

Richtlinie

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

in der Fassung vom 17. Oktober 2024
veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 14.01.2025 B3) vom 14. Januar 2025
in Kraft getreten am 15. Januar 2025

Inhalt

§ 1	Zielsetzung.....	3
§ 2	Fragestellung	3
§ 3	Population	3
§ 4	Intervention und Vergleichsintervention	3
§ 5	Endpunkte	4
§ 6	Studientyp und Beobachtungszeitraum	4
§ 7	Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung.....	5
§ 8	Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung.....	5

§ 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-intratumoralen Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln zusätzlich zur Erstlinienchemotherapie entsprechend dem nach dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse geltenden Therapiestandard. ²Es ist zu beachten, dass mindestens der Chemotherapie-Zyklus, welcher im Rahmen der Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln zum Einsatz kommt, von der Zweckbestimmung des Medizinproduktes umfasst ist. 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 soll entsprechend dem Therapiestandard nach Absatz 1 erfolgen und 6 Zyklen umfassen.

(3) ¹Die dem Therapiestandard nach Absatz 1 entsprechende in Prüf- und Vergleichsintervention gewählte Erstlinienchemotherapie muss zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein. ²Dies schließt den Einsatz von Arzneimitteln außerhalb ihres zugelassenen Anwendungsgebiets ein, sofern deren Bestimmung als zweckmäßige Vergleichstherapie in entsprechender Anwendung des § 6 Absatz 2 AM-NutzenV zulässig ist.

§ 5 Endpunkte

(1) ¹Der 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) ¹Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:

- Morbidität (z.B. Schmerzen),
- Gesamtüberleben
- 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. ²Eine 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) ¹Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer und diagnostischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollen dokumentiert werden. ²Insbesondere 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.