



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)**

Universitätsklinikum Köln

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	10
Abschnitt III A	Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (vom Hersteller auszufüllen)	33
Abschnitt III B	Erklärung des Einvernehmens des Medizinprodukteherstellers.....	49
Abschnitt IV	Eckpunkte einer möglichen Erprobungsstudie (optional auszufüllen).....	51
Abschnitt V	Unterschrift.....	55

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 Sicherheitsvorkehrungen 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

3. Medizinproduktehersteller

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.

3.1 Angabe des Herstellers und des Medizinprodukts

a) Hersteller¹b) Produkt¹

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



Das unter Nummer 1 genannte Krankenhaus hat am 18.10.2021 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 ³²P-markierten Mikropartikeln unter Ultraschallsteuerung bei irresektablen lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren kombiniert mit Chemotherapie.

b) Alternative Bezeichnung(en) der Methode

* 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 <p>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}.</p>			
Symptomatik <p>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}.</p>			
Stadien <p>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}:</p>			
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 Lebensjahren 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 Gesamtansprechrate (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 verlängerter 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 Tumoransprechen (lokale Erkrankungskontrollrate [Local Disease Control Rate, LDCR], Gesamtansprechrate [Overall Response Rate, ORR], Tumolvolumen, Glykoprotein-Tumormarker Carbohydrate-Antigen 19-9 [CA19-9] und kombinierte Bildgebung mit ¹⁸F-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 Induktionschemotherapie, gefolgt vom 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 ³²P-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 ³²P-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™ ³²P-markierten Mikropartikeln und dem OncoSil-Diluent, einem Verdünnungsmittel. Die Mikropartikel sind mit dem Radioisotop ³²P, 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 Tumolvolumens
 - PET-Scans

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

Die endoskopisch durchgeführte Injektions-Implantation von ³²P-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 ³²P-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™ ³²P-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.

Hilfsweise 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 ³²P-markierten Mikropartikeln, suspendiert in einer Trägerlösung, unter Ultraschall-Steuerung in Pankreastumore 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 OncoSilTM-System des australischen Unternehmens OncoSilTM Medical Ltd in Sydney, welches der legale Hersteller und Entwickler des OncoSilTM-Systems ist. Dabei wird das OncoSilTM-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, Folsäure, 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-intratumoralen 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-intratumoralen 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
OncoSil Medical Ltd.
1.2 Anschrift
OncoSil Medical Europe GmbH (europäische Vertriebsorganisation): Pariser Platz 6a, 10117 Berlin
1.3 Name des Medizinprodukts
OncoSil™-System
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>
Nach Artikel 120 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2017/745 behält die Bescheinigung, die von der Benannten Stelle British Standards Institution (BSI) in Amsterdam in Bezug auf das OncoSil™-System am 30. März 2020 und damit nach dem 25. Mai 2017 gemäß der Richtlinie 90/385/EWG ausgestellt wurde, ihre Gültigkeit bis zum Ende des darin angegebenen Zeitraums (26. Mai 2024), der fünf Jahre ab der Ausstellung nicht überschreiten darf. Sie verliert jedoch spätestens am 27. Mai 2024 ihre Gültigkeit.
a) Gültigkeitsdauer
26. Mai 2024
b) Benannte Stelle
British Standards Institution (BSI) in Amsterdam
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 Verkaufsangaben und seinen Angaben bei der klinischen Bewertung bestimmt ist.</i>
Aus der Gebrauchsanweisung: Verwendungszweck / Anwendungsgebiet für den Gebrauch: Das OncoSil™-System ist zur endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³² P-markierten Mikropartikeln unter Ultraschall-Steuerung in einen Pankreastumor bestimmt. Das OncoSil™-System ist zur Behandlung von Patienten mit nicht-resektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom in Kombination mit systemischer Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis indiziert. Das OncoSil™-System wird

steril geliefert und ist zur einmaligen Anwendung bei einem einzelnen Patienten vorgesehen. {BSI 2020a, BSI 2020b}

1.5 Zulassungsstatus international

Herstellerseitige Darstellung des internationalen Zulassungsstatus inklusive der zugelassenen Zweckbestimmung/Anwendungsgebiete mit Nachweis (ggf. unter Angabe der Ablehnungsgründe bei Versagen oder Entziehung der Zulassung).

Großbritannien (*Zweckbestimmung / Anwendungsgebiet*): Das OncoSil™-System ist zur endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln unter Ultraschall-Steuerung in einen Pankreastumor bestimmt. Das OncoSil™-System ist zur Behandlung von Patienten mit nicht-resektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom in Kombination mit systemischer Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis indiziert. Das OncoSil™-System wird steril geliefert und ist zur einmaligen Anwendung bei einem einzelnen Patienten vorgesehen. {Grossbritannien 2021}

Hongkong (*Zweckbestimmung / Anwendungsgebiet*): Das OncoSil™-System ist zur endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln unter Ultraschall-Steuerung in einen Pankreastumor bestimmt. Das OncoSil™-System ist zur Behandlung von Patienten mit nicht-resektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom in Kombination mit systemischer Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis indiziert. Das OncoSil™-System wird steril geliefert und ist zur einmaligen Anwendung bei einem einzelnen Patienten vorgesehen. {Hongkong 2021}

Israel (*Zweckbestimmung / Anwendungsgebiet*): Das OncoSil™-System ist zur endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln unter Ultraschall-Steuerung in einen Pankreastumor bestimmt. Das OncoSil™-System ist zur Behandlung von Patienten mit nicht-resektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom in Kombination mit systemischer Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis indiziert. Das OncoSil™-System wird steril geliefert und ist zur einmaligen Anwendung bei einem einzelnen Patienten vorgesehen. {Israel 2020, Israel 2021}

Malaysia (*Zweckbestimmung / Anwendungsgebiet*): Das OncoSil™-System ist zur endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln unter Ultraschall-Steuerung in einen Pankreastumor bestimmt. Das OncoSil™-System ist zur Behandlung von Patienten mit nicht-resektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom in Kombination mit systemischer Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis indiziert. Das OncoSil™-System wird steril geliefert und ist zur einmaligen Anwendung bei einem einzelnen Patienten vorgesehen. {Malaysia 2020}

Neuseeland (*Zweckbestimmung / Anwendungsgebiet*): Das OncoSil™-System ist zur endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln unter Ultraschall-Steuerung in einen Pankreastumor bestimmt. Das OncoSil™-System ist zur Behandlung von Patienten mit nicht-resektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom in Kombination mit systemischer Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis indiziert. Das OncoSil™-System wird steril geliefert und ist zur einmaligen Anwendung bei einem einzelnen Patienten vorgesehen. {Neuseeland 2021}

Schweiz (*Zweckbestimmung / Anwendungsgebiet*): Das OncoSil™-System ist zur endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln unter Ultraschall-Steuerung in einen Pankreastumor bestimmt. Das OncoSil™-System ist zur Behandlung von Patienten mit nicht-resektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom in Kombination mit systemischer Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis indiziert. Das OncoSil™-System wird steril geliefert und ist zur einmaligen Anwendung bei einem einzelnen Patienten vorgesehen. {Schweiz 2020}

Singapur (*Zweckbestimmung / Anwendungsgebiet*): Das OncoSil™-System ist zur endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln unter Ultraschall-Steuerung in einen Pankreastumor bestimmt. Das OncoSil™-System ist zur Behandlung von Patienten mit nicht-resektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom in Kombination mit systemischer Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis indiziert. Das OncoSil™-System wird steril geliefert und ist zur einmaligen Anwendung bei

einem einzelnen Patienten vorgesehen. {Singapur 2020a, Singapur 2020b}
Türkei (Zweckbestimmung / Anwendungsgebiet): Das OncoSil™-System ist zur endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln unter Ultraschall-Steuerung in einen Pankreastumor bestimmt. Das OncoSil™-System ist zur Behandlung von Patienten mit nicht-resektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom in Kombination mit systemischer Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis indiziert. Das OncoSil™-System wird steril geliefert und ist zur einmaligen Anwendung bei einem einzelnen Patienten vorgesehen. {Türkei 2020}

2.	Ansprechpartnerin / Ansprechpartner
2.1	Name
	Olaf Michaelsen
2.2	Anschrift
	OncoSil Medical Europe GmbH (europäische Vertriebsorganisation): Pariser Platz 6a, 10117 Berlin
2.3	E-Mail
	olaf.michaelsen@oncosil.com
2.4	Telefon- und Telefaxnummer
	Telefon: 0151 5643 4622

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)
Bislang sind im Anwendungsbereich der Verordnung (EU) 2017/745 nach dem Inverkehrbringen des in Nummer 1 genannten Medizinproduktes keine vom Hersteller zu meldende Vorkommnisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgetreten, da das unter Nummer 1 genannte Medizinprodukt wegen der Auswirkungen der SARS-CoV-2-Pandemie auf Patienten, Ärzte und Krankenhäuser nicht	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

kommerziell vermarktet werden konnte. Beigefügt werden die letzten beiden Sicherheitsberichte (Periodic Safety Update Report, PSUR) für die Perioden 1. Oktober 2020 bis 31. März 2021 und 1. April 2020 (also direkt nach Zulassung zum kommerziellen Einsatz im europäischen Wirtschaftsraum durch CE-Zertifizierung) bis 30. September 2020 {OncoSil 2021, OncoSil 2020c}.

4. Angaben zur klinischen Bewertung

Fügen Sie die vollständigen klinischen Daten (klinische Prüfungen inklusive Updates zur klinischen Nachbeobachtung, sonstige Studien, sonstige veröffentlichte oder unveröffentlichte Berichte) im Volltext bei.

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)

Die klinische Bewertung wurde in Übereinstimmung mit den einschlägigen Vorschriften der Richtlinie (EU) 90/385/EEC durchgeführt.

Sie basiert auf den klinischen Prüfungen OncoPaC-1 ([NCT03076216], Publikation geplant nach Veröffentlichung der PanCO Studie), PanCO ([NCT03003078], Manuskriptentwurf vorliegend, Publikations-Einreichung in Vorbereitung), DB2-201 ([NCT00346281], nicht publiziert) und DB2-202 (nicht-registriert, nicht publiziert). Die der klinischen Bewertung zugrunde liegenden Resultate der Studien sind dem Publikationsentwurf der PanCO-Studie einschließlich ergänzender Informationen aus 2021 {Ross 2021a, Ross 2021b}, dem Clinical Evaluation Report aus 2020 zu den Studien PanCO, DB2-202, DB2-201 {OncoSil 2020b} sowie den Clinical Study Reports zur Studie DB2-202 aus 2010 {pSiMedica 2010} und zur Studie DB2-201 aus 2008 {pSiMedica 2008} zu entnehmen.

Bei den ³²P-markierten Mikropartikeln, welche in den klinischen Studien DB2-201, DB2-202, PanCO und OncoPaC-1 untersucht wurden, handelt es sich um die gleichen, welche mit dem CE-Zertifikat kommerziell vertrieben werden. Die ³²P-markierten Mikropartikeln wurden im Zeitraum von 2004 bis 2008 unter dem Handelsnamen BrachySil™ von pSiMedica Ltd. (jetzt pSivida Medical Ltd.) aus England entwickelt, welches eine weltweite Entwicklungslizenz von Enigma Therapeutics Ltd. aus England innehielt. In dieser Zeit wurden die klinischen Studien DB2-201 und DB2-202 initiiert. Enigma Therapeutics Ltd. wurde 2013 von NeuroDiscovery Ltd. aus Australien übernommen, welches sich anschließend in OncoSil Medical Ltd. umbenannte und die technologische und klinische Entwicklung der ³²P-markierten Mikropartikeln unter dem aktuellen Handelsnamen OncoSil™ fortsetzte sowie die Studien PanCO und OncoPaC-1 initiierte.

Die in den Studien gewonnenen Erkenntnisse beziehen sich sämtlich auf das gegenständliche Medizinprodukt bei bestimmungsgemäßer Verwendung, wie vom Hersteller vorgesehen und sind repräsentativ für die vorgesehene Patientenpopulation und das klinische Krankheitsbild.

Die klinischen Studien wurden jeweils mit Machbarkeit, Sicherheit und Verträglichkeit als primärem Endpunkt geplant. Die Wirksamkeit war sekundärer Endpunkt.

Die im Sicherheitsbericht erwähnte klinische Studie OncoPaC-2 ist Platzhalter für eine globale, multizentrische, randomisierte Studie, die auf Sicherheit, Verträglichkeit und

Wirksamkeit der endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ^{32}P -markierten Mikropartikeln, suspendiert in einer Trägerlösung, unter Ultraschall-Steuerung in Kombination mit systemischer Chemotherapie (FOLFIRINOX oder Gemcitabin + nab-Paclitaxel) im Vergleich zu systemischer Chemotherapie (FOLFIRINOX oder Gemcitabin + nab-Paclitaxel) allein abzielt, gemessen durch einen Surrogatendpunkt in der zugelassenen Indikation nicht-resektable, lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom, welche aber wegen personellen und finanziellen Limitationen bislang nicht zu einem Studien-Protokoll und folgerichtig nicht zu einer Studien-Registrierung sowie Rekrutierung von Studienzentren und Studienteilnehmern vorgebracht werden konnte.

OncoPaC-1-Studie [NCT03076216]

Zielsetzungen und Design der Studie

Bewertung der Machbarkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des OncoSil™-Systems in Kombination mit der systemischen Chemotherapie Gemcitabin + nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten mit nicht-resektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren. Es handelt sich um eine unverblindete, einarmige, multizentrische, prospektive Pilotstudie.

Patientendemographie und Therapiemethoden der Studie

Neun in den USA rekrutierte erwachsene Patienten mit nicht-resektablem, lokal fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs (mittleres Lebensjahr 65 Jahre, Wertebereich von 57 bis 87 Jahren) wurden in vier US-amerikanischen Krankenhäusern in der Studie mit der endoskopischen Injektions-Implantation von ^{32}P -Mikropartikeln, suspendiert in einer Trägerlösung, durch Ultraschall-Steuerung in Kombination mit der systemischen Chemotherapie Gemcitabin + nab-Paclitaxel behandelt.

Resultate zur Wirksamkeit

- Lokale Tumorkontrollrate (Local Disease Control Rate, LDCR) des Zieltumors bis Woche 16 nach Implantation mit dem OncoSil™-System: = 88,0 %
- Partielle Remissionsrate (Partial Response, PR) oder stabile Erkrankungsrate (Stable Disease, SD) nach Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST) Version 1.1 von jeweils 87,5%.
- Mittlere volumetrische Rückbildung des Zieltumors bis Woche 16 nach Implantation mit dem OncoSil™-System = 9%, maximale (Wertebereich von +61% bis -80%).
- Als Lokalisation der ^{32}P -markierten Mikropartikel des OncoSil™-Systems wurde der jeweils anvisierte Pankreastumor nach SPECT-/CT-Bremsstrahlung-Bildgebung bei allen neun implantierten Patienten bestätigt.

Resultate zur Sicherheit

- Eine unerwünschte Nebenwirkung (Adverse Event, AE) vom Grad 4 und 23 AE vom Grad 3 nach Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE Version 4.0) wurden als möglicherweise oder wahrscheinlich mit der systemischen Chemotherapie und/oder den ^{32}P -markierten Mikropartikeln in Zusammenhang stehend berichtet. Die Mehrzahl der Grad 3/4 AEs waren hämatologische Toxizitäten: Neutropenie (15), Anämie (3) und Thrombozytopenie (1).

Zusammenfassende Schlussfolgerungen

Erste Ergebnisse der OncoPaC-1-Pilotstudie zeigten, dass die endoskopische Injektions-Implantation von ^{32}P -markierten Mikropartikeln unter Ultraschall-Steuerung in Verbindung

mit einer systemischen Standardchemotherapie technisch machbar ist und ein akzeptables Sicherheitsprofil bei Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom aufweist. Die vorläufigen Daten belegen die lokale Krankheitskontrolle, doch sind weitere klinische Studien erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

Registrierung und Publikation der Studie

Die Studie wurde im Studienregister www.clinicaltrials.gov unter [NCT03076216] registriert. Die Rekrutierung der OncoPaC-1 Studie ist abgeschlossen, die Auswertung der Ergebnisse wird gegenwärtig vorgenommen, eine Publikation der Resultate wurde mangels ausreichender finanzieller und personeller Ressourcen auf die Zeit nach Publikation der PanCO Studie aufgeschoben.

PanCO-Studie [NCT03003078]:

Zielsetzungen und Design der Studie

Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit des OncoSil™-Systems in Kombination mit der systemischen Standard-Chemotherapie (FOLFIRINOX oder Gemcitabin + nab-Paclitaxel) in erwachsenen Patienten mit primär nicht-resektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren. Die Studie wurde so konzipiert, dass sie die regulatorischen Anforderungen erfüllt. Es handelt sich um eine unverblindete, einarmige, multizentrische, prospektive Pilotstudie.

Patientendemographie und Therapiemethoden der Studie

Zwischen März 2017 und Juni 2018 wurden 50 Studienteilnehmer (80% mit hellhäutiger Ethnizität) in 10 Studienzentren in Australien (fünf Krankenhäuser, 36 Patienten), England (vier Krankenhäuser, 12 Patienten) und Belgien (ein Krankenhaus, zwei Patienten) für die Studie rekrutiert, von denen 42 Patienten endoskopisch-injiziert mit den ³²P-markierten Mikropartikeln, suspendiert in einer Trägerlösung, ultraschall-gesteuert implantiert wurden.

Resultate zur Wirksamkeit

- Klinisch relevante und statistisch signifikante lokale Krankheitskontrolle (LDCR) des Zieltumors bis Woche 16 nach Implantation mit dem OncoSil™-System: LDCR in Woche 16 in der primären Analyse (Intention-to-Treat [ITT]; N=50) Population = 82,0 % (95 % KI: 68,6-91,4%; p=0,0001, und 90,5% (95% KI: 77,4-97,3%; p<0,0001) in der Per Protocol [PP] (implantierten) Population (N=42).
- Medianes Gesamtüberleben von 15,2 Monaten (95% KI: 11,3-18,8 Monate) in der ITT-Kohorte und 15,5 Monaten (95% KI: 11,4-20,1 Monate) in der PP-Population.
- Progressionsfreies Überleben (PFS) unzensiert bzgl. Resektion: 9,3 Monate (95% KI: 5,7-11,3 Monate) in der ITT-Population und 9,3 Monate (95% KI: 5,8-11,3 Monate) in der PP-Population.
- Progressionsfreies Überleben (PFS) zensiert vor Resektion: 7,7 Monate (95% KI: 5,7-9,9 Monate) in der ITT-Population und 7,7 Monate (95% KI: 5,8-9,9 Monate) in der PP-Population.
- Lokales progressionsfreies Überleben (LPFS) unzensiert bzgl. Resektion: 9,9 Monate (95% KI: 7,3-12,6 Monate) in der ITT-Population, 9,8 Monate (95% KI: 7,3-12,6 Monate) in der PP-Population.
- Lokales progressionsfreies Überleben (LPFS) zensiert vor Resektion: 9,5 Monate (95% KI: 7,2-11,3 Monate) in der ITT-Population, 9,3 Monate (95% KI: 7,2-11,3 Monate) in der PP-Population.

- Krankheitskontrolle (DCR) von 90,0% bzw. 100,0% in der ITT- und PP-Population und Gesamtansprechrate (ORR) von 28,0% bzw. 31,0% in der ITT- und PP-Population.
- Nachweis der Rückbildung des behandelten Zieltumors in der Bauchspeicheldrüse mit statistisch signifikanter und in einigen Fällen erheblicher volumetrischer Reduktion (mittlere Reduktion bis Woche 16 = 51,6% (ITT-Population), 51,9% (PP-Population) maximale Reduktion 89,9%; $p=0,0001$ in sowohl ITT- als auch PP-Population).
- Nachweis eines signifikanten metabolischen Ansprechens auf FDG-PET-Scans bei implantierten Studienteilnehmern von Baseline bis Woche 12 ($p=0,0001$ für die Abnahme von Total Lesion Glycolysis (TLG); $p=0,0001$ für die Abnahme des Standardized Uptake Value (SUV) Max), wobei sechs Teilnehmer ein vollständiges metabolisches Ansprechen zeigten.
- Nachweis der signifikanten Reduktion des Tumormarkers CA 19-9 bei implantierten Studienteilnehmern vom Ausgangswert > 35 Units / ml bis Woche 16 von im Mittel 80,7% mit $p=0,0006$ (ITT-Population) und 82,3% mit $p=0,0024$ (PP-Population).
- 10 Studienteilnehmer, denen das OncoSil™-System implantiert wurde, wurden anschließend reklassifiziert und haben sich einer chirurgischen Resektion mit kurativer Absicht unterzogen (für acht dieser Patienten wurde eine R0-Resektion, ein Prädiktor für ein verbessertes Überleben, berichtet). Obwohl dies kein vorab spezifiziertes Studienziel war, ist dies ein vielversprechendes Ergebnis und deutet auf das Potenzial hin, ausgewählte Studienteilnehmer von einem initial inoperablen in einen chirurgisch resektablen und potenziell kurativen Zustand zu "konvertieren", wenn das OncoSil™-System in Kombination mit einer systemischen Standard Chemotherapie eingesetzt wird.

Resultate zur Sicherheit

- In der Intention-to-treat (ITT) Population wurden 1.102 behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE) berichtet, darunter 167 mit Schweregrad ≥ 3 . In der per-Protocol (PP) Population wurden 956 TEAEs berichtet, davon 139 mit Schweregrad ≥ 3 (Ross 2021, Tabelle 2). Es gab keine TEAEs vom Schweregrad 5. Die häufigsten Nebenwirkungen mit Schweregrad ≥ 3 waren hämatologische Nebenwirkungen (Neutropenie und Anämie) und Fatigue, von denen die meisten nach Ansicht der behandelnden Ärzte auf die systemische Chemotherapie zurückzuführen waren. In der PP-Population traten 289 (30,2%) TEAEs vor (mediane Nachbeobachtungszeit: 31 Tage) und 667 (69,8%) nach (mediane Nachbeobachtungszeit: 31 Monate) der ^{32}P -markierten Mikropartikel-Implantation auf (Ross 2021b, Ergänzende Informationen, Tabelle S2, S3). Den 41 TEAEs (darunter 8 mit Schweregrad ≥ 3) bei 16 (38,1%) Patienten in der PP-Population, die möglicherweise oder wahrscheinlich mit ^{32}P -markierten Mikropartikeln oder dem Implantationsverfahren in Zusammenhang standen, standen 609 TEAEs (darunter 67 mit Schweregrad ≥ 3) bei 28 (66,7%) Patienten in der PP-Population, die möglicherweise oder wahrscheinlich mit der systemischen Chemotherapie in Zusammenhang standen, gegenüber. Die meisten möglicherweise oder wahrscheinlich mit ^{32}P -markierten Mikropartikeln zusammenhängenden TEAEs traten innerhalb von 30 Tagen nach der Implantation auf und keine trat später als 120 Tage nach der Implantation auf (Ross 2021b, Ergänzende Informationen, Abbildung S1). Es wurden keine strahlenbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (TESAEs) berichtet. Es gab keine Hinweise darauf, dass sich die Inzidenz von TEAEs vom Grad ≥ 3 pro Chemotherapiezyklus nach der ^{32}P -markierten Mikropartikel-Implantation veränderte {Ross 2021b, Ergänzende Informationen, Abbildung S2}.
- Die endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation unter Ultraschall-Steuerung ist technisch machbar und gut verträglich.
- Nachweis eines insgesamt akzeptablen Sicherheitsprofils ohne überzeugende Hinweise auf signifikante Sicherheitsbedenken oder unerwartete/schwerwiegende Toxizitäten im Zusammenhang mit dem Prüfpräparat OncoSil™-System. Es gibt keine Hinweise auf ein signifikantes zusätzliches Risiko, wenn das OncoSil™-System in Kombination mit

modernen systemischen Chemotherapieschemata verwendet wird. Die Annehmbarkeit des Sicherheitsprofils wurde durch das unabhängige Sicherheitsüberprüfungskomitee bestätigt.

- 26 Studienteilnehmern wurden Blut- und Urinproben entnommen, um die relative Aktivität (RA) von ^{32}P zu bestimmen. Die Aktivität wurde im Blut von 4 (15,4%) und im Urin von 22 (84,6%) Patienten nachgewiesen. Die absolute Aktivität lag sowohl im Blut als auch im Urin 4 Stunden nach Implantation der ^{32}P -markierten Mikropartikel unterhalb der Quantifizierungsgrenze. Im Urin erreichte die mittlere Aktivität ihren Höhepunkt an Tag 7-14 (RA, 0,12%), mit einer verminderten Aktivität (RA, 0,07%) an Tag 21. Die mittlere Blutaktivität erreichte ihren Höhepunkt an Tag 21 (RA, 0,078%) und alle in die Stichprobe einbezogenen Patienten hatten an Tag 56 eine Aktivität unterhalb der Quantifizierungsgrenze.
- Insgesamt ergibt sich ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil.

Zusammenfassende Schlussfolgerungen

Die endoskopische-intratumorale Injektions-Implantation von ^{32}P -markierten Mikropartikeln hat ein akzeptables Sicherheitsprofil. Die Studie deutet auf einen klinisch relevanten Nutzen für Patienten mit nicht-resezierbarem lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom hin, welche mit ^{32}P -markierten Mikropartikeln in Kombination mit systemischer Chemotherapie behandelt werden.

Registrierung und Publikation der Studie

Die Studie wurde im Studienregister www.clinicaltrials.gov unter [NCT03003078] registriert. Zurzeit liegen als publizierte Information zur PanCO-Studie Abstracts und Poster vor. Ein Publikationsentwurf einschließlich ergänzender Informationen ist als Anlage beigefügt {Ross 2021a, Ross 2021b}. Die elektronische Publikation in einer peer-reviewed Fachzeitschrift wird im vierten Quartal 2021 erwartet.

Naiver indirekter Vergleich

Zur Einordnung der Resultate der PanCO-Studie im Vergleich zum Standardvorgehen bei Patienten mit nicht resektablen lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom wurde eine umfangreiche Literaturrecherche durchgeführt und eine Meta-Analyse der resultierenden Studien vorgenommen. Dabei wurde unterschieden zwischen einem ausschließlich auf Chemotherapie-basiertem Behandlungsregime und einem Regime aus Induktionschemotherapie gefolgt von konsolidierter Chemoradiotherapie. Mit den Resultaten dieser Meta-Analysen wurden die Zwischen-Resultate der PanCO-Studie verglichen. Die Resultate wurden auf dem European Society of Medical Oncology (ESMO) World Congress on Gastrointestinal Cancer im Jahr 2020 vorgestellt und können dem Poster von Allerdice und Kollegen entnommen werden {Allerdice 2020}. Auf Kernresultate dieses Vergleichs wird im Abschnitt 5.7 eingegangen.

Ältere Studien, die mit dem OncoSil™-System durchgeführt wurden

Studie DB2-201 [NCT00346281]:

Design und Zielsetzung der Studie sowie methodische Aspekte

Es handelt sich um eine unverblindete, einarmige, multizentrische, prospektive, Phase-IIa Sicherheitsstudie mit dem aktiven implantierbaren (radiologischen) Medizinprodukt in Form von ^{32}P -markierten Mikropartikeln BioSilicon™, das Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem Bauchspeicheldrüsenkrebs zusätzlich zur systemischen Standard-

Chemotherapie mit Gemcitabin endoskopisch unter Ultraschallsteuerung per Injektion implantiert wird.

Patientendemographie und Therapiemethoden der Studie

Zwischen September 2006 und Januar 2008 wurden an zwei Studienzentren in England (1 Krankenhaus, 11 Patienten) und Singapur (1 Krankenhaus, 6 Patienten) 17 Patienten gemäß der Intention-to-treat-Population (13 Männer, 4 Frauen; mittleres Lebensalter 64 [Wertebereich von 51 bis 91 Lebensjahre], 10 Patienten mit hellhäutiger Ethnizität) in die Studie rekrutiert. 6 Patienten litten an einem lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom, 11 Patienten hatten ein metastasiertes Pankreaskarzinom.

Das Volumen der Tumore wurde mittels CT bestimmt. Je Patient wurde ein Tumor von 2-6 cm unter endoskopischer Ultraschallsteuerung implantiert.

Die Dosierung der Radiotherapie wurde so gewählt, dass eine Strahlendosis von 100 Gy intratumoral appliziert wurde. Die begleitende Applikation von Gemcitabin erfolgte von Woche 1 bis Woche 23 als wöchentliche intravenöse Infusion für 7 Wochen gefolgt von einer Woche ohne Behandlung und 4-wöchentlichen Zyklen.

Resultate zur Wirksamkeit

- Die Beurteilung des Implantationsverfahrens durch die Untersucher war überwiegend positiv.
- Es wurde kein komplettes Ansprechen festgestellt. Vier Patienten hatten ein partielles Ansprechen. Bei 14 Patienten (82 %) war die Erkrankung kontrolliert oder stabil. Bei zwei Patienten kam es zu einer Krankheitsprogression.
- Die Nullhypothese war eine Ansprechrate des Zieltumors (Target Tumor Response Rate, TTRR) von <5%, die beobachtete TTRR betrug 23,5 % (95 % CI: 6,8 %, 49,9 %), wodurch die Nullhypothese verworfen und die TTRR als statistisch signifikant größer als 5 % bestätigt wurde ($p = 0,008$).
- Zwölf von 17 Patienten zeigten eine Regression des Tumolvolumens in Woche 8.
- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) und progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival, PFS) wurden als sekundäre Ziele berichtet: medianes PFS 121 Tage; medianes OS 309 Tage.
- Sechs Patienten beendeten nicht die gesamte Studie gemäß Protokoll aufgrund einer Krankheitsprogression und drei Patienten starben im Verlauf der Studie.
- Ein Patient zog seine Einwilligung vor Woche 8 zurück, so dass keine CT-Untersuchung nach Studienbeginn durchgeführt wurde.

Resultate zur Sicherheit

- Alle 17 Patienten meldeten insgesamt 243 unerwünschte Ereignisse
- Bei den meisten unerwünschten Ereignissen handelte es sich um gastrointestinale Störungen
- Mittelschwere unerwünschte Ereignisse (entspricht Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen [Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTSAE] Grad 2: 78 Ereignisse bei 15 Patienten
- Schwere unerwünschte Ereignisse (entspricht CTSAE Grad 3): 18 Ereignisse bei sechs Patienten
- Lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse (entspricht CTSAE Grad 4): Ein Ereignis (Lungenembolie) bei einem Patienten
- Tod (entspricht CTSAE Grad 5): Drei Ereignisse bei drei Patienten
- Drei Todesfälle traten auf (Brustwandmetastasen; progressiver Bauchspeicheldrüsenkrebs; Peritonitis): Keiner davon wurde als durch das Implantat verursacht angesehen.

- Gemcitabin-bezogene unerwünschte Ereignisse: Sichere Zuordnung: 64 Ereignisse bei 11 Patienten, wahrscheinliche Zuordnung: 3 Ereignisse bei 2 Patienten, mögliche Zuordnung: 33 Ereignisse bei 9 Patienten
- ³²P-markierte Mikropartikel -bezogene unerwünschte Ereignisse: Sichere Zuordnung: 2 Ereignisse bei 2 Patienten, wahrscheinliche Zuordnung: 1 Ereignis bei 1 Patienten, mögliche Zuordnung: 1 Ereignis bei 1 Patienten
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE): 28 Ereignisse bei 10 Patienten
- Bei 10 Patienten wurde die Strahlung ausschließlich an der Implantationsstelle lokalisiert. Bei sieben Patienten wurde an Tag 1 und/oder Woche 1 eine Anreicherung im Gastrointestinal-Trakt oder Pankreas festgestellt.
- Radioaktiv-markierter Phosphor war vorwiegend in der Bauchspeicheldrüse lokalisiert und wurde überwiegend mit dem Stuhl ausgeschieden. Post-Implantation wurden folgende Höchstwerte an ³²P-Strahlung in Blut-, Urin- und Stuhlproben gemessen:
 - Blut: 0,00002 MBq/ml,
 - Urin: 0,0002 MBq/ml,
 - Stuhl: 1,40 MBq/ml.

Zusammenfassende Schlussfolgerungen

Die endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln (³²P-BioSilicon™) bei Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs, die gleichzeitig eine systemische Standardchemotherapie mit Gemcitabin erhalten, ist leicht zu verabreichen, verträglich und potenziell effektiv.

Registrierung und Publikation der Studie

Die Studie wurde im Studienregister www.clinicaltrials.gov unter [NCT00346281] registriert. Die Studie wurde jedoch nicht publiziert. Die Gründe dafür sind nicht bekannt.

Studie DB2-202

Design und Ziel der Studie sowie methodische Aspekte

Es handelt sich um eine unverblindete, multizentrische, prospektive, Dosis-eskalierende Phase-IIb Sicherheitsstudie des aktiven implantierbaren (radiologischen) Medizinprodukts BioSilicon™ in Form von ³²P-markierten Mikropartikel, das Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablem Bauchspeicheldrüsenkrebs zusätzlich zur intravenösen systemischen Standardchemotherapie mit Gemcitabin verabreicht wurde (Juni 2008 bis August 2009).

Patientendemographie und Therapiemethoden der Studie

Zwischen Juni 2008 und August 2009 wurden sechs Patienten (alle mit hellhäutiger Ethnizität mit mittlerem Alter von 65 Lebensjahren [Wertebereich von 58 bis 79 Lebensjahre]) in zwei Krankenhäusern in England in die Studie rekrutiert. Vier Patienten litten an einem lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom, zwei Patienten hatten ein metastasiertes Pankreaskarzinom. Die endoskopische Injektions-Implantation von BioSilikon™ unter Ultraschallsteuerung in Form von ³²P-markiertem Mikropartikeln wurde mit einer Dosis von 200 oder 400 Gy je Tumor berechnet.

Das Tumolvolumen wurde mittels CT bestimmt. Nur ein Tumor je Patient wurde behandelt. Der größte Durchmesser der behandelten Tumore lag bei 3,7 bis 4,8 cm mit einem Volumen von 12,0 bis 54,5 ml.

Resultate zur Wirksamkeit

- Die Beurteilung des Implantationsverfahrens durch die Prüfärzte war überwiegend positiv
- Drei von sechs Patienten beendeten die Studie wie geplant; drei schlossen die Studie nicht vollständig ab, da die Krankheit fortschritt, dies jedoch nicht der Protokolldefinition für eine Progression entsprach.
- Alle Patienten hatten während der gesamten Studie eine stabile Erkrankung; keine Komplettremission oder partielles Ansprechen.
- Ein Trend zur Schmerzreduktion und Erhaltung des ECOG-(European Organisation for Research and Treatment of Cancer)-Status wurde beobachtet.

Resultate zur Sicherheit

- Alle sechs Patienten berichteten von insgesamt 179 unerwünschten Ereignissen.
- Bei den meisten unerwünschten Ereignissen handelte es sich um gastrointestinale Störungen (Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen).
- Keine lebensbedrohlichen Ereignisse, Todesfälle oder Patienten, die aufgrund von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus der Studie zurückgezogen wurden.
- Keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit dem Implantat.
- Mittelschwere unerwünschte Ereignisse: 49 Ereignisse.
- Schwere unerwünschte Ereignisse: 10 Ereignisse.
- 400-Gy-Implantation: 92 Ereignisse.
- 200-Gy-Implantation: 68 Ereignisse.
- Post-Implantation wurde folgende Höchstwerte an ³²P-Strahlung in Blut-, Urin- und Stuhlproben gemessen:
 - Blut: 200-Gy-Implantation: keine Strahlung gemessen, 400-Gy-Implantation: 0,38 MBq/ml,
 - Urin: 200-Gy-Implantation: 0,20 MBq/ml, 400-Gy-Implantation: 0,92 MBq/ml,
 - Stuhl: 200-Gy-Implantation: 6,48 MBq/ml, 400-Gy-Implantation: 16,81 MBq/ml.

Registrierung und Publikation der Studie

Die Studie wurde weder in einem Register registriert noch wurde die Studie publiziert. Die Gründe dafür sind nicht bekannt.

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.

Der Inhalt der folgenden Abschnitte basiert auf dem Clinical Evaluation Report vom 17. Dezember 2020 {OncoSil 2020b}. Die klinische Bewertung wurde in Übereinstimmung mit den einschlägigen Vorschriften der Richtlinie (EU) 90/385/EEC durchgeführt und basiert in erster Linie auf der klinischen Prüfung des Medizinprodukts in der PanCO-Studie, sowie auf den Studien DB2-201 und DB2-202, welche in Übereinstimmung mit den klinischen Untersuchungs-/Studienstandards ICH-GCP und ISO 14 155 durchgeführt wurden.

Mögliche klinische Risiken

Die folgenden möglichen kritischen klinischen Risiken, die mit der Anwendung des OncoSil™-Systems verbunden sind, wurden auf Basis klinischer Literatur, klinischer Studien und im Rahmen der Risikobewertung identifiziert.

- Unkorrekte Implantation
- Applikation einer unkorrekten Dosis

- Unerwünschte Lokalisierung des Produkts
- Exposition von gesundem Gewebe durch übermäßige Strahlung (Anwender oder Patient)
- Unerwünschte Ereignisse aufgrund des Krankheitszustandes
- Mikrobielle oder chemische Kontamination

74 Studienteilnehmer wurden mit dem OncoSil™-System im Rahmen von vier Studien in dem Studienprogramm zum Pankreaskarzinom behandelt. Die frühen Pilotstudien (DB2-201 und 202) umfassten 23 Studienteilnehmer und bestätigten die Machbarkeit des Implantationsverfahrens sowie die Akzeptabilität des Sicherheitsprofils, wenn das OncoSil™-System in Kombination mit Gemcitabin verwendet wurde. Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) im Zusammenhang mit dem Medizinprodukt oder dem Verfahren waren selten und diejenigen, die auftraten, waren vorhersehbar (z. B. Unterleibsschmerzen). Es wurden keine schwerwiegenden Toxizitäten bei der Verwendung des OncoSil™-Systems berichtet.

Der PanCO-Datensatz zeigt ein insgesamt zufriedenstellendes Sicherheitsprofil, das mit dem der früheren Pilotstudien übereinstimmt. Es gibt keine überzeugenden Hinweise auf signifikante Sicherheitsbedenken oder unerwartete/schwerwiegende Toxizitäten im Zusammenhang mit dem OncoSil™-System. Es gibt keine Hinweise auf ein signifikantes zusätzliches Risiko im Zusammenhang mit Behandlung durch das OncoSil™-System gegenüber der alleinigen Chemotherapie, basierend auf den bekannten Toxizitätsprofilen der gegenwärtig bei Bauchspeicheldrüsenkrebs eingesetzten Therapien. Es gab drei schwere unerwünschte Ereignisse (abdomineller Schmerz und neutropenische Sepsis), die möglicherweise oder wahrscheinlich mit den ³²P-markierten Mikropartikeln oder dem Implantationsverfahren zusammenzuhängen schienen, davon zwei bei ein und demselben Patienten, aber keine Hinweise auf dosislimitierende Toxizitäten an kritischen Organen (die eine standardmäßige externe Strahlentherapie einschränken können) oder lokale Organverletzungen.

Das schwerwiegendste möglicherweise oder wahrscheinlich behandlungs- oder prüfproduktbedingte schwere unerwünschte Ereignis, das im Rahmen des Studienprogramms berichtet wurde (venöse Intravasation mit anschließender pulmonaler Aufnahme von ³²P), war auf eine falsche Verabreichung des OncoSil™-Systems bei Vorliegen von Varizen zurückzuführen.

In Anbetracht des immunsupprimierten Zustands der Patienten durch die gleichzeitige Chemotherapie wurde während der Durchführung der aktuellen Studie als Vorsichtsmaßnahme eine vom Sponsor initiierte Änderung des Verfahrenshandbuchs eingeführt, die eine perioperative Antibiotikaabdeckung bei Implantationen des OncoSil™-Systems empfiehlt (die Wahl der Antibiotikaregimes liegt im Ermessen des Arztes).

Die Annehmbarkeit des aktuellen Sicherheitsprofils sowie die Zustimmung zu den Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf die oben genannten spezifischen Sicherheitsfragen wurden vom unabhängigen Sicherheitsüberprüfungskomitee (SRC) bestätigt. Das SRC hat sich seit Beginn der PanCO Studie siebenmal getroffen, um die erhobenen Sicherheitsdaten zu prüfen.

- Sehr wenige TEAEs/TEAEs vom Grad ≥ 3 wurden dem OncoSil™-System oder der Implantation (8 Ereignisse bei 7,1% der Studienteilnehmer) im Vergleich zur Chemotherapie (67 Ereignisse bei 66,7% der Studienteilnehmer) zugeordnet.
- Es gab lediglich drei möglicherweise oder wahrscheinlich mit den ³²P-markierten Mikropartikeln oder dem Implantationsverfahren zusammenhängende schwere unerwünschte Ereignisse, davon zwei bei ein und demselben Patienten, jedoch keine Evidenz für Dosis-limitierende Toxizitäten an kritischen Organen oder lokale Organverletzungen.
- Keine Hinweise auf Strahlungstoxizitäten

- Keine weiteren Sicherheitsbedenken festgestellt

In Bezug auf die am Anfang dieses Abschnitts aufgeführten identifizierten Gefahren wurden diese in den Risikomanagement-Dokumenten von OncoSil Medical identifiziert und durch das Schulungsprogramm von OncoSil Medical sowie durch die Kennzeichnung adressiert.

Potenzieller klinischer Nutzen

Die Ergebnisse der PanCO-Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten (für Wirksamkeitsendpunkte) und 31 Monaten (für Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte) unterstreichen die Vorteile durch die Behandlung mit dem OncoSil™-System plus systemischer Chemotherapie bei Patienten mit nicht-resektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom.

Die PanCO-Studie erreichte und übertraf die Hypothese des primären Endpunktes lokale Krankheitskontrolle nach 16 Wochen und zeigte eine effektive lokale Krankheitskontrolle (82,0% in der Intention-to-Treat Kohorte, $p=0,0001$; 90,5% in der per-Protokoll Population, $p<0,0001$).

Am klinisch relevantesten ist, dass die PanCO-Studie über ein verlängertes Gesamtüberleben nach Behandlung mit dem OncoSil™-System plus Chemotherapie berichtet, mit einem medianen Gesamtüberleben von 15,5 Monaten in der per-Protokoll Population und 15,2 Monaten in der Intention-to-Treat Kohorte. Diese repräsentieren eine statistisch signifikante ($p<0,001$) und klinisch relevante 20-22%ige Reduktion des Sterberisikos im Vergleich zur «State-of-the-Art» Chemotherapie allein und Induktions-Chemotherapie gefolgt von Konsolidierungs-Chemoradio-Therapien in einem naiven indirekten Vergleich von Studien mit Behandlungsalternativen.

Diese Gesamtüberlebensdaten wurden durch ein progressions-freies Überleben bestätigt, das sowohl in der Intention-to-Treat als auch in der per-Protokoll Population 9,3 Monate betrug. Die progressionsfreie Überlebens-Ergebnisse bei PanCO wurden auch im naiven indirekten Vergleich bestätigt, dass sie signifikant höher waren als in den «state-of-the-art» CT-Studien und den ICT + CCRT-Studien ($p<0,001$).

Fast jeder vierte Teilnehmer der PanCO-Studie (23,8%), welche mit dem OncoSil™-System behandelt worden waren, konnte anschließend operiert werden, was zu einer tiefen Verbesserung der Prognose der Patienten führte, und 80% dieser Eingriffe erreichten einen R0-Randstatus. Die PanCO-Resektionsrate war im naiven indirekten Vergleich signifikant höher als die Raten in den reinen CT- und ICT + CCRT-Studien.

Die Ergebnisse zur Krankheitskontrolle (Disease Control Rate; DCR) und zur objektiven Ansprechrate (Objective Response Rate; ORR) in der PanCO-Studie 90,0% bzw. 28,0% in der Intention-to-Treat Gruppe; 100% und 31,0% in der Per-Protokoll Population - unterstreichen das Ansprechen nach der Gabe des OncoSil™-Systems.

Es gab Hinweise auf der Grundlage von CT-gestützter Bildgebung auf eine Rückbildung vor chirurgischer Resektion des Pankreastumors, in welchen die ^{32}P -markierten Mikropartikel-Implantate endoskopisch-intratumoral unter Ultraschall-Steuerung injiziert worden waren, mit statistisch signifikanter und erheblicher volumetrischer Reduktion (durchschnittliche Reduktion bis Woche 16 in der ITT-Population = 44,0%, maximale Reduktion 89,9%; $p<0,0001$, in der PP-Population = 49,1%, maximale Reduktion 89,9%; $p<0,0001$).

Es gab auch Hinweise auf ein signifikantes Ansprechen des Stoffwechsels bei FDG-PET-Scans bei implantierten Studienteilnehmern von Studienbeginn bis Woche 12 ($p=0,0012$ für die Abnahme der Total Lesion Glycolysis (TLG); $p=0,0002$ für maximale Abnahme des standardized uptake value (SUV)-Werts), wobei vier Probanden ein vollständiges Ansprechen des Stoffwechsels zeigten.

Nachweis einer signifikanten Reduktion des Tumormarkers CA 19-9 bei implantierten Studienteilnehmern vom Ausgangswert bis zur 16. Woche ($p=0,0082$), wobei 36 % der der PP-Population eine Reduktion von CA 19-9 auf Normalniveau aufwiesen.

Diese ermutigenden Ergebnisse wurden trotz relativ niedriger Chemotherapie-Intensität (Dosisverzögerungen um 1 Woche, Dosisreduzierungen und/oder Abbruch der Chemotherapie) sowohl bei den Studienteilnehmern vor Verabreichung des OncoSil™-Systems als auch bei den Studienteilnehmern, die das OncoSil™-System nicht erhalten hatten, erreicht.

Risiko – Nutzen Schlussfolgerung

Das OncoSil™-System hat ein akzeptables Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil und es ist davon auszugehen, dass der signifikante klinische Nutzen dieser Behandlung bei geeigneten Patienten mit nicht-resezierbarem lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom die identifizierten Risiken bei Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom überwiegt. Die Evidenz hierfür ist:

- Die klinischen Daten aus Studien einschließlich der PanCO Studie belegen die Sicherheits- und Verträglichkeits- sowie Nutzenpotentialerwartungen bzgl. des OncoSil™-Systems. Es gibt Hinweise auf ein verlängertes Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) mit lokaler Krankheitskontrolle und eine ermutigende Rate an Tumor-Schrumpfung (Downstaging) zur chirurgischen Resektion mit kurativer Absicht in einer Kohorte von Studienteilnehmern mit inoperablem lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom und einer ansonsten sehr schlechten Prognose. Es gibt auch Hinweise darauf, wonach das OncoSil™-System ein akzeptables Sicherheitsprofil mit begrenzten zusätzlichen Risiken in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie sowie eine zufriedenstellende Verträglichkeit aufweist.
- Jegliche zusätzlichen Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung des OncoSil™-Systems (im Vergleich zu denen, die bei alleiniger Chemotherapie zu erwarten sind) sind begrenzt und akzeptabel angesichts einer Population mit wenigen Behandlungsoptionen und einer sehr schlechten Prognose.
- Die im Rahmen des klinischen OncoSil™-Programms gewonnenen Sicherheitsdaten entsprechen im Großen und Ganzen denen des Therapiestandards für die Behandlung von lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom. Ein naiver indirekter Behandlungsvergleich zeigt jedoch, dass die Leistung und Wirksamkeit des OncoSil™-Systems statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom im Vergleich zu den Ergebnissen von Phase-2- und Phase-3-Studien mit "State-of-the-Art"-CT-only- und ICT + CCRT-Schemata bietet.
- Die mit der Verwendung des Medizinprodukts verbundenen klinischen Risiken werden angesichts des klinischen Nutzens bei Anwendung des OncoSil™-Systems bei Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom als mehr als akzeptabel erachtet.

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.

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. Poster presented at European Society Medical Oncology (ESMO) World Congress on Gastrointestinal Cancer (WCGIC), 1-4 July 2020. {Allerdice 2020}

Bhutani, M. S., Klapman, J. B., Tuli, R., El-Haddad, G., Hoffe, S., Wonh, F. C. L. . . . Herman J. M. (2019). OncoPaC-1: An Open-label, Single-Arm Pilot Study of Phosphorus-32 Microparticles Brachytherapy in Combination with Gemcitabine +/- Nab-Paclitaxel in Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer. Abstract presented at American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Annual Meeting, 15-18 September 2019. {Bhutani 2019}

Bhutani, M. S., Klapman, J. B., Tuli, R., El-Haddad, G., Hoffe, S., Wonh, F. C. L. . . . Herman J. M. (2020) An open-label, single-arm pilot study of EUS-guided brachytherapy with phosphorus-32 microparticles in combination with gemcitabine +/- nab-paclitaxel in unresectable locally advanced pancreatic cancer (OncoPaC-1): Technical details and study protocol. *Endosc Ultrasound* 2020. 9; 1: 24-30. {Bhutani 2020}

British Standards Institution (BSI). (2020). EC Certificate - Full Quality Assurance. CE 718878. {BSI 2020a}

British Standards Institution (BSI). (2020). EC Design - Examination Certificate. CE 718879. {BSI 2020a}

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}

Direktionsbereich Verbraucherschutz, Bundesamt für Gesundheit (BAG), Eidgenössisches Department des Inneren (EDI). (2020) Bewilligung für den Umgang mit ionisierender Strahlung. {Schweiz 2020}

Ducieux, 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. {Ducieux 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.

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}

Health Sciences Authority, Government of Singapore. Certificate of OncoSil™-System Registration in Singapore. (2020). {Singapur 2020a}

Health Sciences Authority, Government of Singapore. Extension of Certificate of OncoSil™-System Registration in Singapore. (2020). {Singapur 2020b}

Jin, Z., Du, Y., Li, Z., Jiang, Y., Chen, J., Liu, Y. (2008) Endoscopic ultrasonography-guided interstitial implantation of iodine 125-seeds combined with chemotherapy in the treatment of unresectable pancreatic carcinoma: a prospective pilot study. *Endoscopy* 2008; 40: 314-320. {Jin 2008}

Medical Device Authority Malaysia. (2020). Certificate of OncoSil™-System Registration in Malaysia. {Malaysia 2020}

Medical Device Department, Medical Technology Information Division, Ministry of Health, State of Israel. (2020). Certificate of OncoSil™-System Registration in Israel. {Israel 2020}

Medical Device Department, Medical Technology Information Division, Ministry of Health, State of Israel. (2021). Extension of Certification of OncoSil™-System Registration in Israel. {Israel 2021}

Medical Device Division, Department of Health, Government of the Hong Kong Special Administrative Region (2021). Certificate of Listing the OncoSil™-System in Hong Kong. {Hongkong 2021}

Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency. (2021). Certificate of OncoSil™-System Registration in the United Kingdom. {Grossbritannien 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 intra-tumoural 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 intra-tumoural 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}

New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority. (2021). Certificate of OncoSil™-System Registration in New Zealand. {Neuseeland 2021}

Oettle, H., Bauernhofer, T., Borner, M., Faber, G., Fietkau, R., Heinemann, V., . . . Wörmann, B. (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. OncoSil™-System Gebrauchsanweisung (Instructions for Use). Deutschsprachiger Teil 17-26 (pdf 19-14). {OncoSil 2020a}

OncoSil. Clinical evaluation report. 2020. {OncoSil 2020b}

OncoSil. Periodic Safety Update Report (PSUR) #21-002 for OncoSil™ System. 1st October 2020 - 31st March 2021. {OncoSil 2021}

OncoSil. Periodic Safety Update Report (PSUR) #20-001 for OncoSil™ System. 1st April 2020 - 30th September 2020. {OncoSil 2020c}

pSiMedica. DB2-201 Clinical study report. 2008. {pSiMedica 2008}

pSiMedica. DB2-202 Clinical study report. 2010. {pSiMedica 2010}

Ross, P. J., Meenan, J., O'Doherty, M., Palmer, D., Heatley, S., Calara, J., Chow, P. (2008). Novel delivery via endoscopic ultrasound of a 32P brachytherapy device in addition to gemcitabine (G) in advanced pancreatic cancer. Poster presented at American Society of Clinical Oncology (ASCO) Gastrointestinal Cancers Symposium, 25-27 January 2008. {Ross 2008}

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., Hendlisch, A., Ajithkumar, T., Iwuji, C., Harris, M., Croagh, D., . . . Wasan, HS. (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. *Ann Oncol* 31, S232. {Ross 2020}

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 preparation. {Ross 2021a}

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 preparation (supplemental information). {Ross 2021b}

Turkish Medicine and Medical Devices Authority (TİTCK). (2020). Certificate of OncoSil™-System Registration in Turkey. {Türkei 2020}

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 des Unterzeichners	Unterschrift
5. Oktober 2021	Olaf Michaelsen	

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
Universitätsklinikum Köln
1.2 Anschrift
Kerpener Str. 62, 50937 Köln

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.

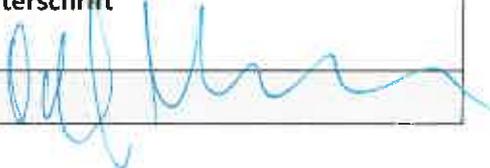
Datum	Name der Unterzeichnerin / des Unterzeichners	Unterschrift*
19. Oktober 2021	Damian Grüttner, Kaufm. Direktor	

* 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.

7. Unterschrift

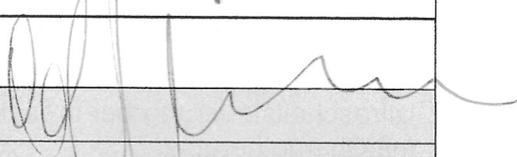
Hiermit erklärt der unter Nummer 1 genannte Medizinproduktehersteller,

- 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
4. Oktober 2021	Olaf Michaelsen	

3.	Angaben zum Hersteller und zum Medizinprodukt
3.1	Name des Herstellers
	OncoSil Medical Ltd.
3.2	Anschrift
	OncoSil Medical Europe GmbH (europäische Vertriebsorganisation): Pariser Platz 6a, 10117 Berlin
3.3	Name des Medizinprodukts
	OncoSil™-System

4.	Ansprechpartnerin / Ansprechpartner
4.1	Name
	Olaf Michaelsen
4.2	Anschrift
	Pariser Platz 6a, 10117 Berlin
4.3	E-Mail
	olaf.michaelsen@oncosil.com
4.4	Telefon- und Telefaxnummer
	Telefon: 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	Unterschrift
1. Oktober 2021	Olaf Michaelsen	
<p>Eine umfassende 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.