleitung).</p>	

Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Wir teilen die dem G-BA zugegangene erste Einschätzung der interdisziplinären klinischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Köln, bestehend aus Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie), Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Studienleitung).
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Wir teilen die dem G-BA zugegangene erste Einschätzung der interdisziplinären klinischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Köln, bestehend aus Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie), Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Studienleitung).
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Wir teilen die dem G-BA zugegangene erste Einschätzung der interdisziplinären klinischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Köln, bestehend aus Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie), Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Studienleitung).

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Ergänzende Fragen	
<p>Dem G-BA liegt die Information vor, dass derzeit allein die Gemcitabin-Monotherapie für die Anwendung bei der gegenständlichen Population zugelassen ist. Inwiefern stellt aus Ihrer Sicht die Injektions-Implantation von radioaktiv-markierten Mikropartikeln zusätzlich zu einer Gemcitabin-Monotherapie im Vergleich zur alleinigen Gemcitabin-Monotherapie eine versorgungsrelevante Fragestellung dar?</p>	<p>Wir teilen die dem G-BA zugegangene erste Einschätzung der interdisziplinären klinischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Köln, bestehend aus Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie), Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Studienleitung).</p>
<p>Sehen Sie mögliche Schwierigkeiten in der Machbarkeit der Erprobungsstudie aufgrund abweichender Leitlinienempfehlungen zur Erstlinien-Chemotherapie?</p> <p>Haben Sie Kenntnisse darüber, bei welchen derzeit off-Label eingesetzten Wirkstoffen Erweiterungen der Zulassung auf die gegenständliche Zielpopulation in naher Zukunft erwartbar sind?</p>	<p>Wir teilen die dem G-BA zugegangene erste Einschätzung der interdisziplinären klinischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Köln, bestehend aus Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie), Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Studienleitung).</p>
<p>Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.</p>	<p>Wir teilen die dem G-BA zugegangene erste Einschätzung der interdisziplinären klinischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Köln, bestehend aus Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie), Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Studienleitung).</p>

Fragebogen



Ergänzende Fragen	
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Wir teilen die dem G-BA zugegangene erste Einschätzung der interdisziplinären klinischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Köln, bestehend aus Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie), Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Studienleitung).
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	<p>Aus Medizinprodukt-Hersteller-Perspektive weisen wir auf die Notwendigkeit zur behördlichen Genehmigung zum Umgang mit dem Radioisotop Phosphor-32 einschließlich der Verfügbarkeit von Medizinphysik-Experten in jedem Studienzentrum nach der Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) hin. Ergänzend muß die Erprobungsstudie beim Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) angezeigt werden.</p> <p>Darüber hinaus muss jedes Studienzentrum für die Präparation und den Umgang mit der Suspension aus ³²Phosphor markierten Mikropartikeln und Diluent während der Injektions-Implantation gemäß der OncoSil Gebrauchsanweisung (siehe Anlage) einschließlich Schulung von nuklearmedizinischer Fachassistenz als autorisiertem Dosierer bzw. nuklearmedizinischem Facharzt als autorisiertem Benutzer unter physischer Anwesenheit eines autorisierten Trainers des Medizinprodukte-Herstellers OncoSil Medical lizenziert werden.</p> <p>Schließlich sollte in der Erprobungsrichtlinie eine angemessene Einrichtungs- und Anwenderbezogene Lernkurve bezüglich der</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Ergänzende Fragen	
	<p>Präparation und Implantation der intratumoralen Injektionsimplantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei endoskopischer Ultraschallsteuerung unter interdisziplinären Bedingungen vor Studieneinschluß von Patienten zur Sicherung einer einheitlichen Anwendungsqualität in den beiden Studienarmen durchlaufen werden.</p> <p>Desweiteren wird auf die jüngst im Prince of Wales Krankenhaus in Hongkong (Principal Investigator: Surgical Prof. Anthony Teoh; Sponsor: Chinese University of Hong Kong) angelaufene einarmige Kohortenstudie (NCT05131776) hingewiesen, welche plant, 20 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (ECOG Performance Status 0-1) bis Oktober 2024 zu rekrutieren, um sie mit der kombinierten Behandlung aus Gemcitabin-basierter systemischer Chemotherapie und intratumoraler Injektionsimplantation von ³²P-markierten Mikropartikeln unter endoskopischer Ultraschallsteuerung zum Zwecke der behandlungsbedingten Nebenwirkungs-Bestimmung zu therapieren.</p>

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Vorgeschlagen wird eine Analyse der Zeit bis zum Therapieversagen. Für die Vergleichsgruppe mit einer alleinigen leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie kann eine Rate von 88% für ein Therapieversagen innerhalb von 12 Monaten angenommen werden.</p> <p>Da es sich bei der Intervention um eine zusätzliche Maßnahme zur leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie handelt, sollte sich die</p>	<p>Wir teilen die dem G-BA zugegangene erste Einschätzung der interdisziplinären klinischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Köln, bestehend aus Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie), Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
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).	Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Studienleitung).
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier: 250 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 7.000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,75 Millionen € berechnen.	Wir teilen die dem G-BA zugegangene erste Einschätzung der interdisziplinären klinischen Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Köln, bestehend aus Prof. Dr. med. Florian Gebauer (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie), Prof. Dr. med. Matthias Schmidt (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. Dirk Waldschmidt (Leitung Pankreaskarzinomzentrum und gastrointestinale Onkologie und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Studienleitung).

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren

Mit Beschluss vom 18. März 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

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

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendigen Studien sollen durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 23. April 2022.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Hersteller von Mikropartikeln mit vergleichbarem Wirkprinzip.

Fragebogen

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit nicht metastasiertem, irresektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreastumor die einmalige endoskopische Injektions-Implantation von ³²Phosphor markierten Mikropartikeln zusätzlich zur leitliniengerechten Erstlinienchemotherapie im Vergleich zur alleinigen leitliniengerechten Erstlinienchemotherapie in Bezug auf das Therapieversagen überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
In die Erprobungsstudie einzuschließen sind <ul style="list-style-type: none">• Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreastumor,• deren Tumor irresektabel ist und• die eine leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie erhalten.	Ist dies die aus Ihrer Sicht die treffende Beschreibung der Studienpopulation? Wenn nicht, wie sollte die Studienpopulation definiert werden?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Die Evaluation der Irresektabilität des Tumors soll gemäß Leitlinienempfehlungen neben der anatomischen Definition auch tumorbiologische Faktoren sowie konditionale Voraussetzungen (beispielsweise erhoben über den ECOG Performance Status der Patientinnen und Patienten) berücksichtigen.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Evaluation der Irresektabilität überein? Falls nein, wie sollte aus Ihrer Sicht die Irresektabilität des Tumors evaluiert werden? Welche tumorbiologischen Faktoren sollten berücksichtigt werden? Welches validierte Erhebungsinstrument ist aus Ihrer Sicht geeignet, konditionale	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen

	Voraussetzungen zur Bestimmung der Tumorresektabilität zu erfassen?	
Von der Erprobungsstudie auszuschließen sind Patientinnen und Patienten mit primär resektablen, mit grenzwertig resektablen oder bereits metastasierten Pankreastumoren sowie Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine (externe) Radiotherapie erhalten.	Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zu den genannten Ausschlusskriterien überein? Gibt es andere bzw. weitere Ausschlusskriterien, die berücksichtigt werden sollten?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)		
Intervention ist die einmalige, endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³² P- markierten Mikropartikeln zusätzlich zur leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren? Sind Ihnen weitere radioaktiv markierte Mikropartikel mit vergleichbarem Wirkprinzip bekannt, die im Rahmen der Intervention zur Anwendung kommen können? Falls ja, belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur.	Uns bekannte andere radioaktiv markierte Mikropartikel mit einem vergleichbaren Wirkprinzip sind intratumoral injizierte Holmium-Mikrosphären, die derzeit in einer Machbarkeitsstudie bei Patienten mit Pankreastumoren getestet werden (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05191498).
Die Vergleichsintervention ist die alleinige leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie ggf. gefolgt von einer (Chemo)-Radiotherapie.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>Im Interventions- und Vergleichsinterventionsarm ist eine leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis anzuwenden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie überein? Welche Erstlinien-(Kombinations)-Chemotherapie(n) könnte(n) aus Ihrer Sicht im Interventions- und im Vergleichsinterventionsarm zur Anwendung kommen? Welche Leitlinienempfehlungen gibt es hierfür und wie sieht derzeit die Versorgungspraxis aus? Bitte beachten Sie hierzu auch die ergänzenden Fragen weiter unten.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>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.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichbarkeit beider Studienarme überein? Wie kann aus Ihrer Sicht eine Vergleichbarkeit der Studienarme im Allgemeinen und insbesondere in Bezug auf die zur Anwendung kommenden Chemotherapie- bzw. auch Chemo-Radiotherapieregime in der Erprobungsstudie gewährleistet werden?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Endpunkte		
<p>Der primäre Endpunkt ist das Therapieversagen als kombinierter Endpunkt aus den Teilkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none">- Nichterreichen einer R0-Resektion oder- Auftreten eines Rezidivs nach zuvor erreichter R0-Resektion oder- Tod. <p>Sämtliche Teilkomponenten des kombinierten Endpunkts sind auch jeweils separat zu berichten.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu dem kombinierten primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind neben den Teilkomponenten des primären Endpunktes (unter anderem) zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none">• Morbidität (z.B. Schmerzen),• gesundheitsbezogene Lebensqualität (zu erfassen mittels eines krankheitsspezifischen validierten Instruments),• Krankenhausverweildauer	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

Fragebogen

<ul style="list-style-type: none">(schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse		
Studientyp und Beobachtungszeitraum		
Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Die Randomisierung kann stratifiziert erfolgen.	Halten Sie die Durchführung einer Stratifizierung für sinnvoll? Wenn ja, wie sollte eine Stratifizierung erfolgen bzw. nach welchem Merkmal (z. B. eingesetztes Erstlinien-Chemotherapieregime)?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Die Endpunkterhebenden sind zu verblinden. Darüber hinaus ist zu prüfen, ob auch die Evaluation der Resektabilität verblindet erfolgen kann.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgaben?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
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.	Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. der vorgeschlagenen Analyse des primären Endpunkts?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen

<p>Die patientenindividuelle Nachbeobachtungszeit soll mindestens 24 Monate betragen.</p>	<p>Eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 24 Monaten nach der Intervention wird als angemessen angesehen, um die Dauerhaftigkeit der Veränderungen – auch mit Blick auf ein mögliches spätes Therapieversagen – abschätzen zu können.</p> <p>Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	
---	---	--

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
<p>Die Art und Anzahl sämtlicher weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.</p> <p>Insbesondere Chemotherapeutika, (Radio-)Chemotherapie und Schmerzmittel sollen dokumentiert werden. Es ist zu prüfen, ob eine Effektmodifikation durch relevante therapeutische Interventionen vorliegt.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Dem G-BA liegt die Information vor, dass derzeit allein die Gemcitabin-Monotherapie für die Anwendung bei der gegenständlichen Population zugelassen ist. Inwiefern stellt aus Ihrer Sicht die Injektions-Implantation von radioaktiv-markierten Mikropartikeln zusätzlich zu einer Gemcitabin-Monotherapie im Vergleich zur alleinigen Gemcitabin-Monotherapie eine versorgungsrelevante Fragestellung dar?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Sehen Sie mögliche Schwierigkeiten in der Machbarkeit der Erprobungsstudie aufgrund abweichender Leitlinienempfehlungen zur Erstlinien-Chemotherapie? Haben Sie Kenntnisse darüber, bei welchen derzeit off-Label eingesetzten Wirkstoffen Erweiterungen der Zulassung auf die gegenständliche Zielpopulation in naher Zukunft erwartbar sind?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Vorgeschlagen wird eine Analyse der Zeit bis zum Therapieversagen. Für die Vergleichsgruppe mit einer alleinigen leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie kann eine Rate von 88% für ein Therapieversagen innerhalb von 12 Monaten angenommen werden.</p> <p>Da es sich bei der Intervention um eine zusätzliche Maßnahme zur leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie 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</p>	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
allgemeiner statistischer Größen (Signifikanzniveau 5 %; Power 90 %) als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie (etwa 250 Patientinnen und Patienten).	
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier: 250 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer als Kalkulationsgrundlage) 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 1,75 Millionen € berechnen.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Wortprotokoll



einer Sachverständigenanhörung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Studie zur Erprobung der Endoskopischen Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren

Vom 25. Juli 2022

Moderation:	MitarbeiterInnen der Geschäftsstelle (GS) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)
Beginn:	14:04 Uhr
Ende:	16:02 Uhr
Ort:	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Sachverständige der Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO):
Herr Prof. Dr. med. Brunner
Herr Dr. Blank

Strahlenschutzkommission (SSK):
Prof. Dr. med. Burchert

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs-
und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):
Herr Prof. Dr. med. Seufferlein

OncoSil Medical Europe GmbH (OncoSil):
Herr Michaelsen
Herr Dr. rer. nat. Müller

Universitätsklinikum Köln (Uni Köln):
Herr Prof. Dr. med. Schmidt
Herr Dr. med. Waldschmidt

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e. V. (DGAV):
Herr PD Dr. med. Glowka
Herr Prof. Dr. Uhl

Beginn der Anhörung: 14:04 Uhr

(Die Sachverständigen sind der Videokonferenz beigetreten.)

Moderator: Meine Damen und Herren, ich begrüße Sie herzlich zur heutigen Sachverständigenanhörung. Ich danke Ihnen an dieser Stelle, dass Sie sich die Zeit genommen haben, den G-BA fachlich zu unterstützen und ihm bei der Klärung einer Reihe von Fragen zur Seite zu stehen, und zwar zur Durchführung einer Studie, die dem Zweck dienen soll, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens, und zwar der Methode: Endoskopische Injektions-Implantation von ³²Phosphor-markierten Mikropartikeln zur Behandlung von irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren, zu gewinnen. Zu den Inhalten wird Ihnen in Kürze *[Anmerkung GS: Namensnennung der Mitarbeiterin der GS]* alles Weitere erläutern.

Ich schlage vor, dass wir eine kurze Vorstellungsrunde der Anwesenden machen, damit wir Sie und Sie uns kennenlernen. Dann gibt es noch zwei Folien zu den Gremien und zur Gremienstruktur des G-BA. Anschließend übergebe ich an *[Anmerkung GS: Namensnennung der Mitarbeiterin der GS]*, die zu den Inhalten einführen wird und auf die Abarbeitung unseres Fragenkatalogs hinarbeiten wird.

Vorstellungsrunde: Ich habe hier eine Anwesenheitsliste, die ich von oben nach unten durchgehe. Und zwar fange ich mit den Vertretern der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie an. – Bevor ich die Namen aufrufe: Ist es okay, wenn wir die Titel weglassen? Bitte sagen Sie es mir. Wenn Sie es möchten, werde ich alle mit Titel anreden. Ich hoffe dann auch mit den richtigen. Ich versuche es einmal ohne und fange mit Herrn Brunner an.

Herr Prof. Brunner (DEGRO): Ich bin Radioonkologe und Mitglied der S3-Leitlinienkommission für das Pankreaskarzinom so wie viele andere Anwesende Herren auch.

Moderator: Danke schön! – Herr Blank, auch für die DEGRO.

Herr Dr. Blank (DEGRO): Ich bin als Medizinphysikexperte hier im UKSH in Kiel tätig und begleite mehrere klinische Studien, unter anderem auch Studien, die seit über zehn Jahren beim Bundesamt für Strahlenschutz genehmigt sind.

Moderator: Danke! – Dann haben wir einen Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Herrn Seufferlein.

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Ich bin Gastroenterologe mit dem Schwerpunkt in gastrointestinale Onkologie. Ich habe als weitere Interessenkonflikte, dass ich aktuell Präsident der Deutschen Krebsgesellschaft und Koordinator der S3-Leitlinie Pankreaskarzinom bin.

Moderator: Vielen Dank! – Dann haben wir zwei Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Herr Uhl.

Herr Prof. Dr. Uhl (DGAV): Ich bin ebenfalls in der Leitlinie Pankreaskarzinom aktiv, Arbeitsgruppe Chirurgie und leite hier die Chirurgie am St. Josef-Hospital in Bochum.

Moderator: Danke schön! – Herr Glowka.

Herr Dr. Glowka (DGAV): Hallo! – Ich bin Viszeralchirurg an der Uni Bonn. Leite dort die Pankreaschirurgie und vertrete hier auch die DGAV.

Moderator: Danke schön! – Jetzt geht es weiter mit einem Vertreter der Strahlenschutzkommission, Herrn Burchert.

Herr Prof. Dr. Burchert (SSK): Ich komme von der Strahlenschutzkommission Medizinausschuss und war gebeten worden, hier mit teilzunehmen. Mein klinischer Wirkort ist die Ruhr-Universität Bochum am Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen.

Moderator: Vielen Dank! – Dann haben wir zwei Experten, Sachverständige vom Universitätsklinikum Köln. Ich fange mit Herrn Schmidt an.

Herr Prof. Dr. Schmidt (Uni Köln): Ich bin hier Oberarzt in der Polyklinik für Nuklearmedizin und bin mit der praktischen Durchführung perspektivisch entsprechend betraut. Ich bin gleichzeitig Vorsitzender vom Arbeitsausschuss Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin.

Moderator: Danke! – Herr Waldschmidt.

Herr Dr. Waldschmidt (Uni Köln): Ich bin von Hause aus Hämatonkologe; bin jetzt in einer gastroenterologischen Klinik und beschäftige mich seit 2003 fast ausschließlich mit den Entitäten Pankreaskarzinom und HCC. – Ich wollte gerade noch sagen, Herr Seufferlein, es ist ja kein Interessenkonflikt, das ist eher eine Aufwertung. Von daher sind wir ja heute hier ganz gut vertreten.

Ich hatte so ein bisschen den praktischen Teil für eine mögliche Studie eingeleitet. Der gastroenterologische Kollege und der chirurgische Kollege sind aus Gründen, dass hier nur zwei Vertreter sein dürfen, nicht dabei. Das soll aber sicherlich den Bereich Chirurgie nicht abwerten. Der ist ja auch von Herrn Uhl gut vertreten, sodass wir, glaube ich, eine ganz gute Truppe für eine Meinungsbildung hier haben.

Moderator: Danke, Herr Waldschmidt, dass Sie das noch erwähnt haben. Eigentlich hatten wir uns gewünscht, dass es nur einen Vertreter pro Fachgesellschaft, Institution, Organisation wird. Aber aufgrund der Rückmeldungen hatten wir das dann auf zwei erweitert. Dies nur als Information für alle Beteiligten.

Dann haben wir noch zwei Vertreter der Firma OncoSil. – Herr Michaelsen, wollen Sie beginnen?

Herr Michaelsen (OncoSil): Guten Tag!

Moderator: Und Herr Müller.

Herr Dr. Müller (OncoSil): Einen schönen guten Tag! Ich bin auch von der Firma OncoSil im Bereich Strahlenschutz beschäftigt.

[Die Mitglieder der AG 137e/h des G-BA stellen sich vor.]

Moderator: Wir haben zwei Stunden vorgesehen. – Ich werde Ihnen jetzt zwei Folien zu der Gremienstruktur des G-BA zeigen. Anschließend macht *[Anmerkung GS: Namensnennung der Mitarbeiterin der GS]* mit dem inhaltlichen Teil weiter, den wird Sie Ihnen aber gleich vorstellen.

[Präsentation des Beschlussgremiums des G-BA; Einführung zum Beratungsanlass.]

Moderator: Ich gebe jetzt weiter an *[Anmerkung GS: Namensnennung der Mitarbeiterin der GS]*, bitte.

Mitarbeiterin GS: Was ist bisher passiert beim G-BA? Am 21. Oktober im Jahr 2021 hatte zu der gegenständlichen Methode ein Krankenhaus uns Informationen nach §137h zum wissenschaftlichen Stand der Erkenntnisse zu der Methode und zur Anwendung des Medizinproduktes OncoSil™-System übermittelt.

Der G-BA hatte daraufhin eine Bewertung nach § 137h durchgeführt und war mit Beschluss vom 18. März 2022 zu dem Ergebnis gekommen, dass für diese Methode weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit als hinreichend belegt anzusehen ist.

Zugleich hat der G-BA ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung aufgenommen. In dieser Erprobungs-Richtlinie sollen jetzt die Eckpunkte einer sogenannten Erprobungsstudie geregelt werden. Die Studie ist darauf ausgelegt, später den Nutzen der Methode bewerten zu können.

Der G-BA hatte im Rahmen des Beratungsverfahrens zur Erprobungsrichtlinie bereits ein Einschätzungsverfahren durchgeführt. Hier war die Strahlenschutzkommission noch nicht involviert gewesen. Sie ist quasi heute in dieser Sachverständigenanhörung das erste Mal mit einbezogen.

Aus den schriftlich eingegangenen Einschätzungen haben sich weiterhin bestehende Fragestellungen ergeben, aber auch neu zu klärende Fragen. Diese Fragen wollen wir nun im Rahmen dieser Sachverständigenanhörung mit Ihnen erörtern.

Diese Fragen, die sich jetzt noch ergeben haben beziehungsweise neu sind, lassen sich in vier Fragenkomplexe unterteilen, die ich Ihnen jetzt vorstellen möchte. Ich möchte zunächst einmal auf den ersten Fragenkomplex eingehen. Und zwar geht es hier um Fragen zu den möglichen Eckpunkten einer Richtlinie zur Erprobung. Hier haben sich noch einzelnen Fragen ergeben, die aus den Einschätzungen noch unbeantwortet geblieben sind beziehungsweise auch neu entstanden sind.

Unter anderem geht es um folgende Frage: Wie kann im Rahmen einer Erprobungsstudie die Irresektabilität des Tumors evaluiert werden? Es gibt ja Leitlinienempfehlungen, wonach auch tumorbiologische Faktoren oder der ECOG-Performance-Status mit berücksichtigt werden sollten. Aus den Einschätzungen gab es wohl hier widersprüchliche Angaben, welche Relevanz der ECOG-Status und die Tumorbiologie bei der Beurteilung der Tumor-Irresektabilität haben. Zu diesen tumorbiologischen Faktoren und zum ECOG-Performance-Status hätten wir gerne eine Einschätzung von Ihnen.

In diesem Zusammenhang – da schließt sich auch gleich die nächste Frage an – kristallisierte sich aus den Einschätzungen heraus, dass es den Hinweis gibt, dass Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von > 2 von der Teilnahme an der Erprobungsstudie ausgeschlossen werden sollten. Hierzu die Frage an Sie: Schließen Sie sich dieser Einschätzung an und wenn ja, warum?

Ich gehe jetzt noch einmal auf die nächsten beiden Fragen zu diesem Fragenkomplex ein, bevor wir dann gleich die Diskussion hier eröffnen können.

Herr Dr. Waldschmidt (Uni Köln): Darf ich noch ganz kurz ergänzen? – Das ist aus meiner Sicht jetzt eine Fehlinterpretation. Wir haben die Fragen ja schon schriftlich beantwortet. Nicht > 2 , sondern ≥ 2 . Das ist ein großer Unterschied. Deswegen habe ich Sie unterbrochen. Also: de facto nur null oder ECOG 1.

Mitarbeiterin GS: Danke für die Klarstellung. Es steht auch tatsächlich hier korrekt dar. Ich habe es nur falsch vorgelesen. – Vielen Dank!

Bei der nächsten Frage geht es um den primären Endpunkt, den man idealerweise für eine Erprobungsstudie wählen sollte. Der G-BA hatte im Einschätzungsverfahren vorgeschlagen, den Endpunkt Therapieversagen zu wählen. Das soll einen kombinierten Endpunkt aus Nicht-Erreichen der R0-Resektion, Rezidiv nach R0-Resektion oder Tod darstellen. Aus den

Einschätzungen ging hervor, dass Mortalitätsendpunkte als geeigneter eingestuft werden. Der G-BA hatte hier bewusst erst einmal keine Mortalitätsendpunkte vorgeschlagen, weil das eine sehr hohe Fallzahl bedeuten würde. Aber auch hier würde uns heute Ihre Einschätzung interessieren, was hier der angemessene primäre Endpunkt einer Erprobungsstudie wäre.

Die letzte Frage aus diesem ersten Fragenkomplex bezieht sich noch darauf, welche weiteren Schwierigkeiten Sie in Bezug auf die Machbarkeit einer Erprobungsstudie sehen.

Ich würde vorschlagen, wir beenden hier kurz die Präsentation und gehen vielleicht erst einmal auf den ersten Aspekt zu den tumorbiologischen Faktoren und dem ECOG-Performance-Status ein. Ich übergebe dazu erst einmal wieder an *[Anmerkung GS: Namensnennung des Mitarbeiters der GS]*.

Moderator: Vielen Dank, *[Anmerkung GS: Namensnennung der Mitarbeiterin der GS]*! – Wer möchte? Ich versuche es mit Handzeichen, ansonsten ein X im Chat. Ich fange jetzt mit Herrn Waldschmidt an.

Herr Dr. Waldschmidt (Uni Köln): Vielleicht deswegen von mir als Erster, weil ich ein bisschen an der Studienplanung beteiligt sein möchte oder beteiligt sein will: Es muss darum gehen, Patienten zu selektieren, die von einer neuen Methode profitieren können. Das heißt, es ist schon sehr wichtig, die Patienten dahingehend zu selektieren, dass sie fit genug sind bei einer wirklich schwerwiegenden Erkrankung, eine perioperative Chemotherapie auch zu überstehen.

Wenn wir jetzt von dem Kollektiv keine Selektion machen, dann droht die Gefahr, dass Patienten durch die Chemotherapie gar nicht erst beispielsweise zu Herrn Uhl in die Operation kommen. Es soll ja dann sich weiter herauskristalisieren, dass durch die Anwendung der Methode im Rahmen dieses perioperativen Konzepts sich für diese Gruppe in der Randomisierung dann auch noch ein Vorteil ergibt. Von daher ist meiner Meinung nach hier ECOG 0 und 1 zu wählen.

Außerdem wissen wir, dass Patienten mit einem hohen Tumormarker, also einem hohen CA 19-9-Wert *[Anmerkung GS: Abkürzung für Carbohydrate-Antigen 19-9]* sehr viel mehr Nachteile haben, also auch im Sinne von einer schlechteren Biologie. Von daher würde ich diese auch ausschließen. Und wenn fragliche Lymphknoten, Fernmetastasen da sind, dann natürlich auch.

Wir blicken natürlich in Deutschland auf eine ganz erfolgreiche Tradition zurück mit den CONKO-Studien; dann die NEONAX-Studie von Herrn Seufferlein; die NEONAX-Studie von Herrn Kunzmann. Dann sind gerade bei perioperativen Konzepten sogar für die Oligometastasierung METAPANC zu sehen oder HOLIPANC aus Köln.

Das heißt, es ist natürlich so, dass wir vom Studienkonzept her mit den AIO-Zentren extrem erfahren sind für solch eine Situation, sodass ich auch keine Sorge habe, dass da Patienten eingeschlossen werden, die dann nicht den Ausschlusskriterien entsprechen oder Patienten, die wir sogar gefährden, weil sie einen zu schlechten Performance-Status haben.

Von daher, finde ich, ist es ganz wichtig, da von Anfang an eine klare Definition zu schaffen, um eine erfolgreiche Studie auf die Beine zu stellen.

Moderator: Vielen Dank, Herr Waldschmidt! – Herr Seufferlein.

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Es geht ja um die Frage eines lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom. Das ist die Zielgruppe, für die diese Therapie untersucht werden soll. Das wäre auch die Gruppe, für die ich das ausschließlich akzeptieren würde.

Diese Gruppe ist eindeutig definiert. Es ist auch in der Leitlinie eindeutig definiert. Wir haben nur diese biologischen Kriterien der International Association of Pancreatology herangezogen,

um resektable Tumoren einzuschränken hinsichtlich ihrer Resektabilität, wenn Sie biologische Kriterien dann als bedingt resektabel haben. Das spielt aber für lokal fortgeschrittene Tumoren keine Rolle. Die sind tumorbiologisch über eine Bildgebung eindeutig definierbar. Das heißt, da gibt es keine großen Zweifel, ob es ein lokal fortgeschrittener Tumor ist oder nicht. Damit kann man den Punkt 1 über Bildgebung mit klaren Kriterien schon aufgrund der Bildgebung sehr klar definieren.

Das zweite ist: Nachdem ich davon ausgehe, dass diese Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie erfolgen soll und diese beiden Chemotherapien, die ja angeboten werden, sind Kombinationschemotherapien, halte ich das für erforderlich, dass der ECOG-Status 0 oder 1 ist, weil das PatientInnen sind, die wir normalerweise auch nicht mit derartigen Kombinationstherapien exponieren würden, wenn sie in einem schlechteren, also über 2, sind; gleich 2 ist noch ein bisschen fraglich.

Nachdem das jetzt aber ein interventionelles Verfahren ist, was – wie wir jetzt auch aus ersten Daten wissen – durchaus auch eine Belastung für PatientInnen darstellt, würde ich es für absolut d'accord finden, zu sagen: Ich nehme nur 0 und 1, einfach deswegen, damit man eine Population von PatientInnen hat, die auch entsprechend dieser Therapie belastbar ausgesetzt werden können. – Das wären meine Antworten zu den ersten beiden Punkten.

Moderator: Danke schön! Da stimmen Sie ja mit Herrn Waldschmidt überein, der auch nickt.

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Moment, nicht ganz! – Der CA 19-9 ist ein ganz wichtiger Punkt zur Abgrenzung. Wir reden hier nicht über perioperative Therapien. Deswegen ist der Endpunkt, den Sie vorgeschlagen hatten, auch nach meinem Dafürhalten nicht zielführend. Das ist keine Gruppe, die ich a priori als operativ ansehe. Sondern das ist eine Gruppe, die ich, wenn sie unter Vorbehandlung stabil bleibt, dann möglicherweise explorieren kann, um sie dann einer Resektion zuzuführen, mit dem Ziel einer R0-Resektion. Das ist, nach dem, was wir wissen im Augenblick, maximal für 25 Prozent aus dieser Gruppe zielführend.

Deswegen würde ich diesen Endpunkt, der ursprünglich vorgeschlagen worden ist, ehrlich gesagt, auch als nicht günstig ansehen. Ich glaube, das ist keine Studie, die wir wirklich in ein perioperatives Setting einordnen würden. Sondern das ist eine Studie beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom, die zeigt, ob man damit eine Therapieverbesserung erreicht. Mit welchem Endpunkt – da haben Sie ja noch eine Frage offen – habe ich ein Disagreement in dem Fall.

Moderator: Okay, da kommen wir gleich noch dazu. Danke! – *[Anmerkung GS: Namensnennung der Mitarbeiterin der GS]*, dann Herr Schmidt.

Mitarbeiterin GS: Vielen Dank! – Ich möchte da noch einmal kurz reingrätschen in das, was bis jetzt vorgetragen wurde und auch das, was ich auch herausgelesen und auch herausgehört habe, dass man nämlich tumorbiologische Faktoren eher braucht, um resektable von grenzwertig resektablen auseinanderzuhalten. – Jetzt wird genickt und geschüttelt. Okay. – Aber ich wollte noch einmal darauf hinweisen, dass Sie vielleicht auch gesehen haben, dass wir das Dilemma haben, dass laut Gebrauchsanweisung das Medizinprodukt nur für die Operablen infrage kommt, also nicht für die grenzwertig Resizierbaren. Die haben wir momentan nicht in der Studie mit drin. Wir würden deswegen schon auch wahrscheinlich die tumorbiologischen Faktoren brauchen, um die geeignete Patientenpopulation herauszufiltern, nämlich an der Stelle die grenzwertig Operablen eigentlich auszuschließen, weil wir nicht darüber hinaus erproben können, wofür das Medizinprodukt zugelassen ist.

Moderator: Danke, *[Anmerkung GS: Namensnennung der Mitarbeiterin der GS]*! – Herr Schmidt, dann Herr Uhl.

Herr Prof. Dr. Schmidt (Uni Köln): Ich stimme Herrn Waldschmidt natürlich vollständig zu. Wir arbeiten ja sehr gut miteinander zusammen. – Die Wahl des ECOG-Stadiums ist ja nicht eine Einschränkung oder Maßgabe von OncoSil. Die Applikation der Phosphor³² Mikrosphären schätzen wir für so wenig belastend ein für den Patienten, dass das ECOG-Stadium sich nicht durch die Applikation der Mikrosphären ergibt, sondern im Prinzip aus dem Selektionskonzept oder dem Selektionsdruck vom Gesamtkonzept analog publizierter Chemotherapiestudien, weil die Chemotherapie so kraftanstrengend ist.

Moderator: Danke! – Dann Herr Uhl, bitte.

Herr Prof. Dr. Uhl (DGAV): Ich denke, die Basis der Irresektabilität ist eindeutig unter CT [*Anmerkung GS: Abkürzung für Computertomographie*] zu definieren. Das ist ja auch in der S3-Leitlinie gut hinterlegt, was irresektabel heißt in der Bildgebung .

Die Tumorbilogie brauchen wir allerdings auch. Bei einem Tumormarker größer 500 ist die Chance da, dass der Patient bei lokal irresektablen Tumoren doch Metastasen hat. Das heißt, die müssen wir auf jeden Fall ausschließen. Also die Tumorbilogie spielt schon auch eine große Rolle im Rahmen dieser Studie. Wenn der Tumormarker größer als 500 ist, ist die Chance sehr groß, dass der Patient kleine Metastasen peritoneal oder in der Leber hat. Die wollen wir ja nicht adressieren in dieser Studie. Wir wollen nur die lokal Fortgeschrittenen ohne Metastasierung, die brauchen wir auf jeden Fall.

Das ECOG-Stadium bezieht sich rein auf die Machbarkeit, was mit dem Patienten noch anschließend gemacht werden kann. Also Chemotherapie oder begleitende Chemotherapie, die aggressiv ist, und gegebenenfalls auch bei einem lokalen Ansprechen auch sekundäre Resektabilität zur Beurteilung.

Moderator: Danke, Herr Uhl! – Herr Seufferlein.

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Ich wollte nur auf [*Anmerkung GS: Namensnennung der Mitarbeiterin der GS*] antworten: Als Thema steht bei mir „irresektables lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom“. Das heißt, das ist nicht grenzwertig resektabel, und es ist nicht resektabel. Das kann ich jetzt nicht beurteilen, was das Label des Präparates ist. Aber die Situation, in der wir uns befinden, ist ein irresektabler lokal fortgeschrittener Tumor und eben nicht grenzwertig resektabel oder resektabel. Das wäre eine ganz andere Situation. Nur damit ich es verstehe, dass wir da d'accord sind, denn sonst wird es schwierig. Und damit ist es anders. Ich muss Metastasierung ausschließen. Das ist absolut richtig. Da sind die hohen Werte auch die Hinweise dafür – da bin ich absolut bei Waldemar Uhl. Aber die Situation sollte schon der lokal Fortgeschrittene sein.

Eine Anmerkung zu Herrn Schmidt: Uns liegt eine Studie von Guy's und St. Thomas vor. Und da haben wir 82 Prozent \geq Grad 3 Fatigue in der Kombination aus Polychemotherapie plus Phosphormikropartikeln. Da sehen wir bei Chemotherapie 82 Prozent Grad 3 Fatigue und \geq Grad 3 nicht. Und wir sehen auch nicht diese hohen Raten über 80 Prozent Neutropenie, auch \geq Grad 3.

Das heißt, da gibt es offensichtlich schon noch einen eigenständigen Effekt, der durch die Therapie kommt, der nicht nur Chemotherapie-assoziiert ist. Das ist ja dieses Paper in ESMO Open von Ross und Kollegen.

Moderator: Danke! – Herr Glowka, bitte.

Herr Dr. Glowka (DGAV): Ich sehe das ganz genau wie Herr Uhl, muss ich sagen. Ich würde auch das CA 19-9 als biologischen Parameter drin behalten. Wir sehen sonst einfach zu häufig bei der Exploration kleinste Metastasen, die der Bildgebung entgangen sind. Ich glaube, dann werden wir in dem Arm „Nicht erreichen der Resektion“ ein hohes Drop-out haben.

Ich denke auch, Irresektabilität ist relativ scharf definiert. Aber hier mal die Frage an die Kölner Kollegen: Das war analog in der deutschen S3-Leitlinie definiert. Denn es gibt ja auch andere Definitionen. Wenn man sich die PREOPANC-Studie anschaut, von der Dutch Pancreatic Cancer Group, die hat eine ganz andere Definition. Die hatten 90 Grad Encasement. Also es ist angelehnt an die deutsche S3-Leitlinie.

Moderator: Da sehe ich Nicken und Herr Waldschmidt hat sich auch gemeldet.

Herr Dr. Waldschmidt (Uni Köln): Natürlich würden wir es so machen, wie es in der deutschen Leitlinie ist. Und da ist ja Onkopedia und S3-Leitlinie identisch.

Ich wollte noch auf diesen ganz spannenden Gedanken von Thomas Seufferlein eingehen: Ich kenne die Daten auch. Und wir glauben, dass das indirekt ein Zeichen sein kann von einem Synergismus, nämlich dass ich durch ein lokales Verfahren eine Stimulation verursache, die dann eben mehr Nebenwirkungen macht. Ähnlich wie, wenn ich jetzt bei einer Leber einen Herd mit RFA versehe, habe ich zum Teil dann immunologisches Ansprechen an anderen Herden. Deswegen muss die Gruppe, da sind wir jetzt einer Meinung, irresektabel sein.

Wir erhoffen uns ja, wenn das Medizinprodukt funktioniert, dann wirklich auch eine sekundäre Operabilität. Wenn das eben nicht gezeigt wird, dann ist eben auch der Nutzen nicht da. Oder es schlägt sich im OS *[Anmerkung GS: Abkürzung für Overall Survival]* dar. Ein negativer Effekt wäre, die Patienten haben einfach mehr Toxizität und profitieren nicht. Dann ist das aber auch ein klares Ergebnis.

Moderator: *[Anmerkung GS: Namensnennung der Mitarbeiterin der GS]*, war Ihre Frage beantwortet?

Mitarbeiterin GS: Ja, Danke und Entschuldigung! Ich habe mich wahrscheinlich eben versprochen, dass ich gesagt habe, die müssen operabel sein, also nicht-operabel. Ich nehme mit, dass Sie sagen: Die Grenzwertigen sollten nicht mit in der Studie mit drin sein. – Danke und sorry!

Moderator: Herr Uhl, bitte.

Herr Prof. Dr. Uhl (DGAV): Ich habe noch einen Punkt: Und zwar ist die Gratwanderung von irresektabel zu metastasiert sehr klein. Das heißt: Sollte man nicht dann auch bei den Patienten auch immer noch ein MRT *[Anmerkung GS: Abkürzung für Magnetresonanztomographie]* der Leber fordern? Und sollte man als weiteres Kriterium bei einem hohen Tumormarker, wenn der wirklich lokal als nicht resektabel erscheint mit einem hohen Tumormarkerwert, nicht eine Laparoskopie bei diesen Patienten machen, bevor man den Patienten einschleust. Wir wollen auf jeden Fall vermeiden, dass die Patienten metastasiert sind. Die sollten nicht in die Studie eingeschlossen werden.

Moderator: Da habe ich jedenfalls bei Herrn Glowka ein Nicken gesehen. – Herr Waldschmidt.

Herr Dr. Waldschmidt (Uni Köln): Dem stimme ich voll zu. Wir haben ja eine völlig ähnliche Philosophie. – Das Problem ist nur, je mehr ich an Bildgebung in der Studie vorgebe, umso schwieriger ist sie zu finanzieren. Ich glaube, wir kommen nicht umhin, zu sagen, dass wir diese Zentren an dieser Studie beteiligen, die das auch einschätzen können. Herr Uhl, je mehr Vorgaben ich quasi mache, umso teurer wird die Studie und dann sind wir irgendwann in dem Bereich der Nichtmachbarkeit.

Aber sicherlich haben wir ja durch die gemeinsamen Studien gelernt, dass wir in den Zentren alle ganz ähnlich vorgehen. Von daher würde ich auch auf die Kompetenz unserer AIO-Studienzentren bauen und hoffen.

Moderator: Vielen Dank! – Herr Seufferlein.

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Wobei ich glaube, wir sollten hier nicht Kostenfaktoren von Studien diskutieren, sondern einfach die Frage, wie die Erprobung zu machen ist. Wir können auch die üblichen Faktoren nennen, die da noch eine Rolle spielen und den Verdacht nahelegen. Ich glaube, das MRT ist unabdingbar, weil wir das sogar für die Resektion vorschreiben. In dem Fall würde ich es auf jeden Fall machen, weil ich sonst wirklich eine Mikrometastasierung übersehe.

Ich glaube, wir sind uns einig, dass ein lokales Therapieverfahren auch lokal wirken sollte. Das heißt, wenn ich da eine systemische Wirkung habe. Wir können diesen abkopalten Effekt im Augenblick nicht beurteilen, ob der sich auswirkt. Ich glaube, es wäre wichtig zu sehen, dass er auf dem Primärtumor wirkt. Ich glaube, deswegen sollte man die Population gut definieren. – Ich glaube, da sind wir doch alle d'accord.

Moderator: Danke! – Vielleicht einen Hinweis zur Finanzierung dieser Studie oder von Erprobungsstudien im Allgemeinen: Es verhält sich so, dass die Versichertengemeinschaft die Untersuchungs- und Behandlungskosten in beiden Armen bezahlt. Also darum kümmert sich der G-BA. Lediglich zur Frage, wer die Kosten der für die Studie notwendigen Datenerhebungen und Auswertungen bezahlt, gibt es zwei Möglichkeiten:

Wenn eine solche Erprobungs-Richtlinie beschlossen wurde, fragen wir dann auch erst einmal die Medizinprodukteindustrie und in dem Fall den Medizinproduktehersteller, ob er bereit ist, diese Kosten für die, ich sage mal, Overheadkosten, also Datenerhebung und Auswertung der Studie zu übernehmen und dafür selbst eine wissenschaftliche Institution zu beauftragen. Und wenn das nicht der Fall ist, werden auch diese Overhead-Studienkosten vom G-BA übernommen. Das heißt jetzt nicht: Bedient euch nach Lust und Laune. Sondern das muss natürlich auch unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten erfolgen.

Aber so viel jedenfalls zu der Sorge, dass eine Studie durch notwendige Untersuchungen, die für den Patienteneinschluss notwendig sind, scheitern könnte. – So viel dazu.

[Anmerkung GS: Namensnennungen der Mitarbeiterinnen der GS], ich schlage vor, dass wir uns die Fragen 3 und 4 anschauen?

Mitarbeiterin GS: Genau! – In der Frage 3 ging es um den primären Endpunkt. Herr Seufferlein hatte schon kritisch hier angemerkt, dass das Therapieversagen, was wir als kombinierten Endpunkt ins Einschätzungsverfahren gegeben hatten, hier durchaus kritisch gesehen wird und Mortalitätsendpunkte hier für geeigneter eingeschätzt werden. Vielleicht können Sie hierzu noch einmal eine Einschätzung geben.

Moderator: Danke schön, *[Anmerkung GS: Namensnennung der Mitarbeiterin der GS]!* – Zuerst hat sich Herr Glowka gemeldet, dann Herr Seufferlein.

Herr Dr. Glowka (DGAV): Ich habe eine Frage an die Kollegen vom G-BA: Was heißt denn hohe Fallzahl? Das taucht mehrfach auf, dass wenn Mortalität benutzt wird, die Fallzahl zu hoch wird. Was ist damit gemeint? Können wir dazu eine Zahl erfahren?

Moderator: *[Anmerkung GS: Namensnennung der Mitarbeiterin der GS],* können Sie dazu etwas sagen, bitte?

Mitarbeiterin GS: Also ich schüttele jetzt den Kopf, weil ich bei den Berechnungen nicht dabei war. Also eine höhere Fallzahl auf jeden Fall, eine hohe, also genaue Fallzahl wurde mir da auch nicht berichtet von den Kollegen. Die Häufigkeit des Endpunktes ergibt sich ja auch letztendlich, wie die Fallzahl aussieht für die Studien, auch durch einen Effekt, den man erwartet. Da wurde eben gesagt, dass es sehr schwierig ist in dieser Indikation. Und wenn man

jetzt rein die Mortalität nähme, wäre die Fallzahl höher. Also wir hatten jetzt hier für den kombinierten Endpunkt eine Fallzahl von 250 Patientinnen und Patienten, wenn ich mich richtig erinnere.

Moderator: Herr Glowka, erst einmal eine Vorabinformation dazu. – Dann Herr Seufferlein.

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Ich kann Ihre Überlegungen verstehen. – Das Problem ist – wie gesagt –, dass bei den lokal fortgeschrittenen Tumoren das Ziel nicht zwingend die R0-Resektion ist, sondern auch die Krankheitskontrolle.

Man würde dem Verfahren, glaube ich, sehr viel aufbürden, wenn man jetzt vom Verfahren verlangt, dass es R0-Resektionsraten verbessert. Das wäre fast schon eine Wunderdroge. Ich glaube, wenn das Verfahren in der Lage ist, lokale Kontrolle zu garantieren, im Sinne von soweit Kontrolle, dass ich beispielsweise Metastasierung wirkungsvoll verhindere; dass ich einen lokalen Tumorprogress verhindere.

Und ich bin bei Ihnen: Gesamtüberleben ist schwierig, weil da natürlich auch eine lange Beobachtungszeit dran hängt. Aber wenn man sich beispielsweise auf progressionsfreies Überleben als Surrogatparameter einigen könnte, wäre das zumindest schon mal etwas, was den Zeitpunkt Operabilität mit dabei hätte, die könnte man ja stratifizieren und separat betrachten, die dann tatsächlich reseziert werden; wie viele reseziert werden. Und man könnte vielleicht sogar koprimäre Endpunkte machen, nämlich die Anzahl derer, die R0-resizierbar sind, das ist das eine. Und das andere ist dann progressionsfreies Überleben, um auch in der Gruppe, die vielleicht nicht resektabel ist, zu sehen, ob durch diese lokale Therapie Progress verzögert wird und damit über das hinaus, was wir normalerweise machen – da wird man entweder randomisieren oder historische Vergleiche heranziehen –, einen Effekt zu erzielen. Das wäre möglicherweise in Kompromiss.

Moderator: Herr Waldschmidt, bitte.

Herr Dr. Waldschmidt (Uni Köln): Volle Zustimmung! Genauso möchte ich das auch beurteilt wissen. Randomisierung soll sein – das war ja noch offen. Aber ich glaube, so wie es Thomas Seufferlein hier für den Endpunkt jetzt zusammengefasst hat, ist es das einzige, was wirklich sinnvoll machbar ist.

Moderator: Einschließlich des Surrogats!

Herr Dr. Waldschmidt (Uni Köln): So wie er es formuliert hat, würde ich es sofort unterschreiben.

Moderator: Okay. – Herr Uhl.

Herr Prof. Dr. Uhl (DGAV): Ich würde dem auch zustimmen, was Herr Seufferlein gemeint und gesagt hat: Primärer Endpunkt, progressionsfreies Überleben. Dazu ist es notwendig, dass wir Verlaufskontrollen mittels CT machen und natürlich auch die biologischen Parameter mit beziehen. Sekundärer Endpunkt wäre die sekundäre Resektabilität mit R0-Resektion. Dazu könnte ich auch Einvernehmen bekunden.

Moderator: Danke! – DKG, bitte.

DKG: Ich habe eine Frage an Herrn Waldschmidt: Sie hatten ja freundlicherweise im Vorfeld dieser Anhörung schon ein paar Fragen beantwortet. Da der G-BA ja so immer ein bisschen ein Problem mit diesen Surrogatendpunkten hat, hatten Sie einen ganz spannenden Vorschlag in Ihrem Paper gemacht. Vielleicht könnten Sie den noch einmal ganz kurz erläutern. Denn Sie hatten schon hier das Gesamtüberleben als primären Endpunkt vorgeschlagen. Vielleicht können Sie dazu noch ein paar Ausführungen machen. Das wäre nett.

Herr Dr. Waldschmidt (Uni Köln): Wir hatten das Gesamtüberleben deswegen mit hineingenommen, weil wir der Auffassung waren, dass das für eine Zulassung dann relevant ist. Wissenschaftlich ist das, was Herr Seufferlein sagt, einfach das Fundierteste. Das war ein pragmatisches Vorgehen, auch hinsichtlich auf Schauen, dass das Produkt dann, wenn es was kann, auch noch eine Zulassung in der Situation erfährt. Nur – wie gesagt – wissenschaftlich ist das, was Herr Seufferlein und Herr Uhl hier dargestellt haben, klar fundierter.

Moderator: Danke! – Herr Seufferlein.

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Mit Gesamtüberleben kann ich hervorragend leben. Nur das würde tatsächlich, glaube ich, eine relativ hohe Fallzahl erfordern. Man darf nicht vergessen, beim lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinom sind es ungefähr 15 bis 20 Prozent aller Fälle.

Das heißt, da geht es dann um die Frage, wie lange so eine Erprobung braucht. Wenn ich dann mit der Erprobung fünf Jahre brauche, weil ich eine Studie mache, die beim Überlebensendpunkt ungefähr 600 Patienten hat, den ich auf Überlegenheit powern würde – auf Nicht-Unterlegenheit macht ja gar keinen Sinn, aber da sind wir, glaube ich, auch bei ungefähr 600, außer man setzt ein sehr, sehr hohes Delta an, was wir jetzt nicht unbedingt realistisch erwarten würden –, dann wird es wahrscheinlich eine sehr lange Erprobung. Und bis wir dann die Erkenntnisse haben, dauert es letzten Endes mehrere Jahre. Ich würde mal sagen, Rekrutierungszeit Minimum drei bis vier Jahre, bis wir überhaupt die Fälle in Deutschland rekrutiert haben.

Und dann natürlich noch die Nachbeobachtungszeit: Wir sind beim medianen Überleben bei ungefähr 25 Monaten, 20 Monate beim lokal fortgeschrittenen Tumor. Das heißt also, dann kann man sich ungefähr ausrechnen, dass wir dann so in sechs, sieben Jahren die Daten hätten. Das ist schon sehr lange für so eine Erprobungsphase. Deswegen: Wenn man wissen will, wie das Verfahren weitergeht, dann muss man vielleicht diesen Tod sterben und ein Surrogatparameter nehmen.

Moderator: Schön, dass Sie das noch erwähnt haben. Denn wir wissen, dass die Verwendung von Surrogatparametern im Rahmen der Nutzenbewertung durchaus ein Problem darstellt. – Herr Waldschmidt.

Herr Dr. Waldschmidt (Uni Köln): Ich kann das auch noch mal bestätigen. Wir wissen ja, bei der CONKO-007-Studie mit über 50 Zentren hat es über zehn Jahre gedauert. Ich glaube, das ist keinem förderlich. Es steht ja irgendwo geschrieben, das Ziel wäre zwei bis drei Jahre, wenn ich das richtig in Erinnerung habe. Das wäre dann überhaupt nicht erreichbar.

Moderator: Ich weiß nicht, wo das Ziel niedergelegt wurde. Aber ich nehme das jetzt mal so hin. – Herr Glowka.

Herr Dr. Glowka (DGAV): Ich hatte mir noch zu Punkt 4, zur Machbarkeit eine Notiz gemacht. Die endosonographische Implantation in den Tumor kann ja schon eine relativ fordernde Prozedur sein, die auch relativ viel Spezialisierung erfordert. Klar können das die AIO-DKG-Zentren. Aber eine Frage an die Strahlenschutzkollegen: Wie wird im Rahmen der Studie die korrekte Applikation überprüft? Denn ich glaube, das ist auch ganz, ganz wichtig, dass wir uns klar sein müssen, ob denn überhaupt die Dosis, die wir applizieren wollten, dort angekommen ist, wo sie hin soll.

Moderator: Okay! – Jetzt habe ich Wortmeldungen von Herrn Brunner, dann von Herrn Schmidt – vielleicht auch zur Frage von Herrn Glowka, wenn es geht – und dann Herr Uhl.

Herr Prof. Brunner (DEGRO): Ich möchte kurz etwas zur Dosierung sagen: Also es wird auch als Brachytherapie bezeichnet. Und bei einer typischen Brachytherapie dosieren wir auf eine umschließende Dosis. Das wird in der Planung letztendlich festgelegt, wo diese Dosis ist. Das ist in Kanälen interstitiell durchgeführt, das kann man machen, ist gut quantifizierbar. Das ist bei Phosphor³²-Strahlern wesentlich schwieriger. Das hängt auch letztendlich davon ab, ob Gefäßabschlüsse getroffen werden, wo dann letztendlich das Phosphor³² noch hingelangt.

Moderator: Danke! – Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (Uni Köln): Es wird ja berechnet, wie viel Aktivität appliziert wird, maximal 66 MBq Tumorumfang-abhängig. Und wir überprüfen das, wie bei anderen Verfahren auch, mit Betastrahlung Yttrium-90 SIRT durch eine posttherapeutische Bildgebung mit einem SPECT-CT vom Körperstamm, ob wir schlicht und ergreifend sehen, dass der Strahler nur lokal hier im Pankreaskopf ist oder ob wir ihn sonst noch irgendwo sehen. Also es gibt eine bildgebende Kontrolle zum Verbleib der Aktivität.

Moderator: Herr Brunner noch mal direkt dazu, bevor ich weitermache?

Herr Prof. Brunner (DEGRO): Nur ganz kurz: Der Unterschied ist eben bei der Brachytherapie, dass man eine prätherapeutische Planung macht und letztendlich ganz genau festlegen kann, wie viel Dosis dort ankommen soll und dann auch dort ankommen wird. Eine posttherapeutische Bildgebung erfolgt dann natürlich hinterher, um zu überprüfen, wie viel angekommen ist. Man kann es dann aber nicht mehr beeinflussen.

Moderator: Danke! – Ich hatte mir jetzt Herrn Uhl aufgeschrieben, bin mir aber nicht sicher. Herr Burchert, Sie waren es. – Herr Burchert, bitte.

Herr Prof. Dr. Burchert (SSK): Ich wollte auch noch direkt dazu kurz Stellung nehmen: Es ist ja in der Nuklearmedizin durchaus so, dass das nicht von vornherein alles detailliert geplant werden kann.

Wir wissen es aber aus der Anwendung heraus. Und Phosphor³² ist ja jetzt kein ganz neues Nuklid. Sondern das gibt es schon ewig, seit 1940 oder so etwas in der Größenordnung. Und es wird auch in der Therapie eingesetzt.

Da gibt es im Prinzip, wenn es nicht im Gewebe verbleibt, nur wenig Wege, wo es hinkann. Man könnte beispielsweise durch eine Blutprobe sehr gut sehen, ob es tatsächlich aus dem Tumor externalisiert wird und eventuell bei einem Leaking in den gastrointestinalen Bereich kann man das eben auch messen.

Also es ist tatsächlich so, dass ich sagen würde, dass die detaillierte Mikrodosimetrie in der Nuklearmedizin etwas sehr Schwieriges ist. Das können die Strahlentherapeuten tatsächlich besser. Und das sind eben offene Stoffe. Da haben wir grundsätzlich immer Probleme. Aber man hat eben sehr gute Möglichkeiten zu monitoren, ob die Therapiedosis da angekommen ist, wo sie hin soll, und ob sie da bleibt. Insofern denke ich, ist da die Gefahr, dass man ein Therapieversagen hat, eher klein.

Die Qualität der Applikation ergibt sich natürlich im Rahmen der Studie. Wenn die Aktivität immer da bleibt, wo sie appliziert worden ist, dann ist das natürlich sozusagen die Antwort, die man haben möchte.

Moderator: Danke! – Herr Seufferlein, bitte.

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Ich kann das vielleicht noch aus Sicht des Endoskopikers in dem Fall ein bisschen beleuchten: Ich glaube, es wäre in dem Fall durchaus sinnvoll, das zu trainieren. Zum einen, weil wir sehr gut gewohnt sind, Dinge aus dem Tumor zu entnehmen. Dinge hineinzuspritzen- das ist gar nicht so ohne, weil diese Tumoren extrem derb sind

aufgrund der massiven Stromreaktion. Ich bin mir auch nicht sicher, wie viel Volumen appliziert wird.

Das hatte ich in meiner Antwort schon geschrieben: Es ist schon vielfach versucht worden, intratumorale Injektionen beim lokal fortgeschrittenen Tumor zu machen. Es gibt Studien, wo Mistelextrakt injiziert worden ist. Und das war lokal extrem erfolgreich. Das ist eine monozentrische Studie, aber immerhin. Und da gibt es offensichtlich auch Effekte durch lokalen Druck, einfach dadurch, dass ich den intratumoralen Druck erhöhe, wenn ich dort etwas einbringe.

Das heißt, wenn man eine Randomisierung macht, dann wäre es sicher sinnvoll, bei der randomisierten Gruppe einfach eine Scheininjektion mit Flüssigkeit zu machen und ohne Phosphor, einfach um zu vermeiden, dass man einfach einen Druckeffekt am Tumor sieht, der letzten Endes einem suggeriert, dass da etwas ist. – Ich weiß nicht, wer von Ihnen an Mistel glaubt. Aber es ist schon erstaunlich, dass in dem Paper diese Mistelinjektion so viel gebracht hat.

Die andere Frage ist eine Strahlenschutzfrage, wo man diese Injektionen durchführt. Wir haben natürlich fahrbare Endosonographiegeräte. Aber das Ganze muss natürlich unter Strahlenschutzbedingungen laufen, die wir normalerweise in unseren Endoskopien nicht vorfinden.

Das heißt, das müsste man wahrscheinlich bei der Zentrenauswahl berücksichtigen, dass man dann die Geräte in einen Bereich verbringt, wo diese Strahlung appliziert werden kann. Man darf nicht vergessen, da hängt vielleicht doch noch ein Tropfen an der Injektionsnadel beim Herausziehen, und dann hat man natürlich beim Rückzug in den Spritzen möglicherweise etwas. Das heißt, man muss das wahrscheinlich doch in einem entsprechenden Kontrollbereich machen. Aber da brauche ich die Rückmeldung vom Strahlenschützer.

Moderator: Das heißt, der Strahlenschützer zuerst. – Herr Burchert und dann Herr Blank.

Herr Prof. Dr. Burchert (SSK): Das ist eigentlich ganz einfach. Es gibt ja analoge Verfahren beispielsweise die SIRT. Das wird halt im Katheterlabor normal durchgeführt. Das ist ja im Grunde analog. Da wird sozusagen während der Angiographie dann der Tumor mit entsprechenden Partikeln beladen durch eine selektive Katheterisierung des zentralen Tumorgefäßes.

Also vom Strahlenschutzrechtlichen ist es so: Man würde einen temporären Kontrollbereich einrichten und sich vorher ein paar Gedanken machen und ein paar Einwegmaterialien auslegen. Wenn Sie sagen, wenn der entscheidende Tropfen abfällt, dann sollte er nicht auf dem Schuh des Untersuchers fallen, sondern natürlich möglichst auf irgendeine wasserdichte Unterlage, die saugfähig ist. Das ist durchaus beherrschbar. Es gibt andere Verfahren, da macht man das so. Das ist ein Punkt, der mir am wenigsten Sorgen machen würde.

Moderator: Danke! – Herr Blank.

Herr Dr. Blank (DEGRO): Ich würde es so sehen, dass das schon in einer stationären Nuklearmedizin durchgeführt werden sollte. Es ist ja immer noch die Frage, was für eine Therapie das eigentlich ist. Also eine Brachytherapie wird zwar vom Hersteller auch so betitelt. Es ist aber eigentlich ein nuklearmedizinisches Verfahren. Dementsprechend sollte das Ganze aus meiner Sicht schon in der Nuklearmedizin mit entsprechenden Strahlenschutzbereichen durchgeführt werden, und zwar definitiv stationär.

Moderator: Danke! – Herr Schmidt und dann Herr Waldschmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (Uni Köln): Beim nuklearmedizinischen Verfahren würde das praktische Vorgehen so aussehen, dass der Patient mindestens 48 Stunden aufgenommen

wird. Die Applikation müsste entweder bei uns erfolgen – wir haben einen entsprechenden Eingriffsraum, wir sind ja im Kontrollbereich auf der Therapiestation – oder analog zu SIRT, wie Herr Burchert das gesagt hat, müsste man die entsprechende Endoskopie-Unit zum Kontrollbereich machen. Das ist auch an die Aufsichtsbehörde meldepflichtig. Das muss entsprechend gemeldet werden. Ein Medizinphysikexperte müsste im Prinzip das hinterher wieder freimessen. Da sind wir aber im Prinzip eingeübt durch die Yttrium-90 SIRT-Sphären, wie wir Lebertumoren entsprechend behandeln.

Dann hätte ich noch eine Frage an Herrn Seufferlein zu randomisiert und Druckeffekten: Es gibt eine entsprechende Tabelle hier in den vorbereiteten Unterlagen, dass acht Prozent des Tumorumfangs im Prinzip appliziert werden, beziehungsweise vom Volumen. Wenn Sie einen 110-Milliliter-Tumor haben, würden Sie neun Milliliter an Volumen in den Tumor hineinspritzen. Würden Sie dort Druckeffekte oder Drucknekrosen relevanten Ausmaßes erwarten?

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Definitiv!

Herr Prof. Dr. Schmidt (Uni Köln): Mistelextrakt wurde seinerzeit in den Pankreastumor gespritzt.

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Zehn Milliliter. – Das ist definitiv so. Dann würde ich im Prinzip in der Kontrollgruppe eine Scheininjektion machen, um das auszuschließen. Denn das ist relativ viel, muss man sagen. Das ist schon auch schwierig hineinzubekommen in so einen Tumor, weil die wirklich steinhart sind. Das ist nicht ganz ohne, wenn Sie das mal gesehen haben. Wir machen das manchmal wegen schmerztherapeutischen Ansätzen. Das ist übrigens ein interessanter Endpunkt als sekundärer Endpunkt für so eine Studie. Aber dann würde ich definitiv empfehlen, in der Kontrollgruppe eine Scheininjektion zu machen und die Untersucher zu verblinden. Das heißt, die müssten dann immer so tun als ob. Sonst ist es möglicherweise auch ein Problem.

Moderator: Ja, das wird wahrscheinlich auch schwierig. Jedenfalls die Auswerter sollten verblindet sein, so viel ist sicher. – Herr Waldschmidt, Sie hatten sich auch gemeldet. Es wäre vielleicht wichtig, dass Sie sich zu der Vergleichsintervention, wie sie Herr Seufferlein gerade vorgeschlagen hat, noch einmal äußern. Denn wir hatten das bislang, glaube ich, nicht so auf dem Schirm. – Herr Waldschmidt?

Herr Dr. Waldschmidt (Uni Köln): Ich wollte noch kurz anmerken, dass das Verfahren nicht zwingend in dem Gebäude der Nuklearmedizin stattfinden muss. Wie gesagt, man kann auch in der Endoskopie den Raum oder den Bereich zum selbigen erklären, was dem Strahlenschutz dann zu 100 Prozent entspricht. Wir hätten auch kein Problem, in die Nuklearmedizin in Köln zu fahren. Ich weiß nicht, wie es in anderen Zentren ist, aber ich glaube, das ist nur noch eine nicht festbelegbare Spitzfindigkeit.

Wie fast alles, was Herr Seufferlein sagt, ist sehr klug. – Ich bin mir jetzt noch nicht sicher, was die Kölner Ethikkommission dazu sagt, dass man auch bei Patienten endosonographische Applikationen macht, die halt in der anderen Gruppe sind. Ich finde das eine spannende Fragestellung, die ich auch vorher so nicht bedacht habe, obwohl ich ein Verfechter bin, solche lokalen Dinge auch zur Anwendung zu bringen. Ich kann das aktuell, muss ich ehrlich sagen, noch nicht einschätzen.

Von der Intellektualität her finde ich das genial. Ich bin mir jetzt nur nicht sicher, was die Patientenvertreter sagen, was Ethikkommissionen sagen. Das ist jetzt eine ganz neue Perspektive, wo ich auch erst einmal sagen muss: Kann ich nicht sagen; finde ich spannend. Aber ich weiß nicht, ob man das machen kann.

Moderator: Kann sich jemand von Ihnen noch dazu äußern?

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Wir haben hier ja eine Patientenvertreterin. Insofern wäre es ganz spannend, wenn wir ihre Ansicht dazu hören würden.

Moderator: Erst einmal habe ich Meldungen von Herrn Burchert und Herrn Schmidt.

Herr Prof. Dr. Burchert (SSK): Vielleicht dazu noch ein Gedanke: Der Unterschied zwischen Mistelextrakt und Radionukliden ist, dass wir wissen, dass Strahlung in einer bestimmten Menge auftritt und dass das natürlich auch Gewebsreaktionen macht. Also das ist sozusagen so ein bisschen ein hinkender Vergleich mit einem Mistelextrakt. Ich kann Ihnen biologisch ausrechnen, wie hoch die Strahlungsfelder sind und was Sie da auf jeden Fall für Veränderungen bekommen. Das ist ja ein Betastrahler, der im Gewebe nicht sehr weit reicht, aber der schon eine gewisse Reichweite hat und über Crossfire-Effekte ein homogenes Strahlungsfeld erzeugt und nicht nur abhängig ist von der Verteilung. Insofern würde ich davon ausgehen, dass das schon einen Eigeneffekt hat. – Ich selber bin auch Vorsitzender einer Ethikkommission, aber das soll hier nicht zum Tragen kommen.

Ich hätte das Problem, dass das natürlich Patienten sind, denen ich dann eine potentiell wirksamen Therapie vorenthalte. Wenn wir herausbekommen, dass wir nur kleine Effekte sehen, dann würde ich sagen: Okay. Aber eigentlich würde man erwarten, wenn man Betastrahler lokal appliziert, dass da auch tatsächliche Effekte auftreten. Ich hätte da Probleme. Das ist so ähnlich wie mit dem Placebo. Man kann das halt nicht immer machen. Wenn man überhaupt nicht weiß, ja. Also ich würde die Studie so nicht konstruieren. Möglicherweise bekommen Sie da bei den Ethikkommissionen Schwierigkeiten.

Moderator: Ja, das ist schon angedeutet worden. – Ich will das jetzt auch nicht ausreizen, aber Herr Schmidt und Herr Seufferlein noch, bitte.

Herr Prof. Dr. Schmidt (Uni Köln): Ich habe das immer so verstanden, dass das exokrine Pankreaskarzinom einer der bösartigsten Tumoren überhaupt ist, wo in den letzten Jahrzehnten nicht wirklich substantielle Erfolge erzielt worden sind. Wir wollen ja eine Kombination von Methoden haben, die durch Chemotherapie und Phosphor-Mikrosphären die Resektabilität beziehungsweise sonstige sekundäre Endpunkte erhöhen oder verbessern, so wie Herr Seufferlein das gesagt hat. Eine Studie, in der man Mikrosphären gegen Mistelextrakt testet, wäre eine völlig andere Studie. Das ist im Prinzip ja nicht das primäre Ziel. Von daher hätte ich ein Problem mit dieser Kontrollgruppe. Ich würde mich in solch einer nicht randomisieren lassen.

Moderator: Ich glaube, Herr Seufferlein hat auch nicht vorgeschlagen mit Mistel, sondern einfach nur den Volumeneffekt herauszurechnen. – Herr Seufferlein, Sie hatten sich auch noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Ja. – Ich glaube, das ist ein Missverständnis. Ich habe auch nie behauptet, dass Mistel und Strahlung das gleiche sind. So viel verstehe ich von Strahlung, auch wenn ich nur Internist bin. Sondern es geht im Endeffekt darum, Volumeneffekte zu differenzieren von spezifischen strahlungsbedingten Effekten. Ich finde es toll, wenn Sie so überzeugt sind, dass das funktioniert.

Wenn Sie sich die ersten Daten von den ersten 22 Patienten anschauen, muss man sagen, dass es da möglicherweise ein Signal gibt, was im Prinzip Komplettremissionen angeht, die etwas mehr sind, als wir unter der Chemotherapie erwarten würden. Wenn wir dann aber in die anderen Daten hineingehen: Das sind nur 22 Patienten. Das ist vor allem eine Safety-Analyse. Da bin ich völlig d'accord. – Ich glaube, das sind sogar 50. – Aber wenn man dann Efficacy anschaut: Es ist nicht so dramatisch, wie Sie vielleicht vermutet hätten, muss man sagen.

Es gibt neue Parameter in der Studie. Die haben jetzt Tumor Volume Response, das ist ein neuer Parameter, den man dafür eingeführt hat. Der ist besser. Aber wenn ich auf die

konservativen gehe, haben wir 66 Prozent Krankheitsstabilisierung, 30 Prozent partielle Remissionen und null Prozent komplette Remissionen. Das ist identisch; das sind genau die Zahlen, die ich Ihnen beim lokal fortgeschrittenen Tumor für Folfirinox oder Gemcitabine/nab-Paclitaxel zeigen kann.

Das heißt, in den konservativen klassischen Parametern haben wir jetzt aufgrund dieser kleinen – wohl gemerkt – kleinen und präliminären Studie keinen Hinweis, dass das am Tumor jetzt irgendetwas komplett umschmeißt, das wir noch nie gesehen haben. Das heißt, wir brauchen eine randomisiert kontrollierte Studie, davon bin ich absolut überzeugt. Aber die Frage ist: Wie randomisieren wir? Wenn Sie sagen: Sie lassen sich nicht in eine Scheingruppe randomisieren, die bekommt ja ohnehin eine effektive Chemotherapie. Das ist ja selbstverständlich.

Die Frage war nur zusätzlich, um jetzt nicht dem Eindruck zu verfallen, da passiert etwas, was allein volumenbedingt ist. Und der Mistelvergleich diente nur dazu, zu zeigen, dass vielleicht auch hier-. Die Studie war nicht randomisiert. Und ich weiß jetzt nicht, ob das ein Volumeneffekt war oder ob die Mistel so effektiv war. Die hatten sogar richtig viel Tumoransprechen. Die hatten über 50 Prozent partielle Remissionen. Aber das weiß ich eben nicht, woran das lag. Und um das auszuschließen, damit man es wirklich mal weiß und sicher sagen kann, das ist kein Volumeneffekt, deswegen eventuell diese Scheinrandomisierung. Vielleicht muss man das nicht mit allen Patientinnen und Patienten machen. Vielleicht kann man das ja statistisch auch noch mal regeln, dass man sagt: Es gibt eine Subgruppe, die wir da mit einbeziehen würden; und wir fragen die Patienten, ob sie bereit dazu wären, da mit zu machen. Das wäre nur der Vorschlag. Aber es ist selbstverständlich keine Gleichsetzung.

Moderator: Danke, Herr Seufferlein! – Herr Schmidt und die Patientenvertretung noch. Und dann müssen wir einmal schauen, ob wir zum nächsten Fragenkomplex übergehen können. – Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (Uni Köln): Dann wäre für meine Begriffe die Frage: Macht man eine Interimsanalyse? Ich sage mal, der Erfolg in der Medizin vollzieht sich üblicherweise in kleinen Schritten. Wenn wir auf die Yttrium-90-Mikrosphären schauen, dann wissen wir heute, dass wir tumorentitätsspezifische Herddosen brauchen von 200 Gray im HCC [*Anmerkung GS: Abkürzung für hepatozelluläres Karzinom*] und von 80 Gray im kolorektalen Karzinom. Dann ist eher die Frage: Wann macht man eine Interimsanalyse? Vielleicht brauchen wir ja nicht 100 Gray am Pankreaskarzinom, sondern 200 Gray, was mit den gelieferten Mikrosphären ja überhaupt kein Problem war, wenn man es entsprechend anders aufzieht.

Moderator: Danke, Herr Schmidt! – Patientenvertretung, Sie waren auch noch gefragt.

PatV: Herr Seufferlein, weil Sie mich konkret angesprochen hatten, möchte ich Ihnen auch gerne antworten. – Ich selbst bin nicht themenbezogene Patientenvertreterin in dieser AG. Sondern ich selbst habe eine chronisch entzündliche Darmerkrankung. Aber ich glaube, nach der Diskussion hier, schon sagen zu können, dass ich mir vorstellen kann, wenn den Patienten das entsprechend erklärt wird und Sie auch sagen, dass die Chemotherapie ja trotzdem erfolgt, sich die ein oder andere Patientin oder der ein oder andere Patient bereit erklären würde, nur die Druckerhöhung über sich ergehen zu lassen. Denn wenn das, bitte schön, nachher möglicherweise das Ergebnis ist, dass eine reine Druckerhöhung hier schon Effekte erzielt, sollte das auch im Sinne von vielen PatientInnen sein. Deswegen finde ich das schon interessant.

Moderator: Ja. Herr Waldschmidt hat es gesagt, eine interessante Überlegung, der sich der G-BA stellen wird. – Herr Waldschmidt noch einmal.

Herr Dr. Waldschmidt (Uni Köln): Wäre es eine Vorstellung, dass man sagt, dass es den Patienten auf freiwilliger Basis angeboten wird? Oder müssen wir dann erwarten, dass wir zu wenige bekommen? Um die Aussage von der Patientenvertreterin aufzunehmen, wäre das ja vielleicht eine Möglichkeit, dass man es nicht obligat vorgibt, aber optional den Patienten anbietet. Wäre das ein gangbarer Weg?

Moderator: Andersherum: Hält das jemand für einen nicht gangbaren Weg? – *[Anmerkung GS: Namensnennung der Mitarbeiterin der GS].*

Mitarbeiterin GS: Sie haben es selbst in Ihren Einschätzungen auch an der ein oder anderen Stelle angesprochen. Wir sollten natürlich verzerrende Einflüsse auf den Effekt vermeiden, um für Strukturgleichheit zwischen den Gruppen zu sorgen. Also entweder alle oder keiner. Oder man kann natürlich a priori geplante Subgruppenanalysen oder ähnliches machen. Aber ich weiß nicht, ob wir hier nicht gerade ein bisschen in Forschungsbereiche abdriften. Methodisch hätte ich da Bauchschmerzen.

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Ich glaube, man muss das definieren und man muss eine Zahl haben. Man muss ja dem Statistiker etwas geben, wo man dann auch eine Aussage machen kann. Wenn es dann zwei sind am Ende, die da mitgemacht haben, hat man nicht viel gewonnen. Also ich glaube, wenn, dann muss man es statistisch sauber machen.

Moderator: Da gibt es Zustimmung von unserer Methodikerin *[Anmerkung GS: Mitarbeiterin der GS].* – Danke dafür!

Wenn es jetzt vonseiten der Trägerorganisationen und Patientenvertretung keine weiteren Fragen an die Sachverständigen gibt, schlage ich vor, dass wir mit *[Anmerkung GS: Namensnennung der Mitarbeiterin der GS]* und dem nächsten Fragenkomplex und weitermachen.

Mitarbeiterin GS: Genau. Das ist der Fragenkomplex II. Ich glaube, wir waren jetzt teilweise schon ein bisschen in diesen Fragenkomplex II thematisch drin. Hier geht es nämlich um die Fragen zum Risikoprofil, dass mit der Intervention sozusagen einhergeht.

Zum einen war die Frage: Wie unterscheiden sich hier die therapeutischen Dosen der ³²Phosphor-Mikropartikel im Vergleich zur üblichen Brachytherapie und welche Auswirkungen hätte das gegebenenfalls?

Was betrifft hier die strahlenschutzrechtlichen und dosimetrischen Risiken, die wir hier beachten müssten bei dieser Methode? Das ging ja eben schon in die Richtung, was man beachten müsste. Aber vielleicht gibt es da noch Weiteres, was Sie uns sagen möchten.

Eine weitere Frage wäre, ob es noch weitere Risiken gibt im Zusammenhang mit der gegenständlichen Interventionen. Falls ja, welche Auswirkungen hätten diese Risiken auf die Durchführbarkeit einer Erprobungsstudie?

Die letzte Frage bezieht sich auf den Kenntnisstand zur gegenständlichen Methode, insbesondere was das Toxizitätsprofil betrifft. Ist der Kenntnisstand ausreichend, um darauf basierend jetzt tatsächlich eine RCT zum Nutzenbeleg zu planen und durchzuführen, oder gibt es hier grundlegende Bedenken gegen eine RCT zum jetzigen Zeitpunkt?

Vielleicht fangen wir auch hier wieder mit der ersten Frage an: Wie unterscheidet sich die therapeutische Dosis der ³²Phosphor-Mikropartikel von der sonst üblichen Brachytherapie?

Moderator: Vielen Dank! Wer mag, kann sich dazu äußern. – Der Strahlenschützer, Herr Burchert, bitte.

Herr Prof. Dr. Burchert (SSK): Das ist eine Frage, die sich auf die Strahlenwirkung beziehungsweise den Strahlenschutz bezieht.

Es ist so, dass in der Nuklearmedizin generell Nuklide verwendet werden, die Betastrahler sind. Bei einigen neueren Verfahren auch Alpha. Aber das Gros der therapeutischen Anwendungen findet mit Betastrahlern statt. Bei Betastrahlern ist es abhängig von der Energie, die dann die mittlere Reichweite bestimmt, wie groß das Strahlungsfeld um die Nuklide herum ist.

Bei Phosphor bis acht Millimeter Reichweite, die 1,7 MeV Emissionsenergie. Danach fällt es stark ab. Die Betas haben im Wasser, sie sind ja vorwiegend aus Wasser, keine sehr große Reichweite. Wenn man eine Brachytherapie nimmt, wie sie üblicherweise in der Strahlentherapie verwendet wird, hängt es sehr stark vom Nuklid ab, wie groß die Reichweite und wie das Strahlungsfeld ist.

Also diese Frage kann man so eigentlich nicht direkt beantworten. Es ist aber ein therapeutisches Prinzip, was angewendet wird. Das Gängigste sind im Moment Strahler mit Jod-131 und Lutetium-177, die in der Nuklearmedizin verwendet werden – das sind beides Betastrahler. Beim Jod ist noch ein bisschen Gamma-Anteil dabei. Aber das trägt nicht zur therapeutischen Wirkung bei. Da kann ich die Frage gar nicht beantworten, weil die Dosimetrie sehr unterschiedlich ist. Es wird jetzt ausgegangen von 100 Gray, die man appliziert. Im Vergleich: Wenn man es für Schilddrüsen nimmt, gibt man 100 Gray, um ein Organ funktionslos zu machen. Es ist nicht auszuschließen, dass man tatsächlich in der Dosierung noch höher muss. Aber ich glaube, ein Strahlentherapeut würde sich über 100 Gray manchmal freuen. Das ist sonst nicht so einfach, zu applizieren. Ich würde sagen, das ist so im Mainstream dessen, was man zurzeit macht. Da sehe ich eigentlich keine Beschränkung.

Auch von den Nebenwirkungen her vielleicht noch mal ein zweiter Gedanke: Phosphor³² ist lange verwendet worden in einer etwas anderen Verbindung, um myeloproliferative Erkrankungen zu behandeln, beispielsweise Polycythaemia vera. Da wird in ähnlichen Größenordnungen therapiert. Aber man muss sagen, dass das intravenös appliziert wird. Das kommt also in einer großen Menge am Knochenmark an. Und auch die Patienten hatten hinterher zwar Reaktionen im Blutbild, aber kein schlechtes Outcome direkt. Also sie haben jetzt keine Knochenmarksdepression bekommen, aus der sie sich nicht erholen. Das wäre im Grunde sozusagen das Worst-Case-Szenario, was da passieren könnte. Wenn die Markierung aus irgendeinem Grunde nicht halten würde und alles Phosphor durch den Körper strömen würde, dann wissen wir, dass die Patienten daran nicht sterben würden.

Also wenn Sie die Sicherheitsfrage stellen: Wenn alles schief geht, sterben eben die Patienten trotzdem nicht. Insofern kann man da eigentlich ein ganz gutes Gefühl haben. Es ist manchmal ein bisschen schwierig, wenn man nicht gewohnt ist, damit umzugehen. Man kann damit rechnen, dass, ich sage mal, über 90, 95 Prozent und mehr lokal bleiben im Pankreastumor und da ihre Bestrahlung abladen. Deswegen würde ich schon erwarten, dass da die systemischen Effekte eher gering sind.

Und wenn es eine komplette Fehlapplikation gibt, muss man sagen, auch dann ist es so, dass man keine lebensbedrohlichen Dinge erwarten würde. Das wird dann einfach ausgeschieden. Es ist natürlich wichtig, dass der Patient auf einer Therapiestation ist, wo das eben kontrolliert aufgefangen wird. Deswegen würde man ihn mindestens 48 Stunden dabehalten, dass, wenn tatsächlich irgendetwas einmal – weiß ich nicht, was – schiefgeht und die Patienten alles ausscheiden würden, dass man das eben auffängt. Das wäre wichtig: Ich würde zu 48 Stunden Therapiestation raten. Von den normalen gesetzlichen Vorgaben ist es so, dass die Patienten eigentlich sofort raus könnten. Aber bezüglich dieser Ausscheidung würde ich schon stark empfehlen, dass man sie auf der Station behält. Und danach stellen sie für Personen drumherum eigentlich gar kein Risiko dar, weil die Betastrahlung aus dem Körper praktisch nicht herauskommt.

Moderator: Danke! – Herr Blank und dann Herr Brunner.

Herr Dr. Blank (DEGRO): Strahlenschutzrechtlich stimme ich dem vollends zu. Also ich gehe davon aus, dass das in der Nuklearmedizin und in einer entsprechenden stationären Einrichtung ohne Weiteres möglich ist mit dem entsprechenden Personal, auch was die Medizinphysik angeht, um die entsprechenden Freimessung durchzuführen. Das sollte alles unproblematisch sein.

Was mich allerdings so ein bisschen in die Problemzone bringt, ist die lokale Applikation einer sehr hohen Dosis, die wir normalerweise tatsächlich nur aus der Brachytherapie kennen. Herr Brunner hatte schon angemerkt, dass wir in der Brachytherapie entsprechend vorher eine Bestrahlungsplanung durchführen, dass wir also genau wissen, wo wir die Dosis letztendlich applizieren werden. Also das ist ziemlich klar vor der Therapie, wie das entsprechend geplant wird und bevor die entsprechenden Nuklide eingesetzt werden.

Bei diesem Verfahren ist es jetzt so ein bisschen schwierig, weil man das vorher nicht wirklich planen kann, wo die Dosis genau hingeht; sie wird appliziert; ein bisschen kann vielleicht auch verloren gehen. Und so ist es sehr, sehr schwierig vorher, a priori im Prinzip, tatsächlich zu berechnen, wo die Dosis tatsächlich landen wird. Das ist so ein bisschen das Problem, weil in der Nuklearmedizin normalerweise therapeutische Verfahren eher systemisch im ganzen Körper wirken. Aber hier wird jetzt wirklich lokal eine sehr, sehr hohe Dosis appliziert, die wir – wie gesagt – normalerweise nur aus Verfahren kennen, die wir prätherapeutisch planen können.

Wenn wir jetzt diese Dosis tatsächlich haben, diese sehr hohe Lokaldosis und die auch gut appliziert wird und die Wiederholbarkeit vielleicht auch gezeigt werden kann, bin ich trotzdem skeptisch, dass wir hier nicht in einer Stadium I/II-Studie sind, in einer wirklich frühen Studienform im Prinzip, um die Wiederholbarkeit, die Sicherheit zu zeigen, auch um mit den Bundesamt für Strahlenschutz hier eine Studie zusammen zu machen. So eine Studie muss klar genehmigt werden vom Bundesamt für Strahlenschutz. Und damit bin ich etwas fragend, ob wir tatsächlich schon in dem Stadium sind, einen randomisierten Vergleich machen zu können. Oder ob wir nicht eher in einer früheren Phase erst einmal zeigen muss, dass man tatsächlich Wiederholbarkeit wirklich leisten kann und dass man wirklich auch die Dosis entsprechend sicher applizieren kann. Ich glaube nicht, dass genug Daten diesbezüglich vorliegen.

Moderator: Vielen Dank, auch für die Frage, die Sie jetzt in den Raum gestellt haben. – Herr Brunner.

Herr Prof. Brunner (DEGRO): Die schwierige Vergleichbarkeit zwischen der nuklearmedizinischen Anwendung und der Brachytherapie, die Herr Burchert angeführt hat, sehe ich auch genauso, nämlich dass es schwer vergleichbar ist. Einmal geht es in Megabecquerel, einmal in Gray. Physiker kämpfen damit letztendlich, Dosen gegeneinander zu werten, wenn wir beide Verfahren anwenden. Also das ist schwierig.

Ich möchte aber einen Punkt, zu dem, was der Herr Blank gerade gesagt hat, noch hinzufügen: Viele Pankreastumoren kennzeichnen sich dadurch, dass sie in sehr nahem Kontakt zum Duodenum und zum Magen stehen. Und genau dort ist es so, wenn ich diese Dosis von 100 Gray oder mehr appliziere, dann führt das zu Spätnebenwirkungen. Und zwar muss man da ungefähr ein Jahr mindestens warten, bis man weiß, wie viele dieser Patienten, Spätnebenwirkungen im Sinne von Ulzera, Perforation und Blutungen, also durchaus auch bis zu fatalen Nebenwirkungen, haben. Ich denke, das ist natürlich bei dieser kleinen Zahl von Patienten, die bisher berichtet wurden, auch ein Problem. Sodass ich glaube, dass man die Sicherheit der Therapie auch speziell unter diesem Aspekt der gastrointestinalen Verträglichkeit im Sinne der Spätnebenwirkungen als ganz wesentlichen Endpunkt mit einbeziehen muss.

Moderator: Danke! – Herr Burchert, Herr Schmidt und dann Herr Waldschmidt.

Herr Prof. Dr. Burchert (SSK): Ich muss hier ein ganz bisschen widersprechen. Wir haben praktisch keine therapeutischen Verfahren in der Nuklearmedizin, wo wirklich eine belastbare Dosimetrie vorweggeht. Das ist lange Jahre versucht worden, und das funktioniert nicht gut.

Zum zweiten Punkt gebe ich Ihnen völlig recht. Man muss natürlich langfristig nachgucken, was ich für Nebenwirkungen habe. Wobei ich verstanden habe, das Patientenkollektiv ist jetzt aufgrund der Grunderkrankung für langfristige Beobachtungen eigentlich nicht so gut geeignet.

Der dritte Punkt ist, dass ich ja einen Betastrahler habe. Ich habe ja nicht wie üblich ein Bestrahlungsfeld, was ich sehr gut definieren kann, und im Wasser hat das eben eine begrenzte Reichweite. Ich wäre da äußerst in Zweifel, ob da überhaupt nennenswerte Dosen zustande kommen, auch wenn das in dem Bereich von einem bis 1,5 Zentimeter liegt. Das meiste würde inhärent abgeschirmt. Die Betas haben keine unendliche Reichweite. Das ist so.

Also ein Beispiel: Wenn ich beispielsweise eine Radiosynoviorthese bei einer entzündlichen Gelenkerkrankung mache, Aktivität in das Knie spritze, wird das einmal durchbewegt, da kann man überhaupt keine Dosimetrie machen. Man weiß aber ungefähr, mit welchen Aktivitäten man welche Effekte bekommt. Da ist es auch so – da gibt es schon jahrzehntelange Erfahrungen –, dass das sozusagen an den benachbarten Schichten wie Knorpel, Knochen eigentlich überhaupt keine Effekte macht, weil es nur so eine kurze Reichweite hat. Also ich bin da eher so, dass ich denke, dass man jetzt durch langes Beobachten gar nicht mehr viel an Informationen gewinnen kann. Sie werden das dann irgendwann so machen müssen, also tatsächlich auch mit therapeutischer Intention.

Moderator: Danke! – Herr Schmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Schmidt (Uni Köln): Herrn Burchert will ich natürlich völlig zustimmen. – Sie haben einfach das Problem in der Nuklearmedizin, dass Dosimetrie kein so ganz einfaches Unterfangen ist.

Wir machen dann Dosimetrie auch prätherapeutisch bei Schilddrüsenerkrankungen, wenn wir genaue Volumina kennen. Beispielsweise bei einer Basedow-Schilddrüse rechnen wir auf das Volumen der Schilddrüse 200 Gray, unifokale Autonomie 350 Gray. Also wir sind bereits bei benignen Erkrankungen durchaus gewohnt, mit hohen Gray-Zahlen zu rechnen.

Beim Schilddrüsenkarzinom selber haben wir das Problem auch posttherapeutisch, dass wir oftmals Volumina überhaupt nicht kennen. Das heißt, Sie müssten sich irgendwo behelfen, auf welches Tumolvolumen Sie überhaupt kalkulieren. Und Sie haben natürlich in der Nuklearmedizin auch das Problem, anders als bei der Prostata, wenn Sie Seeds irgendwo setzen, dann haben Sie feste in Seeds eingebaute radioaktive Strahler, wo nichts herausfließt, sondern wo Sie im Prinzip ein Dosisfeld in der Prostata kalkulieren können.

Sie haben in der klassischen Strahlentherapie einfach andere Randbedingungen, die Sie hier nicht haben. Zu dem Zweck sind Sie im Prinzip darauf angewiesen, bildgebend zu kontrollieren, dass wirklich Ihre Aktivität am therapeutischen Ort ist; das machen Sie mittels SPECT-CT [*Anmerkung GS: Abkürzung für Single-Photon-Emissionscomputertomographie*]. Und es sind ja schon in den Vorstudien Berechnungen gemacht worden an Patienten zur Urin- und Blutradoaktivität oder auch im Stuhl, wie viel da ausgeschieden wird.

Da ist es so, dass wir hier nur ein Abfließen im Bereich zweite Stelle hinterm Komma irgendwo gesehen haben. Sodass man im Prinzip aus diesen Randbedingungen ableiten kann, dass das, was appliziert worden ist, zu über 99 Prozent im Tumor ist und Sie dann unter bestimmten Randbedingungen davon ausgehen, dass dort die applizierte Aktivität auch die Strahlenwirkung erreicht.

Ob perspektivisch die 100 Gray ausreichen und was da für Langzeitnebenwirkungen kommen bei den begrenzten Betastrahler, das kann man sicher mit erfassen. Aber 100 Gray an sich erschrecken einen Nuklearmediziner erst einmal nicht.

Moderator: Danke! – Herr Waldschmidt.

Herr Dr. Waldschmidt (Uni Köln): Matthias [*Anmerkung GS: Herr Prof. Dr. Schmidt*], vielen Dank auch für die Klarstellung. – Es kann sich hier nicht um eine frühe Phase einer Studie handeln, weil das Medizinprodukt ja genau für diese Indikation eine Zulassung hat. Also da jetzt noch einmal neue Safety-Daten zu fordern und diese Studie hinauszuzögern, halte ich für keine gute Idee.

Was aber von Herrn Brunner eine sehr gute Anregung war, finde ich, dass wir Organpenetrationen im Protokoll ausschließen. Ich finde, das ist ein gutes Ein- und Ausschlusskriterium. Selbst wenn es in der Ausgangsbildgebung nicht gesehen wurde und keine Lap gemacht wurde, sieht natürlich dann der Endoskopeur mit einer hohen Trennschärfe, ob es dort eine Penetration oder sogar Infiltration gibt. Spätestens dann müsste die Implikation gestoppt werden.

Moderator: Danke! – Herr Brunner, Sie hatten zwischenzeitlich Ihre Hand noch einmal gehoben?

Herr Prof. Brunner (DEGRO): Ja. – Vielleicht kann Herr Seufferlein etwas dazu sagen, wie das mit der Nähe der Tumoren zu den Hohlorganen Magen und Duodenum ist, weil er das ja als Endoskopiker jeden Tag sieht.

Acht Millimeter Reichweite des Phosphor³²-Strahlers, der eben nicht im Unterschied zur Schilddrüse Jod an sich zieht, sondern eben unselektiv durch das Einspritzen verteilt wird, ist doch eine andere Sache, als in der Schilddrüse die Dosis zu applizieren.

Moderator: Danke! – Zunächst hat sich noch einmal Herr Blank gemeldet, der ja grundlegende Vorbehalte geäußert hatte. – Herr Blank?

Herr Dr. Blank (DEGRO): Genau. – Es gibt natürlich im deutschen Strahlenschutzrecht zwei unterschiedliche Dinge. Das ist einmal die Zulassung mit CE-Kennzeichnung. Das ist ein anderes Verfahren. Hier geht es um entsprechende Fragestellungen bezüglich der Durchführung in der klinischen Routine. Das ist mehr eine Frage für das Bundesamt für Strahlenschutz. Das heißt, selbst mit einer CE-Kennzeichnung des entsprechenden Produktes, was vorausgesetzt wird, haben wir trotzdem noch die Frage: Wird es in der klinischen Routine eingesetzt? Und das ist derzeit natürlich nicht der Fall. Sodass wir sagen müssen, dass es hier ganz klar eine klinische Studie mit entsprechender Bewertung durch das Bundesamt für Strahlenschutz sein muss. Aufgrund dieser Tatsache alleine ist natürlich schon zu hinterfragen, ob im Prinzip eine randomisierte klinische Studie durchgeführt werden kann. Das müsste man wahrscheinlich mit dem Bundesamt für Strahlenschutz klären, die dementsprechend hier eine Empfehlung ausgeben können bezüglich des Therapiestandes: Kann es in der klinischen Routine eingesetzt werden und gegen ein anderes Standardverfahren verglichen werden? Oder brauchen wir hier auch für Deutschland entsprechend noch weitere Sicherheitsdaten.

Wir kennen das selber aus der stereotaktischen Strahlentherapie. Da gab es Tausende von Daten für die Prostata-SBRT [*Anmerkung GS: Abkürzung für stereotactic body radiotherapy*] bezüglich fünf Fraktionen à 7 Gray. Das war 2012 schon Standard in Amerika. Und wir mussten trotzdem eine klinische Studie, eine frühe Machbarkeitsstudie mit Genehmigung vom Bundesamt für Strahlenschutz durchführen, rein weil zu dem Zeitpunkt entsprechend in Deutschland dieses Verfahren noch nicht Teil der Standardroutine war. Das müsste man also wirklich noch einmal hinterfragen.

Moderator: Dem Bundesamt für Strahlenschutz müssen wir etwas vorlegen. Die werden uns es erst dann sagen, ob es geht oder nicht. – Herr Seufferlein, bitte.

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Ich glaube, das Wesentliche ist, dass man das tatsächlich im Rahmen von einem kontrollierten Studienprotokoll macht und auch an dezidierten Zentren.

Ich denke schon, dass die Bedenken, die Thomas Brunner hat, relevant sind. Aber ich glaube, wir haben diese eine Studie, die multizentrisch durchgeführt worden ist. Das heißt, es ist multizentrisch machbar, weil es hier, zumindest was die Autoren berichtet haben, keine schweren Nebenwirkungen gab, die jetzt strahlenbedingt waren. Ich glaube schon, dass es sinnvoll ist – das werden ja erfahrene Endosonographiker machen –, dass man die auch noch einmal darauf hinweist.

Vielleicht gibt es hinsichtlich der Prozedur der Injektion auch firmenseitig bestimmte Anleitungen. Also ich glaube, eine Schulung ist definitiv notwendig und sinnvoll. Es ist noch kein Verfahren, was man in die Breite bringen kann, was ich jetzt von Leer bis nach Garmisch-Partenkirchen machen würde, sondern was man wirklich mit entsprechender Unterrichtung der teilnehmenden Zentren durchführen kann.

Aber so, muss ich sagen – das hat mich auch echt erstaunt –, gab es keine dramatischen Nebenwirkungen, die jetzt irgendwie dafür sprächen, dass durch diese Injektion der ³²Phosphor-Mikropartikel da beispielsweise irgendwelche Perforationen oder Pankreatitiden auftreten, also irgendwas, wo man sagt, da passiert etwas, was völlig über das hinaus geht, was wir in der normalen Therapie kennen. Also das hat mich ehrlich gesagt erstaunt.

Aber es sind immerhin multizentrisch 50 Patientinnen und Patienten. Da muss man sagen im Vergleich zu anderen Verfahren, die wir dann einsetzen, ist das schon eine Zahl. Das ist nicht gerade mal zehn, sondern das ist schon eine ordentliche Zahl, wo man sagt: Okay, das akzeptiere ich schon als Safety-Kriterium, dass man sagt, das ist ein Verfahren, was man auf jeden Fall in einer Studie untersuchen kann, gerade wenn man es mit anderen Verfahren vergleicht, denken Sie an Car-T-Zellen oder ähnliches.

Moderator: Danke! – *[Anmerkung GS: Namensnennung der Mitarbeiterin der GS]* gibt es weitere Fragen zu diesem Fragenkomplex?

Mitarbeiterin GS: Wir haben jetzt eigentlich tatsächlich schon den letzten Fragenkomplex gleich mit abgefrühstückt. Da ging es tatsächlich darum, die Bedenken, die die DEGRO im Einschätzungsverfahren geäußert hat, dass hier noch nicht ausreichende Daten zur Sicherheit vorliegen. Das wurde ja jetzt hier ausführlich schon diskutiert.

Zum Fragenkomplex II wollte ich eine Frage noch einmal an Sie adressieren. Wir hatten ja auch nach weiteren Risiken gefragt, die mit der Intervention einhergehen, wenn man mal von den Strahlen und dosimetrischen Aspekten absieht. Gibt es weitere Risiken, die zu beachten sind und hätten die gegebenenfalls Auswirkungen auf die Erprobungsstudie? Das wäre noch einmal zu diesem Fragenkomplex.

Moderator: Ich habe eine Wortmeldung von Herrn Uhl.

Herr Prof. Dr. Uhl (DGAV): Für mich als Chirurg interessiert natürlich, dass neben der Sicherheit da auch keine Nebenwirkungen entstehen, sodass ich dann nachher doch noch die Möglichkeit sehe zu operieren, um eine R0-Resektion zu machen. Ich meine, die Risiken sind ja noch nicht ganz aus der Welt geschaffen worden. In der ESMO-Studie habe ich gelesen, dass von den 42 Patienten noch zehn operiert wurden. Das finde ich ja schon mal ganz gut. Aber es steht nicht drin, ob das uns irgendwie die Operation erschwert hat.

Moderator: Herr Seufferlein, Sie nicken?

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Ja, weil das genau das ist, was Waldemar Uhl sagt. – Also wir haben im Prinzip eine Resektionsrate von 20 Prozent. Das haut einem jetzt nicht vom Hocker, ist aber eine kleine Kohorte, ist nicht definitiv. Und die perioperativen Komplikationen sind nicht spezifiziert.

Das heißt, es wäre vielleicht ganz interessant zu wissen auch für die Studiendurchführung, auf was da zu achten ist. Gibt es Anastomoseninsuffizienzen oder sonst etwas, was es schwieriger macht? Gibt es da irgendetwas? Ich meine die geringe Reichweite lässt da möglicherweise eher darauf schließen, dass dem nicht so ist. Aber vielleicht gibt es noch etwas in den Daten, was man für die Studiendurchführung dann den teilnehmenden Zentren mitteilen könnte.

Moderator: Herr Schmidt?

Herr Prof. Dr. Schmidt (Uni Köln): Das ist ein interessanter Aspekt. Wird in der Form die Operation dann dadurch schwieriger? Dem schenkt man als Nuklearmediziner nicht so viel Aufmerksamkeit.

Ich kann nur sagen, wir kennen es ja aus anderen Verfahren. Wir kennen die Peptid-Rezeptor-Radionuklidtherapie mit sekundärer Resektion durch unsere Leberchirurgen, oder auch SIRT, wo nachfolgend operiert wird.

Ich habe noch nie in über 25 Jahren in irgendeiner Form relevant gehört, dass dadurch die Operationen oder Operationskomplikationen in irgendeiner Form erhöht worden sind. Und ich sage mal, Phosphor³² ist medizinhistorisch die allererste Therapie, die seit 1938 verfügbar ist. Ich habe selber hier Phosphor³²-Therapien durchgeführt bei Polycythaemia rubra vera, wo wir 185 MBq [Anmerkung GS: Abkürzung für Megabecquerel], das Dreifache der Aktivität, die wir hier applizieren, völlig problemlos intravenös gespritzt haben. Da hat nie irgendein Patient irgendwelche Nebenwirkungen in relevanter Form gehabt. Also von daher ist es zweifelsohne interessant, das zu erfassen. Aber erwarten würde ich es ganz ehrlich nicht, dass der Chirurg bei seiner Operation Probleme hat.

Moderator: Danke! – Herr Uhl hatte da einen Aspekt angesprochen. Wenn jetzt von Ihnen keine weiteren genannt werden-

Mitarbeiterin GS: Dann gehen wir zum Fragenkomplex III. Hier geht es um die Versorgungsrelevanz der Fragestellung der Erprobung, die wir ins Einschätzungsverfahren auch gegeben hatten. Und zwar: Inwiefern stellt aus Ihrer Sicht die Injektions-Implantation von Phosphor³²-markierten Mikropartikeln zusätzlich zu einer Gemcitabin-Monotherapie im Vergleich zur alleinigen Gemcitabin-Monotherapie eine versorgungsrelevante Fragestellung dar? Ist eine Erweiterung der Zulassung absehbar?

Sie wissen ja wahrscheinlich alle, dass die Phosphor³² Mikropartikel zusätzlich zu einer Gemcitabin-basierten Chemotherapie zugelassen sind und dadurch eigentlich andere Therapien wie die Folfirinox oder Kombinationschemotherapien nicht von der Zulassung des Medizinproduktes mit umfasst sind. Daher die Frage: Ist das eine versorgungsrelevante Fragestellung der Erprobung, die wir hier adressieren würden?

Moderator: Danke! – Herr Seufferlein.

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Die Gemcitabin-Monotherapie-Fragestellung ist sicher eine nicht relevante. Einfach deswegen, weil wir für diese Gruppe von Patienten jetzt auch in der Leitlinie, in dem Update eine Kombinationstherapie empfehlen, aufgrund dessen, dass es viele Daten gibt, die zeigen, dass die Kombinationstherapie besonders bei diesen Patienten noch mehr bewirkt als bei den metastasierten.

Deswegen wäre das, und dafür spricht ja auch diese PanCo-Studie, die gemacht worden ist, die Kombination mit einer Kombinationschemotherapie, also Gemcitabin plus oder eben

modifiziertem Folfirin, was man heutzutage durchführen muss. Da muss es auch besser sein, wenn das mit Gemcitabin plus so gut ist wie eine Kombinationschemotherapie. Man weiß nicht, ob das wirklich einen Nutzen bringt.

Das heißt also, es muss besser sein als der Standard. Und der Standard ist in dem Fall nicht mehr die Gemcitabin-Monotherapie.

Moderator: Danke! – Herr Glowka.

Herr Dr. Glowka (DGAV): Das sehe ich genauso wie Herr Seufferlein. Also ich glaube, über Gemcitabine mono sind wir lange hinaus. Man könnte in der heutigen Versorgungsrealität eigentlich keine Patienten mehr mit nicht-metastasiertem Stadium mit der Monotherapie behandeln. Das ist, glaube ich, nicht möglich.

Moderator: Danke! – Herr Waldschmidt.

Herr Dr. Waldschmidt (Uni Köln): Deswegen kommen wir wieder zu dem einen Ausschlusskriterium zurück. Wir haben ja gesagt ECOG 0 und 1. Für die wäre es fast ethisch gar nicht zulässig, eine Gemcitabin-Monotherapie zu machen. Ich glaube, da sind alle Kliniker hier am Tisch einer Meinung.

Mitarbeiterin GS: Dann vielleicht noch einmal die Frage: Ist denn eine Erweiterung der Zulassung für das gegenständliche Medizinprodukt zu erwarten, also für die Phosphor³² Mikropartikel? Weiß dazu jemand etwas?

Moderator: Herr Waldschmidt noch einmal.

Herr Dr. Waldschmidt (Uni Köln): Man muss abwarten, was jetzt die Ergebnisse bringen. Das wäre jetzt so ein bisschen in die Glaskugel schauen. Natürlich beginnt man eine Studie nie mit einem depressiven Anschein, indem man sagt: Es bringt sowieso nichts.

Wenn wir nicht den gemeinsamen Optimismus in die Studiengruppe hineinbekommen, dann macht es keinen Sinn. Aber das ist ja genau das, was zu prüfen ist, ob eben in der Kombination dann diese Fortschritte mit den Endpunkten, die Herr Seufferlein ja jetzt mehrfach genannt hat, dann auch zu einer Verbesserung führen.

Moderator: Danke! Gibt es weitere Wortmeldungen dazu? Das ist nicht der Fall. – Entschuldigung, Herr Michaelsen hat sich noch gemeldet.

Herr Michaelsen (OncoSil): Bezüglich der Zulassungserweiterung kann ich darauf hinweisen, dass gerade eine Studie angelaufen ist, die sogenannte TRIPP-FFX-Studie mit NCT05466799, die erreichen soll, dass die Kombination von Folfirin-Kombinationschemotherapie plus der Hinzufügung der OncoSil-Systemtherapie die entsprechenden CE-Anforderungen erfüllt.

Es läuft also eine prospektive, allerdings nicht-vergleichende Sicherheits- und Verträglichkeitsstudie. Man beginnt in 15 Behandlungszentren in vier westeuropäischen Ländern zu rekrutieren. Sodass also davon auszugehen ist, dass – wann immer das auch sein wird, vielleicht in zwei Jahren – eine entsprechende Erweiterung der Zulassung zumindest angestrebt wird.

Moderator: Danke für die Information! – *[Anmerkung GS: Namensnennung der Mitarbeiterin der GS],* bitte.

Mitarbeiterin GS: Sorry, vielleicht hatte ich auch nur so gezuckt, weil es eine kurze Nachfrage ist. Vielleicht haben Sie sich jetzt versprochen. Sie haben eben gesagt, es sei eine nicht-vergleichende Studie, aber laut Registereintrag ist es ein RCT.

Moderator: Herr Michaelsen?

Herr Michaelsen (OncoSil): Ja, das ist korrekt. Das habe ich auch nicht verstanden, als die klinische Abteilung mir das erklärt hat. Aber es geht hier um eine historische Vergleichskonstruktion, die aber nach den MDR-Richtlinien randomisiert ist.

Mitarbeiterin GS: Alles klar. Vielen Dank!

Moderator: Das ist eine interessante Information. – *[Anmerkung GS: Namensnennung der Mitarbeiterin der GS]*, jetzt gebe ich an Sie weiter.

Mitarbeiterin GS: Einen letzten Fragenkomplex haben wir noch. Und zwar geht es um den Fragenkomplex IV zur OncoPaC-2-Studie. Wann ist hier mit einem Studienregistereintrag zu rechnen und wann mit Studienergebnissen? Das ist die eine Frage.

Die andere Frage an Sie ist: Kennen Sie weitere relevante Studien, die in Planung sind, die jetzt für die Methode hier relevant sind?

Moderator: Danke! – Wortmeldungen, bitte! – Herr Michaelsen?

Herr Michaelsen (OncoSil): Bezüglich der OncoPaC-2-Studie: Das ist eine Studie, die im Sicherheitsbericht erwähnt wurde, die aber nur als Platzhalter zu verstehen gewesen war und damals auch so erklärt wurde. Weil auch wir selbst als Unternehmen die Schwierigkeit haben, zu bestimmen, was denn beispielsweise ein Endpunkt sein sollte, haben wir uns erst einmal entschieden, diese TRIPP-FFX-Studie, die gerade eben erwähnt wurde, mit den Ergebnissen abzuwarten, bevor wir dann voranschreiten, um eine entsprechende methodisch hochwertigere vergleichende prospektive, möglicherweise – oder sehr wahrscheinlich sogar – randomisierte Studie aufzulegen. Also das ist im Moment nicht absehbar, sodass also hier aus meiner Perspektive die Frage leider in diese Richtung zu beantworten ist.

Hinsichtlich der Frage zu weiteren relevanten Studien kann man aus unserer Perspektive oder aus meiner Perspektive einfach nur sagen, dass gegenwärtig keine relevanten Studien in Planung sind. Es sei darauf hingewiesen, dass eine wiederum monozentrische klinische Studie mit dem primären Endpunkt Nebenwirkungen am Prince of Wales Klinikum in Hongkong angelaufen ist. Zwanzig Patienten sollen dort rekrutieren werden, und man plant bis Oktober 2024 die Patientenrekrutierung abgeschlossen zu haben. Aber diese Studie scheint aus methodischen Gründen nicht geeignet für eine Nutzenbewertung.

Außerdem ist darauf zu verweisen, dass dieses prospektive multizentrische globale Patientenregister OSPREY auch mit einer NCT-Nummer 04493632 sich in Vorbereitung befindet und im Bereich der Europäischen Union Patienten dann einschließen wird. Aber das ist auch nur letztlich als Anwendungsbeobachtung zu verstehen, und ist letztlich auch nur eine einarmige Betrachtung der Effekte, sodass sie eben für eine Nutzenbewertung vermutlich auch nicht geeignet zu sein scheint.

Moderator: Danke, Herr Michaelsen, für den Überblick! – Mag jemand ergänzen, kommentieren? Das ist nicht der Fall. – *[Anmerkung GS: Namensnennung Mitarbeiterin der GS]*.

Mitarbeiterin GS: Aus meiner Sicht haben wir jetzt alle Fragenkomplexe adressiert, denn den letzten hatten wir schon. – Aber ich sehe *[Anmerkung GS: Namensnennung Mitarbeiterin der GS]* hat noch eine Frage.

Moderator: *[Anmerkung GS: Namensnennung Mitarbeiterin der GS]*.

Mitarbeiterin GS: Wenn ich schon hier die Autoren der S3-Leitlinie sitzen habe, können Sie mir vielleicht helfen mit einem Punkt, den wir jetzt hier nicht vorab adressiert haben, der mir aber bei der Vorbereitung auch noch einmal durch den Kopf ging. Als Methodikerin treibt mich natürlich auch die Rolle der Radiochemotherapie um.

Wir hatten das so gelesen – neoadjuvant, habe ich gesehen, wird es nicht empfohlen, aber durchaus weiter hinten in der Leitlinie gibt es Empfehlungen dazu –, dass das etwas ist, um es Patienten bis ECOG 2 zur Tumorkontrolle anzubieten, wenn während der Chemotherapie keine Erkrankungsprogression erfolgt ist, also wird das schon empfohlen.

Wir hatten das so gewertet, dass das etwas ist, was man den Patienten in der Kontrollgruppe nicht vorenthalten darf. In der Interventionsgruppe verbietet sich das aufgrund der Intervention, bringt aber natürlich – jetzt methodisch gesprochen – Ungleichgewicht, was die Behandlungen angeht in diesen Studienarmen. Sie hatten sich auch teilweise kritisch dazu geäußert.

Wir möchten aber den Patienten natürlich nichts vorenthalten, was Standardversorgung ist und was vielleicht auch die Rekrutierung gefährden könnte. Könnten Sie vielleicht noch einmal aufklären, ob ich da auf dem falschen Dampfer bin. – Ich sehe schon Kopfschütteln. Danke schön!

Moderator: Herr Seufferlein und Herr Brunner.

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Das macht Herr Brunner zuerst.

Moderator: Herr Brunner?

Herr Prof. Brunner (DEGRO): Es gibt da im Prinzip zwei Ansätze. Der eine ist, man macht einen Vergleich zwischen einer alleinigen Systemtherapie versus Systemtherapie plus Phosphor³². Das andere Studiendesign wäre im Prinzip eine dreiarmlige Studie, wo man zwei lokale Verfahren mit einbaut. Der Kontrollarm ist eine alleinige Systemtherapie. Dann wäre es im Prinzip ein Wirksamkeitsvergleich zwischen zwei unterschiedlichen Lokalthherapieformen, den man in dem dreiarmligen Design einbauen könnte. – So würde ich es aus meiner Warte jetzt einmal kurz zusammenfassen.

Moderator: Danke! – Herr Seufferlein?

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Zu Ihrer Frage noch, *[Anmerkung GS: Namensnennung der Mitarbeiterin der GS]*: Die Strahlentherapie ist keine Standardtherapie. Sie kann erwogen werden bei Patienten, die unter einer Chemotherapie stabil sind. Das liegt daran, dass die LAP07-Studie, aber auch die CONKO-007-Studie jetzt beide ihren primären Endpunkt nicht erreicht haben, nämlich eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, sodass wir keinen Überlegenheitsvorteil haben. Das kann im Prinzip individuell abgeschätzt werden bei Toxizität beispielsweise durch die Chemotherapie, dass man therapiefreie Zeit einspart. Dafür gibt es Surrogatendpunkte aus der LAP07-Studie. Aber es ist kein Standard, den man, wenn man ihn vorenthält, dann den Patienten irgendetwas nicht verabreichen würde.

Grundsätzlich ist es ja so, dass die Patienten im Kontrollarm die Option sicher auch haben werden. Das heißt, wenn der jetzt beispielsweise Toxizität oder Unverträglichkeit der Chemotherapie hat, weil derjenige eine lokale Erkrankung hat, wird man ihm das nicht vorenthalten können. Das läuft halt einfach in dem Ding durch. Der wird dann natürlich für die Auswertung im Kontrollarm zensiert. Aber das ist dann im Prinzip etwas, was man auf jeden Fall mit einbeziehen würde. Nur die würden sowieso alle eine Upfront-Chemotherapie bekommen. Und nur die, die stabil bleiben, werden dann auch möglicherweise einer Radiochemotherapie zugeführt.

Moderator: Danke! – Ich habe auch vielfach Nicken dazu gesehen. – Herr Michaelsen, ich habe einen Chateintrag von 15:39 Uhr. War der abgearbeitet? Oder hatte ich Sie jetzt übergangen?

Herr Michaelsen (OncoSil): Der war abgearbeitet. – Danke schön!

Moderator: Danke! – Gibt es weitere Fragen an die Sachverständigen? Haben Sie noch Fragen an uns? – Herr Waldschmidt und dann Herr Uhl.

Herr Dr. Waldschmidt (Uni Köln): Es wäre schon so, und das zeigt ja auch die Fruchtbarkeit der Diskussion, dass wir jetzt wirklich auch die Qualität einer möglichen Studie noch einmal interaktiv und interdisziplinär gesteigert haben. Ich glaube, es wäre eine große Chance für Deutschland, ein innovatives Studienkonzept mit einem interessanten Produkt zu entwickeln. Ich fände es spannend, Teil dieses Teams zu sein.

Also ich würde es schade finden, wenn wir sozusagen mögliche Schwierigkeiten nicht ausräumen könnten. Denn wir haben ja auch ernstzunehmende Dinge vom Bundesamt für Strahlenschutz gehört. Ich glaube der Weg, der dann steiniger ist, den sollten wir gemeinsam gehen. In dieser Gruppe – das wurde ja jetzt mehrfach herausgearbeitet – sind Patienten, die in der Regel relativ kurz leben. Wenn es da eine wirkliche Verbesserung gibt, finde ich diese Plattform extrem spannend, das auch zur Anwendung zu bringen.

Moderator: Vielen Dank, auch für dieses Angebot. – Herr Uhl?

Herr Prof. Dr. Uhl (DGAV): Ich möchte das von Herrn Waldschmidt unterstreichen. – Ich würde gerne noch den G-BA fragen – ich mache das zum ersten Mal mit –, ob der G-BA ein Interesse hat, auch eine Studie durchzuführen, wo es interessant ist, dass es uns auch in Deutschland weiterbringen könnte. Und ich würde auch den *[Anmerkung GS: Namensnennung des Mitarbeiters der GS]* fragen, wie es jetzt dann weitergeht. Wie kann der G-BA hier unterstützend mitwirken, damit wir eine solche derartige Studie ins Leben bringen können?

Moderator: Ja, ich versuche das Ihnen in Kürze zu schildern: Im Moment geht es erst einmal darum, diese Eckpunkte der Erprobungsstudie zu formulieren. Die werden in einer Richtlinie, wir nennen sie dann Erprobungs-Richtlinie niedergelegt. Das ist die Studie, die geeignet ist, den Nutzen dieser Methode zu belegen. Der G-BA spricht halt in Richtlinien. Das ist dessen Output-Style.

Also wenn wir so weit sind, also auch jetzt nach dem Einschätzungsverfahren und nach dieser Anhörung, dass wir halt die entsprechende Richtlinie formuliert haben, wird ein Stellungnahmeverfahren durchgeführt, an dem wieder die einschlägigen Fachgesellschaften beteiligt werden, auch die Strahlenschutzkommission, auch der Medizinproduktehersteller. Dann haben Sie zunächst einmal die Gelegenheit, sich schriftlich zu diesen Eckpunkten der Erprobungsstudie zu äußern. Wenn das schriftliche Stellungnahmeverfahren abgeschlossen ist, gibt es eine Anhörung dann speziell zu dieser Richtlinie, wie sie dann vorgelegt worden ist. Dann sehen wir uns vielleicht in dieser oder ähnlicher Zusammensetzung wieder.

Wenn dann eine entsprechende Richtlinie vom G-BA beschlossen wurde, geht es so weiter, dass zunächst einmal dem Medizinproduktehersteller oder soweit es mehrere gibt mit einer vergleichbaren Methode, also sich jedenfalls nicht unterscheidenden in den Intervention, gefragt werden, ob sie die Kosten für die Datenerhebung und Auswertung der Studie, soll heißen in G-BA-Sprache Beauftragung einer wissenschaftlichen Institution, die genau das tut, selbst übernimmt.

Der Medizinproduktehersteller hat oder die Medizinproduktehersteller haben zwei Monate Zeit, sich zu entscheiden. Wenn keine Rückmeldung kommt oder eine Verneinung, wird der

G-BA ein Ausschreibungsverfahren, was tatsächlich bis zu eineinhalb Jahre dauern kann, starten, um eine solche wissenschaftliche Institution zu ermitteln. – Herr Waldschmidt, das ist so der Blick in Ihre Richtung, was ich jetzt dazu sage.

Wenn der Medizinproduktehersteller sagt „Ich bezahl die Studien-Overheadkosten“ – ich mach das mal in Anführungsstrichen –, dann hat er die freie Wahl eine entsprechende wissenschaftliche Einrichtung zu beauftragen. Das könnte dann natürlich auch die Uni Köln sein. Aber das muss der Medizinproduktehersteller entscheiden. Wenn es der G-BA macht, muss der G-BA es ausschreiben. – So sehen zunächst einmal die weiteren Schritte aus. – Herr Waldschmidt?

Herr Dr. Waldschmidt (Uni Köln): Mein Beitrag war zu Ende geführt. Herr Uhl hat das angefragt. Aber ich glaube, Sie haben das sehr umfassend beantwortet.

Moderator: Danke! Ja, Herr Uhl nickt auch. Danke dafür! – Herr Waldschmidt, da wird genau die Entscheidung getroffen werden, wie es aussieht. Sie müssen dann eben aufmerksam sein, wenn der G-BA anfängt auszuschreiben. – Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (Uni Köln): Darf ich noch fragen, seit wann es überhaupt vom G-BA dieses Verfahren gibt? Das Problem ist ja, dass in den meisten Fällen, gerade auch was Radiologie anbelangt, nur große multinational agierende Firmen bisher eine Chance hatten, entsprechende Studie zu platzieren, die ja auch einflussreich waren. Ich will sagen: Die VISION-Studie beispielsweise beim Prostatakarzinom, wo ja sozusagen die einzelnen Unis ein bisschen hinten vor gelassen worden sind. Seit wann gibt es überhaupt diesen hochinteressanten und innovativen Weg?

Moderator: Dieser Weg ist durch das SGB V, Fünftes Buch Sozialgesetzbuch, vorgegeben. Da finden sich sozusagen sämtliche Vorgaben für die gesetzliche Krankenversicherung. Dort ist mit Beginn 2016 oder 2017 festgelegt worden, dass ein Krankenhaus, was eine NUB-Anfrage an das InEK – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus – stellt mit einem Medizinprodukt einer hohen Risikoklasse, also 2b oder 3, dem G-BA Informationen übermitteln muss zur Evidenz, zum Nutzen oder zum Wissensstand über die fragliche Methode.

Das war früher daran gekoppelt, dass der G-BA dann prüft, ob dieses Verfahren überhaupt einschlägig ist. Das wurde hier in diesem Fall bejaht. Aber früher war es so, dass er dann auch noch feststellen musste, ob diese Methode das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative hat. Das ist die Beschreibung dafür, dass es eben noch an einer Studie fehlt, mit der der Nutzen der fraglichen Methode bewertet wurde.

Für das gegenständliche Verfahren musste der G-BA das nicht mehr feststellen. Da hat es gereicht, wenn er festgestellt hat, dass weder der Nutzen noch der Schaden einer Methode gegeben ist, also was dazwischen fällt. Der G-BA ist gesetzlich verpflichtet, Beratungen zu einer Erprobungs-Richtlinie aufzunehmen. – So ist das gekommen. Dafür gibt es eine Vorstufe, die seit 2012 gültig ist. Da ist erstmals diese Erprobungsregelung in das SGB V gekommen. Dort ging es allerdings darum, dass ein Medizinproduktehersteller selbst einen Antrag stellt, eine solche Erprobungsstudie durchzuführen. Die Zwischenstufe war damals und ist auch weiterhin und unverändert die Feststellung des G-BA, dass es eine Methode ist, die noch nicht in der vertragsärztlichen Versorgung vergütungsfähig ist. Nach G-BA-Sprache ist das dann eine neue Methode.

Natürlich kann auch dann und dort in diesem Bereich, in dem antragsgesteuerten Bereich, der G-BA auch nur dann eine Erprobung durchführen, wenn er das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative festgestellt hat. Dann geht er den gleichen Weg wie jetzt und fragt erst den Medizinproduktehersteller, ob er die Overheadkosten der Studie und damit die Beauftragung der wissenschaftlichen Institution übernehmen möchte. Sonst zahlt es der G-BA

selbst. – Soweit zu dem Begriff „Potential Erprobungsstudie“ und woher er kommt. – Herr Waldschmidt.

Herr Dr. Waldschmidt (Uni Köln): Sie haben mich ja indirekt angesprochen. Ich warte auch beim Schach eigentlich immer gerne die Züge der anderen ab. – Aber für den Fall, dass der Hersteller nicht Interesse hätte, die Datensammlung und Datenauswertung mitzugestalten oder finanziell zu übernehmen, würde es keinen Kölner Alleingang geben. Wir würden es dann – es sind ja einige Leitgruppenmitglieder heute auch da – versuchen, in der AIO Konsens zu validieren. Es ist ja nicht so, dass das Konzept dann komplett neu erarbeitet werden müsste. Aber wir würden dann keinen Kölner Alleingang machen, sondern sind mit den anderen großen Zentren verbunden, die ja an allen Studien zusammenarbeiten.

Da gibt es ja auch CIOs, die sich in der Vergangenheit in diesen Prozess nutzbringend mit eingebracht haben. Also wir würden das dann auf ein breites Fundament stellen. Ich würde es gerne auf einem breiten Fundament gestellt sehen.

Moderator: Sie hatten gerade eine Abkürzung genannt, die sozusagen das breite Fundament bezeichnet, Herr Waldschmidt.

Herr Dr. Waldschmidt (Uni Köln): Es gibt ja doch Zentren in der AIO, die an all diesen Studien teilnehmen. Und diese Studien werden ja entsprechend auch von CIOs unterstützt. Diesen Weg würden wir dann meiner Meinung nach am schlauesten gehen. Von einem Kölner Alleingang würde ich da abraten.

Moderator: AIO heißt?

Herr Dr. Waldschmidt (Uni Köln): AIO: Die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Herr Seufferlein ist ja Vorsitzender sozusagen von allem. – Willst du noch etwas zur Struktur sagen vielleicht, dass es verständlicher wird?

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Im Prinzip ist das die größte wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft, die letzten Endes unterschiedliche Bereiche hat. Und in dem Fall geht es um die Pankreasgruppe innerhalb dieser Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, die zur Sektion B der DKG gehört.

Moderator: Zur Deutschen Krebsgesellschaft.

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Nicht Deutsche Krankenkassengesellschaft, ganz genau.

Moderator: Alles klar. – Möchte mich noch jemand korrigieren oder ergänzen?

Dann danke ich nochmals. Vielen Dank für die sehr aufschlussreiche Anhörung. Danke, dass Sie sich die Zeit genommen haben.

Ich hatte schon angekündigt, dass wir uns möglicherweise in dieser oder ähnlicher Runde wiedersehen, spätestens dann, wenn das Stellungnahmeverfahren zur Erprobungs-Richtlinie in einer Anhörung gemündet ist. – Vielen Dank! Hiermit beende ich jetzt die Videokonferenz.

Schluss der Anhörung: 16:02 Uhr

Beschlussentwurf

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 T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ folgende Richtlinie zur Erprobung beschlossen:

I. Die Richtlinie zur Erprobung wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der Endoskopischen Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren

§ 1 Zielsetzung

¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der endoskopischen Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. ²Die für die Beantwortung dieser Frage in ihrer Konkretisierung nach § 2 notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. ³Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

§ 2 Fragestellung

¹Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit nicht metastasiertem, irresektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreastumor die einmalige endoskopisch- intratumorale Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln zusätzlich zur leitliniengerechten Erstlinienchemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten Erstlinienchemotherapie hinsichtlich des Therapieversagens überlegen ist.

§ 3 Population

¹In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten

- mit lokal fortgeschrittenem Pankreastumor,
- deren Tumor bei Einschluss irresektabel ist und

die eine Erstlinienchemotherapie gemäß § 4 erhalten (sollen). Die Patientinnen und Patienten müssen gleichermaßen für die Intervention als auch für die Kontrollintervention geeignet sein.

²Von der Erprobungsstudie auszuschließen sind Patientinnen und Patienten mit primär resektablen, mit 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.

³Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Satz 1 ermöglicht wird.

§ 4 Intervention und Vergleichsintervention

(1) ¹Die Prüfintervention besteht in der einmaligen endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln zusätzlich zur Erstlinienchemotherapie. ²Die Erstlinienchemotherapie,

GKV-SV	DKG
die für diese Indikation zugelassen oder in Anlage VI Teil A (Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)) der Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V ist, muss von der Zweckbestimmung des Medizinprodukts umfasst sein.	ist sowohl in einschlägigen Leitlinien empfohlen als auch von der Zweckbestimmung des Medizinprodukts umfasst.

³Der angemessene Zeitraum zwischen Beginn der Chemotherapie und Einsatz der Prüfintervention wird dabei der UWI überlassen und ist von dieser zu begründen.

(2) ¹Die Vergleichsintervention ist die alleinige Erstlinienchemotherapie, ggf. gefolgt von einer (Chemo)-Radiotherapie. ²Die Erstlinienchemotherapie,

GKV-SV	DKG
die für diese Indikation zugelassen oder in Anlage VI Teil A (Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)) der Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V ist, muss von der Zweckbestimmung des Medizinprodukts umfasst sein.	ist sowohl in einschlägigen Leitlinien empfohlen als auch von der Zweckbestimmung des in der Interventionsgruppe eingesetzten Medizinprodukts umfasst.

§ 5 Endpunkte

(1)

GKV-SV und DKG	PatV
<p>¹Der primäre Endpunkt ist das Therapieversagen als kombinierter Endpunkt aus den Teilkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nichterreichen einer R0-Resektion oder • Auftreten eines Rezidivs nach zuvor erreichter R0-Resektion oder • Tod. <p>Sämtliche Teilkomponenten des kombinierten Endpunkts sind auch jeweils separat zu berichten.</p> <p>Eine Analyse der Zeit bis zum Therapieversagen ist einer Auswertung zu einem festgelegten Zeitpunkt vorzuziehen.</p>	<p>Der primäre Endpunkt ist das Auftreten eines Rezidivs.</p>

(2) ¹Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:

- Morbidität (z.B. Schmerzen),
- Gesamtüberleben

DKG	GKV-SV und PatV
– Progressionsfreies Überleben	

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (zu erfassen mittels eines krankheitsspezifischen validierten Instruments),
- (weitere) unerwünschte Ereignisse (UEs)
- (weitere) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs).

²Die Operationalisierung der Endpunkte sowie die Erhebung und die Operationalisierung weiterer Endpunkte sind jeweils zu begründen.

(3) Sofern vorhanden, sind für alle Endpunkte validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

(1) ¹Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen.²Randomisiert werden diejenigen Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinienchemotherapie gemäß § 4 erhalten und die nach

Einschätzung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes sowohl für die Intervention als auch für die Kontrollintervention geeignet sind.³Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.

(2) ¹Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum beginnend ab Intervention soll mindestens 24 Monate umfassen. Eine darüberhinausgehende Beobachtungszeit kann von der UWI festgelegt werden.

(3) Die Personen, die die Endpunkte erheben, sollen so weit möglich gegen die Intervention verblindet sein. Die Personen, die die Endpunkte auswerten, sollen verblindet sein.

(4) Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer und diagnostischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollen dokumentiert werden. Insbesondere Chemotherapeutika, (Radio-) Chemotherapie und Schmerzmittel sollen dokumentiert werden. Es ist zu prüfen, ob eine Effektmodifikation durch relevante therapeutische Interventionen vorliegt.

§ 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung

Es ist in jedem Studienzentrum sicherzustellen, dass die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen, anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.

§ 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

(1) Im Auftrag an die unabhängige wissenschaftliche Institution ist diese – unabhängig davon, ob die Erprobung durch den G-BA oder Hersteller oder Unternehmen durchgeführt wird – insbesondere zu verpflichten,

- a) ein Studienprotokoll zu erstellen und dieses sowie gegebenenfalls die Amendments unverzüglich nach Fertigstellung an den G-BA zur weitergehenden Information zu übersenden,
- b) die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie und bei Abweichungen gegenüber diesen Vorgaben eine Begründung bei Übersendung des Studienprotokolls darzulegen,
- c) die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und den Eintrag regelmäßig zu aktualisieren und den G-BA hierüber zu informieren,
- d) zur Durchführung der Erprobung nach den Anforderungen der Richtlinie und nach Maßgabe des Auftrags, einschließlich der datenschutzkonformen Erhebung, Speicherung und Nutzung der Daten und der Einholung von erforderlichen Genehmigungen,
- e) Bericht zu erstatten an den G-BA bei Abweichungen von den Vorgaben in der Erprobungs-Richtlinie,
- f) zur Auswahl der Leistungserbringer, Festsetzung und Auszahlung der angemessenen Aufwandsentschädigung an diese,
- g) zur Auswertung der Studie,

- h) unverzüglich nach Abschluss der Studie den Studienbericht, der entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist, zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den G-BA zu übermitteln,
- i) dem G-BA das Recht einzuräumen, ihm auf seine Kosten eine nachträgliche Datenauswertung zur Verfügung zu stellen und
- j) dem G-BA das Recht zur Veröffentlichung zumindest der Synopse des Studienberichts sowie weitergehender für seine Entscheidung relevanter Informationen aus dem Studienbericht und aus den nachträglichen Datenauswertungen einzuräumen.

(2) ¹Wird die Studie vom G-BA durchgeführt, ist die unabhängige wissenschaftliche Institution in diesem Fall zu verpflichten, an den G-BA zu festgelegten Meilensteinen Bericht zu erstatten. ²Außerdem ist die unabhängige wissenschaftliche Institution in Ergänzung der Verpflichtung nach Absatz 1 Buchstabe j zu beauftragen, dass sie die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts durch den G-BA zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht und dem G-BA das Recht einräumt, im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse den Studienbericht zu veröffentlichen. ³Die wissenschaftliche Institution arbeitet vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammen und hat dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen.

(3) ¹Wird die Studie durch Medizinproduktehersteller oder Unternehmen durchgeführt, sind diese verpflichtet, die Anforderungen dieser Richtlinie an die Durchführung und Auswertung der Erprobung zu beachten. ²Um sicherzustellen, dass eine durchgeführte Studie den Anforderungen dieser Richtlinie entspricht und geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, haben die durchführenden Medizinproduktehersteller und Unternehmen dem G-BA das Studienkonzept zur Prüfung vorzulegen und zu erklären, dass der Vertrag mit der unabhängigen wissenschaftlichen Institution den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist. ³Bei positivem Ergebnis der Überprüfung bescheinigt der G-BA die Konformität des vorgelegten Studienkonzepts mit den Anforderungen dieser Richtlinie und dass damit die im Rahmen der Erprobung erbrachten Leistungen von der GKV übernommen werden; andernfalls teilt er die bestehenden Defizite mit.“

II. Die Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

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

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

Vom T. Monat JJJJ

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.....	4
2.5	Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention.....	4
2.6	Zu § 5 Endpunkte.....	6
2.7	Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum.....	7
2.8	Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung.....	8
2.9	Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung.....	9
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	11
4.	Bürokratiekostenermittlung.....	11
5.	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 Verfo.....	11
6.	Verfahrensablauf.....	12
7.	Fazit.....	12

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 ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode als belegt anzusehen ist¹ 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 ³²P-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 X).

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

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

Intervention als auch für die Vergleichsintervention geeignet sind, und bei denen die Erstlinienchemotherapie

GKV-SV	DKG
für diese Indikation zugelassen oder in Anlage VI Teil A (Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)) der Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V ist. Zudem muss die Erstlinienchemotherapie von der Zweckbestimmung des Medizinprodukts umfasst sein.	sowohl in einschlägigen Leitlinien empfohlen als auch von der Zweckbestimmung des Medizinprodukts umfasst ist.

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 zur Erprobungs-Richtlinie.

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 ³²P-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 Prüfindervention eingesetzte Medizinprodukt muss eine Verkehrsfähigkeit vorliegen und die Studienpopulation von der Zweckbestimmung umfasst sein. Die Intervention ist die einmalige, endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln zusätzlich zu einer Erstlinienchemotherapie. Die Definition eines angemessenen Zeitraums zwischen Beginn der Erstlinienchemotherapie und der Injektions-Implantation von ³²P-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^{2,3}.

Die gewählte Erstlinien-Chemotherapie

²OncoSil Medical Ltd. OncoSil™-System. Gebrauchsanweisung. 2020.

³Ross P.J. et al. Results of a single-arm pilot study of ³²P 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.

GKV-SV	DKG
, die für diese Indikation zugelassen oder in Anlage VI Teil A (Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)) der Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V ist, muss von der Zweckbestimmung des Medizinprodukts umfasst sein,	soll dabei sowohl in einschlägigen Leitlinien empfohlen als auch von der Zweckbestimmung des Medizinprodukts umfasst sein,

welches bei der endoskopischen Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln zum Einsatz kommt.

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Richtlinie beinhaltet dies jedenfalls ein Chemotherapieregime auf Gemcitabinbasis. Dem G-BA ist jedoch bekannt, dass der an der verfahrenseinleitenden Informationsübermittlung beteiligte Hersteller eine Zulassungserweiterung seines im Rahmen dieser Methode anwendbaren Medizinprodukts anstrebt.

GKV-SV, DKG und KBV	PatV
Mangels Festlegung eines spezifischen Chemotherapieregimes steht es der UWI frei, eine solche Erweiterung der Zweckbestimmung der im Rahmen dieser Methode anwendbaren Medizinprodukte im Rahmen des Studienprotokolls zu berücksichtigen.	

Zu Absatz 2

Entsprechend der Intervention, die als add-on-Therapie gedacht ist, kommt als Vergleichsintervention konsequenterweise nur die alleinige von einschlägigen Leitlinien empfohlene und von der Zweckbestimmung des in der Interventionsgruppe eingesetzten Medizinprodukts umfasste Erstlinien-Chemotherapie in Frage.

GKV-SV	DKG
Ebenso muss diese Erstlinienchemotherapie für diese Indikation zugelassen oder in Anlage VI Teil A (Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)) der Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V sein.	

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Erprobungs-Richtlinie kann gemäß der S3 Leitlinie „Pankreaskarzinom“(Langversion 2.0; Stand: Dezember 2021; Gültigkeitsdauer bis Juli 2024)

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 die 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)⁴.

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.

2.6 Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz 1

GKV-SV und DKG	PatV
<p>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 ist eine vergleichsweise geringere erforderliche Fallzahl für eine ausreichende Power der Studie erreichen kann. Demnach lässt sich ein Nutzen der endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³²P-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</p>	<p>Das Auftreten eines Rezidivs stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die Erfassung von Rezidiven als primärer Endpunkt wurde festgelegt, da er im Gegensatz zur alleinigen Erfassung des patientenrelevanten Endpunkts Mortalität höhere Ereignisraten erzielt und dadurch eine vergleichsweise geringere erforderliche Fallzahl für eine ausreichende Power der Studie erreicht werden kann.</p>

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

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.⁵

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

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.

⁵Wittel, 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.

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 ³²P-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

Kapitel wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt.

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
TT.MM.JJJJ	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
TT.MM.JJJJ	UA MB	Anhörung
TT.MM.JJJJ	UA MB	Würdigung der Stellungnahmen und abschließende Beratung der Beschlussempfehlung
TT.MM.JJJJ	Plenum	Abschließende Beratung und Beschlussfassung

7. Fazit

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

Berlin, den T. Monat JJJJ

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



Bundesärztekammer

Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

Berlin, 10.08.2023

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
www.baek.de

Dezernat 3
Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung und
Patientensicherheit

Fon +49 30 400 456-430
Fax +49 30 400 456-455
E-Mail dezernat3@baek.de

Diktatzeichen: Zo/Wd
Aktenzeichen: 872.010

Bundesärztekammer | Postfach 12 08 64 | 10598 Berlin

per E-Mail

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und
veranlasste Leistungen
Frau Maieluse Hoffmann
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer gem. § 91 Abs. 5 SGB V zur Richtlinie zur Erprobung: Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren

Ihr Schreiben vom 27.07.2023

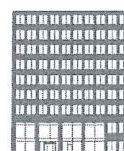
Sehr geehrte Frau Hoffmann,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 27.07.2023, in welchem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gem. § 91 Abs. 5 SGB V zum Thema „Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren“ (Erp-RL) gegeben wird.

Die Bundesärztekammer wird in dieser Angelegenheit von ihrem Stellungnahmerecht keinen Gebrauch machen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH
Leiter Dezernat 3



Geschäftsstelle der
Bundesärztekammer
in Berlin

Stellungnahme zu ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren (BVh-21-002)

Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG)	
24. August 2023	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Die DKG unterstützt sehr die Durchführung dieser innovativen und für die Patientenversorgung relevanten Studie.	Für das lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinom bestehen nur wenige Therapiemöglichkeiten, die alle eine beschränkte Effektivität aufweisen. Es ist aber bekannt, dass Pankreaskarzinome prinzipiell strahlensensibel sind. Die lokale Applikation von Phosphor-32 markierten Partikeln ermöglicht eine selektive Strahlentherapie unter Schonung von normalen Geweben. Das Verfahren hat interessante Ergebnisse in ersten Studien gezeigt, Daten zur Durchführbarkeit, Effektivität und Sicherheit in repräsentativen Kohorten fehlen jedoch.
Anlage 1, § 3 Population, Absatz 1: „Die Irresektabilität sollte von einem interdisziplinären Gremium (z. Bsp. Tumorboard) unter Beteiligung eines Chirurgen bzw. Chirurgischen Onkologen mit Erfahrung in der Pankreaschirurgie festgestellt werden.“	Nur durch eine entsprechende Interdisziplinarität in der Beurteilung potenzieller Studienteilnehmer können die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie objektiv angewendet werden.
Anlage 2, 2.4 Zu § 3 Population: „Die Irresektabilität sollte leitliniengerecht von einem interdisziplinären Gremium (z. Bsp. Tumorboard) unter Beteiligung eines Chirurgen bzw. Chirurgischen Onkologen mit Erfahrung in der Pankreaschirurgie festgestellt werden. Nur durch diese Interdisziplinarität in der Beurteilung potenzieller Studienteilnehmer können die Ein- und Ausschlusskriterien für die	Genauere Erläuterung der Rationale für die Empfehlung.

Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG)	
24. August 2023	
Studie objektiv angewendet werden.“	
Anlage 1, § 5 Endpunkte, Absatz 1: „Das Vorliegen eines Rezidivs sollte von einem interdisziplinären Gremium (z. Bsp. Tumorboard) festgestellt werden.“, Absatz 2: „Das Vorliegen eines Tumorprogresses sollte von einem interdisziplinären Gremium (z. Bsp. Tumorboard) festgestellt werden.“	Nur durch eine entsprechende Interdisziplinarität in der Beurteilung der genannten Endpunkte können diese im Rahmen der Studie verzerrungsfrei erhoben werden.
2.6 Zu § 5 Endpunkte Zu Absatz 1: „Das Vorliegen eines Rezidivs sollte von einem interdisziplinären Gremium (z. Bsp. Tumorboard) festgestellt werden. Nur so ist eine verzerrungsfreie Erhebung dieses Endpunktes möglich.“ Zu Absatz 2: „Das Vorliegen eines Tumorprogresses sollte von einem interdisziplinären Gremium (z. Bsp. Tumorboard) festgestellt werden. Nur so ist eine verzerrungsfreie Erhebung dieses Endpunktes möglich.“	Genauere Erläuterung der Rationale für die Empfehlung.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG)		
Die Anhörung findet voraussichtlich im Q3/Q4 2023 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

Stellungnahme zu ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren (BVh-21-002)

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.	
11.08.2023	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin unterstützt sehr die Durchführung dieser innovativen und für die Patientenversorgung relevanten Studie.</p> <p>Es bestehen keine Änderungsvorschläge.</p>	<p>Für das lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinom bestehen nur wenige Therapiemöglichkeiten, die alle eine beschränkte Effektivität aufweisen. Es ist aber bekannt, dass Pankreaskarzinome prinzipiell strahlensensibel sind. Die lokale Applikation von Phosphor-32 markierten Partikeln ermöglicht eine selektive Strahlentherapie unter Schonung von normalen Geweben. Das Verfahren hat interessante Ergebnisse in ersten Studien gezeigt, Daten zur Durchführbarkeit, Effektivität und Sicherheit in repräsentativen Kohorten fehlen jedoch.</p>

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.

Die Anhörung findet voraussichtlich im Q3/Q4 2023 statt

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

Stellungnahme zu ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren (BVh-21-002)

Olaf Michaelsen, Director Access / Reimbursement / Economics / Assessment, Europe / Middle East / Africa, OncoSil Medical Europe GmbH (Medizinprodukthersteller)	
23. August 2023	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Es wird vorgeschlagen, den Satz 2 im Absatz 1 des Paragraphs 4 (Intervention & Prüfintervention) der Erprobungsrichtlinie wie folgt zu formulieren:</p> <p>Die Erstlinienchemotherapie soll der evidenzbasierten Empfehlung 7.17 der S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom in der Version 2.0 des Leitlinienprogramms Onkologie, veröffentlicht im Dezember 2021, entsprechen.</p>	<p>Nach § 137e Absatz 2 Satz 4 Sozialgesetzbuch (SGB) V haben die Anforderungen an die Erprobung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität zu gewährleisten, dass die Erprobung und die Leistungserbringung durchgeführt werden können.</p> <p>Die Beschränkung der Erstlinienchemotherapie auf Gemcitabin-basierte Regime würde die Versorgungsrealität nur teilweise abbilden und die Durchführbarkeit der Erprobung und Leistungserbringung gefährden.</p>
<p>Es wird vorgeschlagen, den Satz 2 im Absatz 2 des Paragraphs 4 (Intervention & Prüfintervention) der Erprobungsrichtlinie wie folgt zu formulieren:</p> <p>Die Erstlinienchemotherapie soll der evidenzbasierten Empfehlung 7.17 der S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom in der Version 2.0 des Leitlinienprogramms Onkologie, veröffentlicht im Dezember 2021, entsprechen.</p>	<p>Nach § 137e Absatz 2 Satz 4 Sozialgesetzbuch (SGB) V haben die Anforderungen an die Erprobung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität zu gewährleisten, dass die Erprobung und die Leistungserbringung durchgeführt werden können.</p> <p>Die Beschränkung der Erstlinienchemotherapie auf Gemcitabin-basierte Regime würde die Versorgungsrealität nur teilweise abbilden und die Durchführbarkeit der Erprobung und Leistungserbringung gefährden.</p>
<p>Es wird vorgeschlagen, den Satz 1 im Absatz 1 des Paragraphs 5 (Endpunkte) der Erprobungsrichtlinie wie folgt zu formulieren:</p> <p>Der primäre Endpunkt ist die Dauer bis zur lokalen Tumor-Progression (Time to local Progression [TTLP]).</p>	<p>Die Prüfintervention wirkt lokal am soliden Pankreastumor. Daher erscheint der vorgeschlagene primäre Endpunkt geeignet, den Effekt der Prüfintervention bestimmen zu können.</p>
<p>Wir befürworten die von der Deutschen Krankenhausgesellschaft vorgeschlagene Ergänzung der sekundären Endpunkte (Progressionsfreies Überleben) in Satz 1 im Absatz 2 des Paragraphs 5 (Endpunkte) der Erprobungsrichtlinie.</p>	<p>Der vorgeschlagene sekundäre Endpunkt ergänzt den primären Endpunkt und dient zur weiteren Beurteilung möglicher Effekte.</p>

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Olaf Michaelsen, Director Access / Reimbursement / Economics / Assessment, Europe / Middle East / Africa, OncoSil Medical Europe GmbH (Medizinprodukthersteller)		
Die Anhörung findet voraussichtlich im Q3/Q4 2023 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<p>Wir werden in Form meiner Person teilnehmen.</p> <p>Wir würden eine korrespondierende Einladung von Herrn Prof. Dr. med. Volker Heinemann, Darmkrebszentrum, Direktor des Comprehensive Cancer Center, Oberarzt der Medizinischen Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, Campus Großhadern in München sehr begrüßen, den wir hiermit als wissenschaftlichen Berater benennen.</p> <p>Abschließend bitten wir um Verzicht auf die Sachverständigen-Anhörung in der Periode 20.-24.10.2023 wegen des zeitgleich stattfindenden jährlichen Kongresses der Europäischen Gesellschaft Medizinische Onkologie (ESMO) in Madrid.</p>
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

Stellungnahme zu ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren (BVh-21-002)

Strahlenschutzkommission	
10. August 2023	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Da kein konkreter Studienplan vorliegt, kann nur allgemein zum Entwurf der Erprobungsrichtlinie Stellung genommen werden.	Beschlussentwurf der Erprobungsrichtlinie liegt zur Stellungnahme der SSK vor.
Bei der Studienplanung sollte die Veröffentlichung der SSK <i>Therapeutische Verfahren in der Nuklearmedizin (2022), Kapitel 1-3, 6</i> berücksichtigt werden. (1)	Aktuelle SSK-Empfehlung (1) zu Therapien mit offenen Radionukliden.
In der Studie sollen Ausscheidungsmessungen integriert werden, um eine Leckage der Therapedosis in den Darm oder andere Organe zu erfassen (Stuhl, Urin, Blut).	Bei nicht lokalem Verbleib der Therapieaktivität ist mit geringeren Ortsdosen für den Tumor sowie eine erhöhte Strahlenexposition anderer Organe (Intestinum, Lunge, Knochenmark) zu rechnen.
In das Studienprotokoll soll eine Dosimetrie für den Tumor integriert werden.	Generell für Therapien mit offenen radioaktiven Stoffen erforderlich.
Eine SPECT/CT-Bildgebung der Bremsstrahlung als Verteilungszintigraphie soll die korrekte Applikation und das regionale Verbleiben der Therapieaktivität nachweisen.	Nachweis der korrekten Applikation des P-32-Kolloids in den Tumor.
Beim Umgang mit β -Strahlern (hier P-32) ist eine	Werte sind für die künftige klinische Anwendung für das Personal wichtig. Siehe Merkblatt des BfS Strahlenschutz beim

Strahlenschutzkommission	
10. August 2023	
Personaldosimetrie mit Fingerringdosimetern erforderlich. (2)	Umgang mit Betastrahlern in der Nuklearmedizin einschließlich der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (2)

Literaturhinweise:

1. Therapeutische Verfahren in der Nuklearmedizin. Verabschiedet in der 321. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 22./23. September 2022 Bekanntmachung im BAnz AT 13.06.2023 B6 Standardartikel 22.09.2022
2. Merkblatt: Strahlenschutz beim Umgang mit Betastrahlern in der Nuklearmedizin einschließlich der Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Empfehlungen für Ärzte und medizinisches Personal auf der Basis neuer Erkenntnisse. Bundesamt für Strahlenschutz. Dezember 2013.
https://www.bfs.de/SharedDocs/Downloads/BfS/DE/broschueren/ion/fachinfo/strahlenschutz-umgang-mit-betastrahlern.pdf?__blob=publicationFile&v=8 Download 10.08.2023.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Strahlenschutzkommission		
Die Anhörung findet voraussichtlich im Q3/Q4 2023 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

Stellungnahme zu ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren (BVh-21-002)

<p>Terumo Deutschland GmbH, Eschborn, Deutschland Terumo Europe NV, Leuven, Belgien</p>	
<p>24. August 2023</p>	
<p>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</p>	<p>Begründung</p>
<p>Wie bereits im Einschätzungsverfahren geschehen, weisen wir auf weitere radioaktiv markierte Mikropartikel mit vergleichbarem Wirkprinzip hin, die im Rahmen der Intervention zur Anwendung kommen können. Dabei handelt es sich um ¹⁶⁶Ho-markierte Mikropartikel (Holmium-166-markierte Polymilchsäure-Mikrosphären)</p>	<p>¹⁶⁶Ho-markierte Mikropartikel werden derzeit im Rahmen der folgenden Machbarkeitsstudie bei Patienten mit Pankreastumoren getestet:</p> <p>Intratumoral Holmium Microspheres Brachytherapy for Patients With Pancreatic Cancer (SLOTH-1) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05191498</p> <p>Wir gehen aufgrund des gleichen physikalischen Wirkprinzips (Zerstörung von Tumorzellen durch Betastrahlung) davon aus, dass es sich bei dieser Therapie um die gleiche Methode handelt und sie daher Bestandteil der Methoden- und Nutzenbewertung sein sollte.</p> <p>Je nach Zeitpunkt der Erprobungsstudie, die auf Basis dieser Erprobungsrichtlinie erfolgen wird, empfehlen wir den Einschluss aller zum Zeitpunkt der Studie für diese Indikation verfügbaren radioaktiv markierten Mikropartikel.</p>

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Terumo Deutschland GmbH, Eschborn, Deutschland
Terumo Europe NV, Leuven, Belgien

Die Anhörung findet voraussichtlich im Q3/Q4 2023 statt

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

Stellungnahme zu ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren (BVh-21-002)

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)	
16.08.2024	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Anlage 1, § 3 Population	<p>Bitte ergänzen: Für die Einschätzung des lokal fortgeschrittenen und nicht-resektablen Pankreaskarzinoms sollen die in der S3-Leitlinie des exokrinen Pankreaskarzinom gegebenen Kriterien der Resektabilität von Seiten des Tumors herangezogen werden (6.3.1.3. ff). Ebenfalls soll die Leitlinien-Empfehlung 6.13 Berücksichtigung finden: Bei Feststellung einer primären Irresektabilität und der Frage nach sekundärer Resektabilität nach Chemo- oder einer Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie sollte der Patient in einer Klinik mit einer hohen Fallzahl (s. 6.3.) zur Einholung einer Zweitmeinung vorgestellt werden.</p> <p>Der Patient*in sollte in einem DKG-zertifizierten Pankreaskarzinomzentrum behandelt werden.</p> <p>Für die Einschätzung der Irresektabilität in der Bildgebung sollte ein Central Image Review zusätzlich eingesetzt werden.</p> <p>Cave: Neben den bildgebenden Befunden kann die Irresektabilität auch durch tumorbiologische Faktoren wie CA19-9 und dem ECOG des Patienten begründet sein.</p> <p>Außerdem müssen noch klare Ausschlusskriterien für diese Studie definiert werden.</p>
Anlage 1, § 5 Endpunkte	<p>Wie bereits in unserer früheren Stellungnahme sind die in der Anlage 1 genannten Endpunkte, R0-Resektion und Auftreten eines Rezidivs auf folgenden Gründen ungeeignet!</p> <p>1) nur bei etwa 30% der Patient*innen wird nach Induktionstherapie eine Exploration erfolgen und nicht alle Explorierten sind dann resektabel. Die übrigen Patient*innen erhalten weiter Systemtherapie. In der Studie von Ross betrug die Resektionsrate nur 20% in der ITT Analyse – bei sicher hochselektierten Patient*innen.</p> <p>2) R1 Resektionen sind in dieser Situation zu beachten</p>

16.08.2024

	<p>3) Die Frage der Resektion/Resektabilität ist von der chirurgischen Erfahrung abhängig, hier spielen dann Zentrumseffekte eine Rolle. Dem wurde in der aktuellen S3 Leitlinien durch eine Empfehlung, die Resektabilität und ggf. die Resektion nur an einem Zentrum mit entsprechender Erfahrung im interdisziplinären Tumorboard zu prüfen/durchführen zu lassen.</p> <p>Als primären Endpunkt schlagen wir deshalb zwingend das PFS (progressionsfreie Überleben) und das OS (overall survival) vor.</p> <p>Als sekundäre Endpunkte sind zu nennen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Erreichen einer sekundären Resektabilität in den beiden Gruppen2. Bei den resezierten Patienten die R0-Resektionsrate3. Erfassung der Morbidität operativ-/nicht-operativ-bedingt4. Registrierung der Komplikationen in der Interventionsgruppe mit den P32-markierten Mikropartikeln5. Erfassung der Lebensqualität nach international anerkannten Scoresystemen6. UEs und SUEs in beiden Gruppen
<p>Weitere wichtige Punkte: Anlage 1, § 4</p>	<p>Sowohl in der Interventions- als auch Vergleichsgruppe sollte primär das Chemotherapie-Protokoll nach dem Folfirinox-Schema sein, als die zur Zeit aktuell wirksamste Chemotherapie. Alternativ kann eine Gemcitabine-basierte Chemotherapie in Kombination mit nab-Paclitacel zur Anwendung kommen.</p> <p>Eine Gemcitabine-Monochemotherapie ist abzulehnen und sollte nur bei palliativen Patienten*innen eingesetzt werden.</p>
<p>Anlage 1, § 4</p>	<p>In der Interventionsgruppe ist wichtig, dass in den Prüfzentren die entsprechende endoskopische Erfahrung mit der 32P-Injektion trainiert wird. Diese muss sicher appliziert werden mit allen nuklearmedizinischen Anforderungen, wie z.B. Anwendung und Entsorgung des radioaktiven Materials.</p>

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)		
Die Anhörung findet voraussichtlich im Q3/Q4 2023 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen gerne an der Anhörung teil
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

Stellungnahme zu ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren (BVh-21-002)

<p>Dr. med. Dirk Waldschmidt, Oberarzt der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikums Köln (jenes Krankenhaus, welches im Oktober 2022 mit der Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse an den G-BA das korrespondierende § 137h SGB V Verfahren [BVh-21-002] initiiert hat)</p>	
<p>21. August 2023</p>	
<p>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</p>	<p>Begründung</p>
<p>Es wird vorgeschlagen, den Satz 2 im Absatz 1 des Paragraphs 4 (Intervention & Prüfindervention) der Erprobungsrichtlinie wie folgt zu formulieren:</p> <p>Die Erstlinienchemotherapie soll der evidenzbasierten Empfehlung 7.17 der S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom in der Version 2.0 des Leitlinienprogramms Onkologie, veröffentlicht im Dezember 2021, entsprechen.</p>	<p>Nach § 137e Absatz 2 Satz 4 Sozialgesetzbuch (SGB) V haben die Anforderungen an die Erprobung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität zu gewährleisten, dass die Erprobung und die Leistungserbringung durchgeführt werden können.</p> <p>Die Beschränkung der Erstlinienchemotherapie auf Gemcitabin-basierte Regime würde die Versorgungsrealität nur teilweise abbilden und die Durchführbarkeit der Erprobung und Leistungserbringung gefährden.</p>
<p>Es wird vorgeschlagen, den Satz 2 im Absatz 2 des Paragraphs 4 (Intervention & Prüfindervention) der Erprobungsrichtlinie wie folgt zu formulieren:</p> <p>Die Erstlinienchemotherapie soll der evidenzbasierten Empfehlung 7.17 der S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom in der Version 2.0 des Leitlinienprogramms Onkologie, veröffentlicht im Dezember 2021, entsprechen.</p>	<p>Nach § 137e Absatz 2 Satz 4 Sozialgesetzbuch (SGB) V haben die Anforderungen an die Erprobung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität zu gewährleisten, dass die Erprobung und die Leistungserbringung durchgeführt werden können.</p> <p>Die Beschränkung der Erstlinienchemotherapie auf Gemcitabin-basierte Regime würde die Versorgungsrealität nur teilweise abbilden und die Durchführbarkeit der Erprobung und Leistungserbringung gefährden.</p>
<p>Es wird vorgeschlagen, den Satz 1 im Absatz 1 des Paragraphs 5 (Endpunkte) der Erprobungsrichtlinie wie folgt zu formulieren:</p> <p>Der primäre Endpunkt ist das Gesamtüberleben (Overall Survival [OS]).</p>	<p>Da der Surrogatendpunkt „progressionsfreies Überleben“ (Progression-free Survival [PFS]) im Rahmen der gesundheitstechnologischen Nutzenbewertung des G-BA nur dann akzeptiert würde, wenn er zuvor anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen validiert wurde, was bezüglich der fokussierten Patientenpopulation und den zu bewertenden Interventionen zu verneinen ist, bleibt nur das „Gesamtüberleben“</p>

<p>Dr. med. Dirk Waldschmidt, Oberarzt der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikums Köln (jenes Krankenhaus, welches im Oktober 2022 mit der Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse an den G-BA das korrespondierende § 137h SGB V Verfahren [BVh-21-002] initiiert hat)</p>	
<p>21. August 2023</p>	
	<p>(Overall Survival [OS]) als primärer Endpunkt zur Bestimmung des patientenrelevanten Nutzen in der Dimension Mortalität.</p>
<p>Wir befürworten die von der Deutschen Krankenhausgesellschaft vorgeschlagene Ergänzung der sekundären Endpunkte (Progressionsfreies Überleben) in Satz 1 im Absatz 2 des Paragraphs 5 (Endpunkte) der Erprobungsrichtlinie.</p>	<p>Der vorgeschlagene sekundäre Endpunkt ergänzt den primären Endpunkt und dient zur weiteren Beurteilung möglicher Effekte.</p>

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

<p>Dr. med. Dirk Waldschmidt, Oberarzt der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikums Köln (jenes Krankenhaus, welches im Oktober 2022 mit der Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse an den G-BA das korrespondierende § 137h SGB V Verfahren [BVh-21-002] initiiert hat)</p>		
<p>Die Anhörung findet voraussichtlich im Q3/Q4 2023 statt</p>		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

Wortprotokoll



einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e Absatz 1 SGB V: Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren (BVh-21-002)

Vom 28. September 2023

Vorsitzende:	Frau Dr. Lelgemann
Beginn:	11:25 Uhr
Ende:	12:12 Uhr
Ort:	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschuss Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Strahlenschutzkommission (SSK)

Herr Prof. Dr. Wolfgang Burchert

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- u. Viszeralchirurgie e. V. (DGAV)

Herr Prof. Dr. med. Waldemar Uhl

Dt. Krebsgesellschaft (DKG)

Herr apl. Prof. Dr. med. Ulrich Ronellenfitsch

OncoSil Medical Europe GmbH (OncoSil)

Herr Olaf Michaelsen

Herr Prof. Dr. med. Volker Heinemann

Beginn der Anhörung: 11:25 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Ich begrüße Sie im Namen des Gemeinsamen Bundesausschusses, Unterausschuss Methodenbewertung zur mündlichen Anhörung, zum Stellungnahmeverfahren zu unserer

Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e Absatz 1 SGB V: Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren,

also eine klinische Studie zum Nutznachweis, das ist das Ziel. – Schön, dass Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen. Ich begrüße Sie gemäß der hier vorliegenden Reihenfolge: Herrn Prof. Burchert für die Strahlenschutzkommission – schönen guten Morgen! Dann begrüße ich Herrn Prof. Uhl für die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e. V. – schönen guten Morgen! Dann Herrn Prof. Ronellenfitsch für die Deutsche Krebsgesellschaft – schön, dass auch Sie dabei sind! Und dann Herrn Michaelsen und Herrn Prof. Heinemann für die OncoSil Medical Europe GmbH, also die Herstellerfirma.

Das Ganze geht zurück auf eine Informationsübermittlung gemäß § 137h, mit der wir uns schon sehr lange beschäftigen. Und jetzt ist es soweit, dass Ihnen der Beschlussentwurf zu einer Erprobungs-Richtlinie vorliegt.

Zu den Formalien: Wir erzeugen von dieser mündlichen Anhörung eine Aufzeichnung und hinterher ein Wortprotokoll, das Bestandteil der zentralen Dokumentation sein und damit auch veröffentlicht wird. Ganz wichtig an dieser Stelle: Wir haben Fragen und wir haben gleichermaßen Ihre Stellungnahmen gelesen. Von daher würden wir Sie bitten, sich auf ganz wesentliche Punkte zu beschränken, damit wir hinterher die Gelegenheit haben, unsere Fragen an Sie zu adressieren.

Noch eine Vorbemerkung, bevor ich Ihnen das Wort erteile: Ich würde Sie bitten, wenn Sie nach Ihren Stellungnahmen Wortmeldungen haben, dass Sie sich gern über den Chat melden, das ist für uns am einfachsten.

Ansonsten: Diese Erprobungsstudien unterliegen bestimmten Regularien, und zwar ist eine der Rahmenbedingungen für die Durchführung solcher Studien, dass wir diese Studien nur im nationalen Kontext durchführen können. Das ist wichtig, auch wenn man sich überlegt, wie Erfolg versprechend ein solches Studienvorhaben sein kann. Es geht leider, da die Kosten durch die Versichertengemeinschaften getragen werden, nicht anders.

Und wir können Medizinprodukte – darum geht es ja hier – nur gemäß ihrer Zweckbestimmung im Rahmen dieser Studie einsetzen. Wir können also nicht außerhalb der Zweckbestimmung – also außerhalb der Zulassung des jeweiligen Medizinproduktes – dieses einsetzen im Rahmen unserer Erprobungsstudie. Das findet sich auch, obwohl es ja ein dissenter Beschlussentwurf ist, in den beiden Positionen, die Ihnen als Beschlussentwürfe zugegangen sind. Das ist auch gleich zu berücksichtigen, wenn Sie Ihre Statements abgeben. Von daher muss man vor diesem Hintergrund überlegen, wie eine sinnvolle Erprobungsstudie aussehen kann. Das sind die Rahmenbedingungen, an die wir hier gebunden sind.

Dann übergebe ich zunächst an Herrn Prof. Burchert für die Strahlenschutzkommission.

Herr Prof. Burchert (SSK): Vielen Dank. Wir haben es uns angeguckt. Grundsätzlich war das vorgeschlagene Vorgehen von unserer Seite zustimmend bewertet worden. Wir haben noch einmal darauf hingewiesen: Es gibt einige grundsätzliche Papiere, die nicht unbedingt

abgebildet sind. Das war etwas schwierig, weil es kein Studienplan ist, sondern mehr das prozedurale Vorgehen drum herum. Darum haben wir auch allgemein adressiert: Es gibt ein neues Papier von der SSK von 2022 über therapeutische Verfahren in der Nuklearmedizin, worin einige Randbedingungen definiert sind, die man dann unbedingt im Studienplan berücksichtigen sollte.

Der zweite Punkt war, dass, wenn man freie Aktivität appliziert, dass man schauen muss: Eines der Hauptprobleme kann möglicherweise eine ungewollte Ausscheidung sein, zum Beispiel Leckage, dass das in den Darm gelangt, beispielsweise über Darm oder Niere ausgeschieden wird und nicht vor Ort verbleibt. Da macht man üblicherweise ein Bremsstrahlungs-Szintigramm, wo man schaut, ob die Dosis wirklich da verblieben ist, wo man sie appliziert hat. Es ist aber für die Durchführung der Therapie wichtig, auch wenn es nur teilweise erhebliche Ausscheidungen gibt, diese auf jeden Fall durchgeführt werden muss, um die Ausscheidungen entsprechend auffangen zu können.

Dann ist noch das, was den Strahlenschutz des Personals angeht, wichtig: Da gibt es so ein Merkblatt vom Bundesamt für Strahlenschutz, weil die Belastung der Hände durchaus eine Rolle spielt. Da sollte man also die Strahlendosen gut monitoren, das erfassen. Beta-Strahler können relativ hohe Oberflächenbelastungen an den Händen hinterlassen. Wenn das fachgerecht durchgeführt wird, ist das kein grundsätzliches Problem, aber man muss das wissen und eventuell auch auf mehrere Personen verteilen, wenn man viele Therapien macht. Das gilt auch für bereits existente Therapien, das muss in den Protokollen unbedingt erfasst werden.

Also der Wunsch wäre ein Hauptfokus auf die Erfassung der Ausscheidung, dass man das in den Studien machen sollte, weil die Frage ist, wie man das hinterher durchführen kann. Das Zweite ist, dass man eine gute Personendosimetrie hat. Das heißt also, dass insbesondere die Handdosen von denjenigen, welche die Präparationen der Therapieaktivitäten machen und auch damit umgehen, gemonitort werden und man da eine sehr gute Einschätzung bekommt, was man da berücksichtigen muss. Das wäre es von unserer Seite. Also insgesamt positiv. Einige Dinge sind zu beachten: Ausscheidung, Hautdosis, das wäre uns ein Anliegen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ganz herzlichen Dank, Herr Prof. Burchert. – Wir nehmen diese Hinweise auf und geben diese weiter. Sie wissen, dass wir als Gemeinsamer Bundesausschuss die Eckpunkte für eine durchzuführende Studie festlegen. Daran würde sich dann das Verfahren der europaweiten Ausschreibung zum Finden einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution anschließen, die dann das Studienprotokoll erstellen würde und die Studie durchführt. Und diese Hinweise würden an diese unabhängige wissenschaftliche Institution weitergehen.

Herr Prof. Burchert (SSK): Genau. Das war uns wichtig, denn Strahlenschutz adressiert sich ja an die konkrete Therapiesituation und nicht an den Verwaltungsvorgang. Diese beiden Punkte waren uns wichtig, damit sie nicht verloren gehen. Also das ist für eine Therapie, für die Einstufung und die Handhabbarkeit, wie man das jetzt ambulant, stationär – wie auch immer – durchführt, nachher eine ganz wichtige Kategorisierung. Das hat auch relativ großen Einfluss auf die Kosten, die dann unter Umständen entstehen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Ich wollte auch nur versichern, dass wir das auf jeden Fall weitergeben, wobei wir uns dagegen wehren würden, dass wir einen reinen Verwaltungsvorgang machen. Wir wollen schon die inhaltlichen Eckpunkte der Studie festlegen.

Herr Prof. Burchert (SSK): So war es jetzt nicht gemeint.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Nein, das ist alles klar. Also noch einmal ganz herzlichen Dank. – Dann gebe ich jetzt weiter an Herrn Prof. Uhl von der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie.

Herr Prof. Uhl (DGAV): Vielen Dank für die Möglichkeit, hier Stellung nehmen zu können. Prinzipiell tun wir eine Untersuchung auf die Wirksamkeit von ³²P-markierten Mikropartikeln bei nichtresektablen lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen zu unterstützen. Pankreaskarzinom hat nach wie vor eine sehr schlechte Prognose, vor allem bei irresektablen nichtmetastasierten Pankreaskarzinomen ist nach wie vor die Prognose extrem schlecht. Auch unter Chemotherapie erreicht man heute nur eine Resektabilität, also eine Entfernung des Primärtumors, in 20 bis 30 %, wenn der Tumor durch die Chemotherapie schrumpft.

Wir haben zum Studiendesign Kritikpunkte angebracht. Prinzipiell suchen wir für diese Patientinnen und Patienten nach neuen Therapiemöglichkeiten. Deshalb unterstützen wir eine Untersuchung von diesen ³²P-markierten Mikropartikeln bei dem genannten Patientenkollektiv, weil wir auch weiterkommen wollen. Vielleicht kommen wir doch mit einer Therapie weiter und können die Prognose der Patienten verbessern. Die Stellungnahme haben wir geschrieben, wenn Sie wollen, können wir das im Anschluss besprechen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Prof. Uhl, für die grobe Einordnung. Uns ist das absolut bewusst, in die Details gehen wir in der Diskussion. – Dann gebe ich weiter an Herrn Prof. Ronellenfitsch von der Deutschen Krebsgesellschaft.

Herr Prof. Ronellenfitsch (DKG): Vielen Dank auch meinerseits für die Möglichkeit, hier die Deutsche Krebsgesellschaft und speziell die Assoziation Chirurgische Onkologie als Untergruppe der Deutschen Krebsgesellschaft vertreten zu dürfen. Ich kann mich Herrn Prof. Uhl anschließen: Dass auch die DKG die Durchführung einer solchen Studie für diese Patienten, wo neue therapeutische Optionen dringend gebraucht werden, also bei Patienten mit initial nichtresektablen Pankreaskarzinom, unterstützt. Wir hatten auch einige Anmerkungen, die das Studiendesign bzw. die konkrete Durchführung der Studie, den Einschluss der Patienten und auch die Erhebung der Endpunkte betrifft, formuliert. Diese Details würden dann in der Diskussion von mir vertieft.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Bitte melden Sie sich jederzeit, wenn Sie merken, dass etwas untergeht und nicht entsprechend den Fragen unsererseits adressiert ist, dann gehen wir in den gemeinsamen Austausch. – Jetzt erhält noch der Hersteller, also OncoSil, die Möglichkeit zur Stellungnahme. Herr Michaelsen oder Herr Prof. Heinemann.

Herr Olaf Michaelsen (OncoSil): Guten Morgen! Vielen Dank für die Möglichkeit zur Stellungnahme, die wir abgegeben haben und die wir gern in der Diskussion vortragen und gegebenenfalls argumentativ unterlegen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Gibt es Ergänzungsbedarf von Ihnen, Herr Prof. Heinemann? Oder soll ich unmittelbar die Fragerunde eröffnen?

Herr Prof. Heinemann (OncoSil): Ich glaube, die wichtigen Dinge sind gesagt. Wir müssten jetzt wahrscheinlich die Details diskutieren.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann eröffne ich jetzt die Fragerunde für Fragen aus dem Unterausschuss. – Frau Teupen.

PatV: Wir befürworten auch sehr die Erprobungs-Richtlinie, weil die Therapiesituation wirklich schwierig ist für die Patienten. Unsere erste Frage wäre, was denn der Vergleich wäre in der Studie. Wir haben ja hier ein doppeltes Problem: dass wir einerseits ein Medizinprodukt haben, das nur in Kombination mit einer Gemcitabin-basierten Chemotherapie erbracht werden muss bzw. darf, und da ist die Frage: Was ist die Standardversorgung für Patienten in Deutschland? Und da haben wir das FOLFIRINOX, wahrscheinlich auch in der Evidenz besser. Und ein Problem, das wir haben, ist, dass wir quasi von einem doppelten Off-Labeling sprechen – das BSG-Urteil kennen Sie sicherlich – und hier Grenzen gesetzt wurden vom Gesetzgeber, wie man mit so etwas umgehen kann.

Jetzt die Frage an die Experten: Wie ist es denn mit FOLFIRINOX? Ist FOLFIRINOX regelhaft im Off-Label-Use dem Gemcitabin vorzuziehen? Das wäre für uns wichtig, weil wir noch ein

bisschen Probleme haben, wie wir aus der Sache herauskommen. Vielleicht können Sie noch einmal etwas dazu aus Ihrer Versorgung sagen.

Die zweite Frage: Sind wir hier in einer potenziell kurativen Behandlungssituation oder doch eher palliativ? – Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, das waren zwei ganz entscheidende Fragen für uns und für das weitere Schicksal dieser Beratungen. Es gibt zwei Wortmeldungen dazu. Zunächst Herr Prof. Uhl.

Herr Prof. Uhl (DGAV): Zu den Vergleichsgruppen, den beiden Gruppen, Intervention Vergleichsgruppen: Wir bekommen ja ein gleiches Protokoll, was Chemotherapieregime angeht. Und wir sollten uns hier analog halten an die S3-Leitlinie Pankreaskarzinom. Favorisiert wird bei den fitten Patienten auf jeden Fall heutzutage FOLFIRINOX als Chemotherapie und nicht, was zurzeit im Protokoll drinsteht, mit Gemcitabin-basierter Chemotherapie. FOLFIRINOX wäre auf jeden Fall zunächst vorzuziehen, das hatte ich Ihnen auch schon in der Stellungnahme geschrieben.

Alternativ entsprechend der Leitlinie kämen Gemcitabin und nab-Paclitaxel infrage. Das ist die Leitlinie für die nichtresektablen, irrektablen Pankreaskarzinome, die nichtmetastasiert sind. Davon würde ich nicht abrücken.

Wir sollten uns schon an die Leitlinie halten. Das gilt auch für die Populationen. Auch da müssen wir uns entsprechend den Kriterien, die wir festgelegt haben – Resektabilität vonseiten des Tumors –, anhand der Leitlinie bewegen. Da wäre auch noch der Vorschlag von unserer Seite: Wenn man schon solch eine Studie macht, dann sollte auch ein Central Image Review stattfinden, damit wir wirklich die richtigen Patienten in diese Studie einschließen. Das zunächst zu diesen beiden Punkten.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ich will nur noch einmal darauf aufmerksam machen, dass ich eine Eingangsbemerkung gemacht hatte und auch <die PatV> darauf aufmerksam gemacht hat: dass wir uns in einem doppelten Off-Label-Bereich bewegen. Und aufgrund der Tatsache, dass wir den Regularien der Durchführung von Erprobungsstudien im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses unterliegen, sind das Dinge, die wir in einer Studie nicht durchführen können. Ich will das an dieser Stelle nur sagen mit allen möglichen Konsequenzen, die wir noch diskutieren müssen, nämlich am Ende mit der Frage: Sind wir überhaupt in der Lage, die zurzeit entscheidende Frage mit dieser Studie zu untersuchen? Also: Wir kennen die Leitlinienempfehlungen und genau das macht unser Dilemma. – Jetzt gibt es eine Wortmeldung von Herrn Prof. Heinemann.

Herr Prof. Heinemann (OncoSil): Ich wollte auf die Frage antworten, ob die Therapie überwiegend palliativ oder kurativ ist. – Ganz klar: überwiegend palliativ. Das hat Herr Uhl auch schon gesagt. Resektionen kriegen wir beim lokal Fortgeschrittenen in den Studien oder Registern bei 20 bis 30 % der Patienten. Das heißt, die anderen verbleiben zu 70 % im palliativen Bereich in der Therapie.

Was die Medikamente anbelangt, stimme ich den Vorrednern zu 100 % zu: Die universitären Zentren verwenden vorzugsweise FOLFIRINOX, auch wenn beim resektablen Pankreaskarzinom die SWOG-Studie keinen klaren Unterschied gezeigt hat zwischen Gemcitabin/nab-Paclitaxel auf der einen Seite und FOLFIRINOX auf der anderen Seite. Ich glaube, darüber könnten wir reden.

Sie haben aber auf die Zulassung hingewiesen. FOLFIRINOX an sich ist nicht zugelassen, wird auch nie zugelassen werden, wird aber routinemäßig überall eingesetzt. Wenn Sie dann aber fragen, welche Medikation denn sonst leitliniengerecht infrage käme, dann wäre das ergänzend nab-Paclitaxel. Selbiges ist für das lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinom gleichfalls nicht zugelassen. Dafür wäre nur Gemcitabin zugelassen.

Wir könnten möglicherweise aus dem Dilemma herauskommen, wenn wir eine Sequenz anbieten, die mit FOLFIRINOX starten, dann für die OncoSil-basierte Therapie gern auf Gemcitabin gehen und dann wieder in FOLFIRINOX münden würde. Das haben wir schon gemacht, das kennen wir, da gibt's die NEOLAP-Studie, die von Herrn Kunzmann in Deutschland publiziert wurde. Also ich glaube, wir würden einen Kompromiss finden, der am Ende alle zufriedenstellen könnte. Ich fände es viel klüger, wie Herr Uhl eben sagte, direkt mit FOLFIRINOX zu starten und das durchzuziehen. Das wäre richtig, sinnvoll und dem deutschen Standard entsprechend. Aber wenn Sie sagen, das geht nicht vom Gesetz her, dann gäbe es eine Option, das zu umgehen. – Danke.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für Ihren Vorschlag. Wir wollen gern klug sein. Gleichermaßen sind wir an gesetzliche Vorgaben gebunden. Ich will nicht sagen, dass die Gesetze nicht klug sind, aber wir haben einfach diese Rahmenbedingungen. – Herr Ronellenfitsch, auch zu diesem Thema?

Herr Prof. Ronellenfitsch (DKG): Nicht so sehr zu dem Punkt, welche Therapie eingesetzt werden soll, ich denke, da wurden die wesentlichen Dinge genannt, sondern noch mal zum Punkt „kurativ versus nonkurativer Ansatz“. Wir halten es für ganz wichtig bei der Patientenselektion, darauf zu achten, dass es sich um Patienten handelt, deren Tumor als nichtresektabel eingeschätzt wird, wie Herr Uhl es auch schon sagte – Consensual Image Review –, dass wirklich interdisziplinär unter Beteiligung von erfahrenen Pankreaschirurgen festgestellt wird, dass eine Resektabilität nicht gegeben ist und dass dann auch nur diese Patienten in die Studie eingeschlossen werden, wo das interdisziplinär festgestellt wurde.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Frau <Name GKV-SV>.

GKV-SV: Mir ist bewusst, dass wir uns immer um dasselbe Thema drehen. Ich würde gern noch mal fragen: Gibt es eine Population – Sie hatten für FOLFIRINOX von „fitten Patienten“ gesprochen –, bei der Gemcitabin-Monotherapie angezeigt ist, also indiziert ist, die damit therapiert wird?

Zweitens: Falls eine solche Population existiert, hat unter den aktuell gegebenen Rahmenbedingungen diese Gemcitabin-Monotherapie plus die Mikropartikelgabe tatsächlich einen medizinischen Mehrwert für die Patienten? Ist das dann eine wissenschaftliche Frage, der wir nachgehen sollten?

Herr Prof. Heinemann (OncoSil): Ich antworte einfach mal als medizinischer Onkologe. Ich würde sagen: Ganz klar nein. Und zwar deswegen, weil Gemcitabin/nab-Paclitaxel auch für das ECOG-Stadium 2 zugelassen ist. Das bedeutet, das ist nicht die Grenze. Wir therapieren gar nicht bei ECOG 3, würde ich gar nicht machen. Das heißt, die Frage stellt sich nicht in meinen Augen. Der Patient, der mit ECOG 2 noch gern nab-Paclitaxel bekommen kann, dem würden wir niemals Gemcitabin geben. Gemcitabin selbst ist, was die Remissionsinduktion anbelangt, uninteressant und scheidet aus diesem Grunde gerade für das lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinom, wo wir eine sogenannte Konversionstherapie haben wollen, aus. Ich würde es nicht machen. Also ganz klar: Die Population gibt es nicht.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Uhl, Sie wollen ergänzen.

Herr Prof. Uhl (DGAV): Wenn wir das nur mit Gemcitabin in Kombination machen, dann in der Interventionsgruppe mit den markierten Mikropartikeln. Dann sind wir in einem absolut rein palliativen Setting, wo wir überhaupt nichts weiter erreichen können, und dann müssten wir auch unsere Endpunkte ganz anders definieren, als sie momentan definiert worden sind. Dann haben wir eine ganz andere Population. Das sind dann wirklich die lokal Fortgeschrittenen, die nie operiert werden können, wo man Gemcitabin macht, in Kombination für Lokalthherapie mit den ³²P-Mikropartikeln. Da sind wir in einem ganz anderen Kollektiv.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Eine Kurzzusammenfassung: Im Grunde sagen Sie uns, dass wir in dieser Situation unter den gesetzlichen Rahmenbedingungen keine

sinnvolle Studie, die auch vor einer Ethikkommission zu rechtfertigen wäre und die überhaupt zu einer irgendwie verwertbaren Antwort führt, durchführen können, das geht einfach nicht.

Ich habe noch eine Frage an den Hersteller: Mir ist berichtet worden, dass Sie eine weitere Studie durchführen und eine Erweiterung der Zulassung der Zweckbestimmung und Zulassung Ihres Medizinproduktes anstreben, nämlich eine Studie, die Ihr Produkt mit FOLFIRINOX kombiniert. Könnten Sie uns dazu eine Information geben?

Herr Olaf Michaelsen (OncoSil): Ja, das kann ich gern tun. Es ist korrekt: Wir führen gegenwärtig eine Studie durch im europäischen Setting, im westeuropäischen Setting, wiederum eine einarmige prospektive Studie, die eben Sicherheit und Föderalität untersucht in der Kombination FOLFIRINOX als Erstlinientherapie mit OncoSil-³²P-Mikropartikeln. Da sind wir jetzt in der Phase, Kliniken und anschließend Patienten zu rekrutieren in der Absicht, die bestehende Zulassung auf europäischem CE-Level zu erweitern um die Kombinationstherapie mit FOLFIRINOX.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für diese Information. – Jetzt habe ich eine erneute Wortmeldung von <Name PatV>.

PatV: Vielleicht hat sie sich auch schon erübrigt, Frau Lelgemann hat es noch mal versucht, auf den Punkt zu bringen. Also aus unserer Perspektive wäre der Vergleich vielleicht sogar mit FOLFIRINOX akzeptabel, auch mit der neuen Gesetzgebung, weil man davon ausgehen kann, dass es regelhaft vorzuziehen ist eigentlich über den In-Label, so habe ich Sie verstanden, und auch die Evidenz wahrscheinlich dafür gut sein wird, wenn es so klar in der S3-Leitlinie formuliert ist.

Aber das Problem ist: Das Medizinprodukt ist im Moment nur Gemcitabin, vielleicht auch Paclitaxel perspektivisch. Dann sind es aber auch wiederum nur die schlechten Patienten eigentlich. Also so richtig kommen wir aus der Situation nicht heraus und wir fragen uns immer, ob man trotzdem so etwas machen kann. Aber das wird, glaube ich, sehr schwierig sein. Klar wäre eigentlich, dass die Evidenz auch besser ist und eigentlich der Off-Label-Use dem In-Label vorzuziehen ist, das habe ich richtig verstanden?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): So habe ich alle Experten verstanden, <Name PatV>, aber ich bin Ihnen dankbar für die Nachfrage. Das würde hier aber dann zu einem komischen Vergleich führen. Wir würden dann das Medizinprodukt mit Gemcitabin gegen FOLFIRINOX testen, das ist wahrscheinlich nicht sinnvoll. Ich will nur darstellen, vor welchen Herausforderungen wir stehen, unter diesen Rahmenbedingungen eine ethisch vertretbare Studie – und „ethisch vertretbar“ umfasst dann auch die Frage „Beantworten wir damit eine zurzeit wirklich relevante Fragestellung oder machen wir nicht etwas, was eigentlich an den momentanen Fragen vorbeigeht?“ – zu machen. – Frau <Name GKV-SV>.

GKV-SV: Ich würde gern noch einmal beim Hersteller nachfragen, wann Sie erwarten, dass diese Zulassungserweiterung von Ihrer Seite abgeschlossen wäre, also welchen Zeithorizont Sie da haben.

Das Zweite wäre: Für diese ECOG-3-Patienten, die ja eigentlich ausschließlich dann aus Ihrer Sicht nur noch palliativ behandelt werden: Beeinflusst die zusätzliche Gabe von OncoSil – also auf jeden Fall nicht in der Hinsicht, dass es dann resektabel wird, das habe ich schon verstanden – für diese Klientel dann eventuell die Lebenserwartung trotzdem noch einmal positiv? Ist das noch eine Fragestellung mit diesem Medikament? Oder ist das auch keine relevante Fragestellung für diese spezielle Population?

Herr Prof. Heinemann (OncoSil): Wir würden hierbei die Patienten nicht in ausreichender Zahl für eine Studie rekrutieren können, und zwar deswegen nicht, weil ECOG-3-Patienten gewöhnlich nicht chemotherapiert werden. Die Prognose des Pankreaskarzinoms hängt in entscheidender Weise vom ECOG-Status ab und ECOG 3 heißt, dass der Patient mehr als 50 % im Bett liegt, er ist nicht mehr ambulant therapiefähig. Wir haben eigentlich immer in die Leitlinien geschrieben: Die Therapie reicht von ECOG 0 bis maximal 2; 2 ist schon eher eine

Ausnahme, wenn wir sagen: im Einzelfall, wenn der tumorbedingte ECOG-Performance-Status einfach schlecht ist und durch die Therapie gebessert werden könnte. Aber ECOG-3-Patienten würden wir gewöhnlich nicht therapieren, sie können damit auch keine Studie durchführen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für die klare Auskunft. – Frau <Name GKV-SV>.

GKV-SV: Ich hatte noch nach dem Zeithorizont gefragt.

Herr Olaf Michaelsen (OncoSil): Nach dem, was wir bisher dazu wissen, gehen wir von etwa 2 Jahren aus, bis die Studie publiziert ist. Und dann kommen die entsprechenden Beantragungen bei den Notified Bodies. Wie lange sich das dann hinzieht, kann ich nicht vorhersagen. Ich denke, ein halbes Jahr, zweieinhalb Jahre vielleicht. Das scheint mir nicht ganz unrealistisch.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann komme ich noch mal auf meine Bitte an den Kreis des Unterausschusses respektive unserer Experten zurück. Ich hatte Ihren ersten Vorschlag, Herr Prof. Heinemann, nicht verstanden. Haben die anderen den verstanden? Das war diese sequenzielle – das, haben die anderen verstanden? Dann muss ich das nicht noch mal fragen. Dann können Sie, Frau <Name PatV>, mir das nachher erklären. – Herr Prof. Heinemann.

Herr Prof. Heinemann (OncoSil): Im Grunde geht es darum, dass wir Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nichtresektablen oder primär nichtresektablen Pankreaskarzinom überführen wollen zu einem gewissen Prozentsatz in die Resektabilität. Das geht nicht von heute auf morgen, dafür braucht man Zeit. In den uns vorliegenden Studien liegt diese Zeit, die man sich dafür nimmt, in einem Bereich zwischen 3 und 5 Monaten maximal, in den meisten Studien 3 bis 4 Monate. Wenn wir 3 bis 4 Monate Zeit haben und FOLFIRINOX alle 2 Wochen gegeben wird, dann kann man ohne Weiteres sagen: Gut, wir machen 4 Zyklen FOLFIRINOX, denn das machen die universitären Einrichtungen sowieso präferenziell, und wechseln dann auf eine Gemcitabin-Therapie, von mir aus auch In-Label-Gemcitabin-Mono. In dieser Phase wird dann OncoSil verabreicht, und nach der Verabreichung von OncoSil in einem Zeitraum, den man noch definieren kann, kann man dann von Gemcitabin als Chemotherapie wieder auf die alte FOLFIRINOX-Therapie umschwenken, dann hätten wir alle zufriedengestellt, würden den Universitätskliniken und den aggressiv therapierenden Onkologen recht geben, würden dem Label recht geben, würden In-Label therapieren und das müsste eigentlich auch für die Patienten der Nutzen dann dabei sein, weil wir wissen, dass Gemcitabin ein wunderbarer Strahlen-Sensitizer ist und die Kombination aus Bestrahlung und Gemcitabin genau das ist, was wir haben wollen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Das löst unser Problem mit dem Off-Label-Einsatz Ihres Produktes, also des Medizinproduktes. Es löst aber unser immer noch bestehendes Problem mit dem Off-Label-Use von FOLFIRINOX nicht primär, aber das ist Ihr Vorschlag.

Dann habe ich noch eine Frage: Ist das ein aus Ihrer Sicht sinnvolles Studienkonzept? Das richtet sich jetzt an die Deutsche Krebsgesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie. Beantwortet das die Frage, die uns im Moment umtreibt? Und ist das eine Studie, bei der Sie sagen „Wir können in Deutschland davon ausgehen, dass wir eine ausreichende Zahl von Patientinnen und Patienten rekrutieren können“? Diesen Fragen müssen wir uns stellen, bevor wir hier jetzt weiterschreiten. – Herr Prof. Uhl.

Herr Prof. Uhl (DGAV): Diese von Herrn Heinemann vorgeschlagene Sequenztherapie würden wir auf jeden Fall unterstützen. Und wir hätten in dem Setting auch genügend Patienten in Deutschland, die wir in die Studie einschließen können. Wir müssen ja weiterkommen beim Pankreaskarzinom. Und das wäre vielleicht eine Möglichkeit, in den Pankreaszentren genügend Patienten zu rekrutieren, um die Wirksamkeit dieser Substanz zu prüfen. Ich würde mitgehen mit einem solchen Studiendesign und begrüßen, wenn wir da die Unterstützung kriegen würden.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Okay. Dann habe ich die ergänzende Frage: Was ist dann für diese Patienten der relevante Endpunkt? – Herr Ronellenfitsch.

Herr Prof. Ronellenfitsch (DKG): Ich kann mich Prof. Uhl anschließen. Das sind Patienten, wo es wirklich dieses „unmet medical need“ gibt, die keine wirklich guten Therapieoptionen haben, und mit diesem neuen Verfahren könnte möglicherweise bei einem Teil der Patienten eben doch eine Resektabilität erreicht werden, und alle Maßnahmen, die das in Aussicht stellen, sollten eben auch geprüft werden. Deshalb befürworten wir das Studienkonzept.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Und Sie würden auch nicht sagen, dass das eine Frage ist, die wir nur beantworten, weil das Medizinprodukt nur diese Zulassung hat? Ich bin jetzt mal deutlich. Da fehlt nichts?

Herr Prof. Ronellenfitsch (DKG): Nein, mit der sequenziellen Therapie, wie sie von Herrn Prof. Heinemann vorgeschlagen wurde, denke ich, zielt man nicht nur auf die Zulassung des Medizinproduktes ab. Insofern halte ich es schon für eine relevante Fragestellung.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Okay. Was wäre dann der relevante Endpunkt? Was wäre der primäre Endpunkt, den wir bei diesen Patienten erheben sollten? – Herr Prof. Uhl

Herr Prof. Uhl (DGAV): Ich habe mich ja hier für die DGAV entsprechend positioniert. Die jetzt im Protokoll stehenden Endpunkte sind für uns nicht geeignet: R0-Resektion, Auftreten von Rezidiv. Wir würden als primären Endpunkt eher vorschlagen „Progressionsfreies Überleben“ und „Overall Survival“.

Und sekundäre Endpunkte ist dann Erreichen der sekundären Resektabilität mit einer R0-Resektion. Aber primär würde ich schon das Überleben der Patienten sehen, was wir ja dringend auch machen müssen: dass die Patienten ein besseres Überleben haben, gerade bei diesem Patientenkollektiv, und nicht unbedingt R0-Resektionsrate.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Prof. Uhl. – Herr <Name KBV>.

KBV: Ich habe eine Rückfrage zu dieser sequenziellen Therapie: Was Sie denn den Patienten in der Vergleichsgruppe für eine Chemotherapie anbieten wollen würden? Würden sie dann FOLFIRINOX durchgehend bekommen oder würden sie auch mit einer sequenziellen Therapie ohne zusätzliche OncoSil-Gaben behandelt werden? Was ist da Ihre Vorstellung?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herr Prof. Heinemann.

Herr Prof. Heinemann (OncoSil): In der Therapie würden wir die FOLFIRINOX-Therapie fortführen, ohne Unterbrechung, weil das der Standardtherapie entspräche. Wir würden ja den Patienten schlechterstellen, der dann in eine Gemcitabin-Monotherapie ohne Bestrahlung wechseln müsste, das würden wir vermeiden.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen aus dem Kreis des Unterausschusses?

Herr Prof. Heinemann (OncoSil): Ich möchte unterstützen, was Herr Uhl gesagt hat: wegen des Endpunktes, weil das ja eigentlich die zentrale Frage ist. Wir würden sicherlich das Overall-Survival, das ja im Median beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom bei etwa 15 Monaten liegt, auch als primären Endpunkt am liebsten sehen. Was wir aus den letzten Studien gelernt haben, ist, dass das Langzeitüberleben wahrscheinlich den Unterschied macht.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Okay. Sie denken aber auch, dass Ihr Produkt so gut ist, dass es dann den Nachteil der nichtoptimalen Chemotherapie so kompensiert, dass es sogar einen Vorteil hat? Denn das muss ja unsere Hypothese sein, sonst brauchen wir das nicht zu machen. Wenn Sie alle sagen „Eigentlich brauchen wir nur FOLFIRINOX“, dann kann man das zwar vielleicht machen rechtlich, aber das ist dann auch keine gute Ausgangsbasis für eine solche Studie. Also wir müssen ja schon davon überzeugt sein, dass wir dann damit auch einen echten Vorteil erreicht können. Das sind Sie aber? – Gut, alles klar. Denn das, was Sie uns mitgeliefert haben im Rahmen der Informationsübermittlung, war nicht so ermutigend. Das

war eher so, dass das Produkt schlechter abschneidet als die übrige Therapie. Vor diesem Hintergrund spielt die Frage „Mit welchem Grad der Hoffnung können wir davon ausgehen, dass das besser ist?“ schon eine Rolle für die Studienplanung. – Frau <Name PatV>.

PatV: Noch eine Nachfrage zum Endpunkt. Wir finden natürlich auch es sehr gut natürlich. Es gab noch einen anderen Vorschlag: auch Zeit bis zum Progress. Wäre das aus Ihrer Perspektive auch ein relevanter Endpunkt? Kann man den gut definieren? Die Hoffnung ist ja groß, aber die Frage ist: in Kombination vielleicht Besserung der Lebensqualität oder weniger Morbidität. Wäre das auch ein Endpunkt, der für Sie sinnvoll wäre?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herr Ronellenfitsch, bitte.

Herr Prof. Ronellenfitsch (DKG): Das progressionsfreie Überleben halte ich in dem Zusammenhang – zumindest als primären Endpunkt – für schwierig, denn wie definieren wir das bei Patienten, die dann doch resektabel werden und dann reseziert werden? Würde dann ein Progress wiederum definiert, wenn ein Rezidiv auftritt? Und ist das dann eine schlechtere Situation als ein Patient, der primär nicht operiert wird? Insofern halte ich das reine progressionsfreie Überleben in dem Zusammenhang für schwierig zu definieren.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Ronellenfitsch. – Herr Uhl.

Herr Prof. Uhl (DGAV): Bezüglich primären Endpunktes würde ich zustimmen, das Overall-Survival zu nehmen, und als zweiten Punkt das Erreichen einer sekundären Resektabilität mit einer R0-Resektion. Ich glaube, das wäre das Sinnvollste in diesem Studiendesign als primäre Endpunkte. Natürlich sind dann sekundäre Endpunkte – Lebensqualität etc. – auch zu nennen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Das ist bei diesen Patienten ganz wichtig, oder? Wir sind uns ja einig, das ist ein extrem wichtiger Endpunkt in dieser Situation der Patienten. – Gibt es weitere Fragen aus dem Kreis des Unterausschusses? Gibt es weitere Anmerkungen Ihrerseits? – Das ist nicht der Fall. Dann bedanke ich mich ganz herzlich, wenngleich jetzt so ein bisschen für uns gilt „Vorhang zu und alle Fragen offen“. Ich hoffe, Sie haben unser ernsthaftes Bemühen wahrgenommen, unter diesen Rahmenbedingungen, die uns vorgegeben sind, trotzdem zu einer sinnvollen Fragestellung zu kommen. Ich denke, das ist ein Bemühen, das uns alle eint. Und wir sollten weder Patienten noch Kollegen dann mit nicht sinnvollen Fragen oder Studien konfrontieren und versuchen, diese durchzuführen, das ist für uns alle nicht gut. – Es gibt noch eine Wortmeldung von Herrn Prof. Heinemann.

Herr Prof. Heinemann (OncoSil): Ich wollte noch um zwei Dinge bitten: Wenn es um die Definition der Lebensqualität geht, sollte man die Instrumente vielleicht noch in das Proposal einfügen, was Sie da sozusagen wünschen. Man kann über den EQ-5D oder QLQ-C30 nachdenken. Das ist ein weniger wichtiger Punkt.

Ein wichtigerer Punkt ist, dass in Ihrem Proposal steht, dass Sie eine verblindete Auswertung fordern. Das wird nicht gehen, weil wir die beurteilenden Radiologen darüber informieren müssen, ob oder wie das OncoSil-Präparat lokoregionär gegeben worden ist – oder nicht –, sonst kommt der Radiologe zu völlig falschen Schlüssen. Das heißt, der beurteilende Radiologe kann nicht verblindet sein. Und in der Auswertung wird das auch nicht gehen. Also ich würde sagen: Das ist eine offen randomisierte Studie, die kann man nicht verblindet auswerten. Ich glaube, das sollte man in diesem Kontext adjustieren.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Das prüfen wir. – Dann bedanke ich mich noch einmal ganz herzlich für Ihre Teilnahme und die eingereichten Stellungnahmen. Ich wünsche Ihnen allen einen schönen Tag!

Schluss der Anhörung: 12:12 Uhr



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Glinkastraße 35
10117 Berlin

Postanschrift:
11055 Berlin

Tel. +49 30 18 441-4514

bearbeitet von:
Dr. Josephine Tautz

Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungs-
programme (DMP), Allgemeine
medizinische Fragen in der GKV"

213@bmg.bund.de

www.bundesgesundheitsministerium.de

Ausschließlich per Fax: 030 - 275838105

**Betreff: Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V
vom 17. Oktober 2024**

Bezug: **Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches
Sozialgesetzbuch: Endoskopische Injektions-Implantation von 32P-
markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen
Pankreastumoren**

Geschäftszeichen: 60704#00044

Berlin, 18.12.2024

Seite 1 von 1

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 17. Oktober
2024 über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V wird nicht
beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

Hinweis zu unseren Datenschutzinformationen:

Informationen zur Verarbeitung personenbezogener Daten sind in der Datenschutzerklärung des BMG zu finden: www.bundesgesundheitsministerium.de „Stichwort:
Datenschutz“ ([Bundesgesundheitsministerium](http://www.bundesgesundheitsministerium.de) Datenschutz). Sollten Sie keinen Internetzugang haben, kann die Information auf dem Postweg zugesandt werden.



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2024 folgende Richtlinie zur Erprobung beschlossen:

I.

Die Richtlinie zur Erprobung wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der
Endoskopischen Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei
irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren

§ 1

Zielsetzung

Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der endoskopischen Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die für die Beantwortung dieser Frage in ihrer Konkretisierung nach § 2 notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

§ 2

Fragestellung

Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit nicht metastasiertem, irresektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreastumor die einmalige endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln zusätzlich zur leitliniengerechten Erstlinienchemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten Erstlinienchemotherapie hinsichtlich des Therapieversagens überlegen ist.

§ 3

Population

In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten

- mit lokal fortgeschrittenem Pankreastumor,
- deren Tumor bei Einschluss irresektabel ist und

die eine Erstlinienchemotherapie gemäß § 4 erhalten (sollen). Die Patientinnen und Patienten müssen gleichermaßen für die Intervention als auch für die Kontrollintervention geeignet sein.

Von der Erprobungsstudie auszuschließen sind Patientinnen und Patienten mit primär resektablen, mit 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.

Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Satz 1 ermöglicht wird.



§ 4

Intervention und Vergleichsintervention

- (1) Die Prüfindervention besteht in der einmaligen endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln zusätzlich zur Erstlinienchemotherapie entsprechend dem nach dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse geltenden Therapiestandard. Es ist zu beachten, dass mindestens der Chemo-therapie-Zyklus, welcher im Rahmen der Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln zum Einsatz kommt, von der Zweckbestimmung des Medizinproduktes umfasst ist. Der angemessene Zeitraum zwischen Beginn der Chemotherapie und Einsatz der Prüfindervention wird dabei der UWI überlassen und ist von dieser zu begründen.
- (2) Die Vergleichsintervention ist die alleinige Erstlinienchemotherapie, ggf. gefolgt von einer (Chemo-)Radiotherapie. Die Erstlinienchemotherapie soll entsprechend dem Therapiestandard nach Absatz 1 erfolgen und 6 Zyklen umfassen.
- (3) Die dem Therapiestandard nach Absatz 1 entsprechende in Prüf- und Vergleichsintervention gewählte Erstlinienchemotherapie muss zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein. Dies schließt den Einsatz von Arzneimitteln außerhalb ihres zugelassenen Anwendungsgebiets ein, sofern deren Bestimmung als zweckmäßige Vergleichstherapie in entsprechender Anwendung des § 6 Absatz 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung zulässig ist.

§ 5

Endpunkte

- (1) Der primäre Endpunkt ist das Therapieversagen als kombinierter Endpunkt aus den Teilkomponenten:

- Nichterreichen einer R0-Resektion oder
- Auftreten eines Rezidivs nach zuvor erreichter R0-Resektion oder
- Tod.

Sämtliche Teilkomponenten des kombinierten Endpunkts sind auch jeweils separat zu berichten.

Eine Analyse der Zeit bis zum Therapieversagen ist einer Auswertung zu einem festgelegten Zeitpunkt vorzuziehen.

- (2) Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:

- Morbidität (zum Beispiel Schmerzen),
- Gesamtüberleben,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (zu erfassen mittels eines krankheitsspezifischen validierten Instruments),
- (weitere) unerwünschte Ereignisse (UEs),
- (weitere) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs).

Die Operationalisierung der Endpunkte sowie die Erhebung und die Operationalisierung weiterer Endpunkte sind jeweils zu begründen.

- (3) Sofern vorhanden, sind für alle Endpunkte validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.

§ 6

Studientyp und Beobachtungszeitraum

- (1) Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. Randomisiert werden diejenigen Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinienchemotherapie gemäß § 4 erhalten und die nach Einschätzung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes sowohl für die Intervention als auch für die Kontrollintervention geeignet sind. Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.
- (2) Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum, beginnend ab Intervention, soll mindestens 24 Monate umfassen. Eine darüber hinausgehende Beobachtungszeit kann von der UWI festgelegt werden.
- (3) Die Personen, die die Endpunkte erheben, sollen soweit möglich gegen die Intervention verblindet sein. Die Personen, die die Endpunkte auswerten, sollen verblindet sein.
- (4) Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer und diagnostischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollen dokumentiert werden. Insbesondere Chemotherapeutika, (Radio-)Chemotherapie und Schmerzmittel sollen dokumentiert werden. Es ist zu prüfen, ob eine Effektivitätsmodifikation durch relevante therapeutische Interventionen vorliegt.

§ 7

Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung

Es ist in jedem Studienzentrum sicherzustellen, dass die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen, anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.



§ 8

Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

(1) Im Auftrag an die unabhängige wissenschaftliche Institution ist diese – unabhängig davon, ob die Erprobung durch den G-BA oder Hersteller oder Unternehmen durchgeführt wird – insbesondere zu verpflichten,

- a) ein Studienprotokoll zu erstellen und dieses sowie gegebenenfalls die Amendments unverzüglich nach Fertigstellung an den G-BA zur weitergehenden Information zu übersenden,
- b) die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie und bei Abweichungen gegenüber diesen Vorgaben eine Begründung bei Übersendung des Studienprotokolls darzulegen,
- c) die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und den Eintrag regelmäßig zu aktualisieren und den G-BA hierüber zu informieren,
- d) zur Durchführung der Erprobung nach den Anforderungen der Richtlinie und nach Maßgabe des Auftrags, einschließlich der datenschutzkonformen Erhebung, Speicherung und Nutzung der Daten und der Einholung von erforderlichen Genehmigungen,
- e) Bericht zu erstatten an den G-BA bei Abweichungen von den Vorgaben in der Erprobungs-Richtlinie,
- f) zur Auswahl der Leistungserbringer, Festsetzung und Auszahlung der angemessenen Aufwandsentschädigung an diese,
- g) zur Auswertung der Studie,
- h) unverzüglich nach Abschluss der Studie den Studienbericht, der entsprechend der International Council for Harmonisation(ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist, zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den G-BA zu übermitteln,
- i) dem G-BA das Recht einzuräumen, ihm auf seine Kosten eine nachträgliche Datenauswertung zur Verfügung zu stellen, und
- j) dem G-BA das Recht zur Veröffentlichung zumindest der Synopse des Studienberichts sowie weitergehender für seine Entscheidung relevanter Informationen aus dem Studienbericht und aus den nachträglichen Datenauswertungen einzuräumen.

(2) Wird die Studie vom G-BA durchgeführt, ist die unabhängige wissenschaftliche Institution in diesem Fall zu verpflichten, an den G-BA zu festgelegten Meilensteinen Bericht zu erstatten. Außerdem ist die unabhängige wissenschaftliche Institution in Ergänzung der Verpflichtung nach Absatz 1 Buchstabe j zu beauftragen, dass sie die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts durch den G-BA zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht und dem G-BA das Recht einräumt, im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse den Studienbericht zu veröffentlichen. Die wissenschaftliche Institution arbeitet vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammen und hat dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen.

(3) Wird die Studie durch Medizinproduktehersteller oder Unternehmen durchgeführt, sind diese verpflichtet, die Anforderungen dieser Richtlinie an die Durchführung und Auswertung der Erprobung zu beachten. Um sicherzustellen, dass eine durchgeführte Studie den Anforderungen dieser Richtlinie entspricht und geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, haben die durchführenden Medizinproduktehersteller und Unternehmen dem G-BA das Studienkonzept zur Prüfung vorzulegen und zu erklären, dass der Vertrag mit der unabhängigen wissenschaftlichen Institution den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist. Bei positivem Ergebnis der Überprüfung bescheinigt der G-BA die Konformität des vorgelegten Studienkonzepts mit den Anforderungen dieser Richtlinie und dass damit die im Rahmen der Erprobung erbrachten Leistungen von der GKV übernommen werden; andernfalls teilt er die bestehenden Defizite mit.“

II.

Die Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

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 ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode als belegt anzusehen ist¹ 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 ³²P-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.

¹ <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 ³²P-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 ³²P-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 ³²P-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^{2,3}.

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

²OncoSil Medical Ltd. OncoSil™-System. Gebrauchsanweisung. 2020.

³Ross P.J. et al. Results of a single-arm pilot study of ³²P 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)⁴.

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

⁴ 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 ³²P-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.⁵

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

⁵Wittel, 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 ³²P-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 ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren.

Berlin, den 17. Oktober 2024

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