zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Funktion des Einschätzenden**

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

|  |
| --- |
|  |

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

| **Überlegungen des G-BA** | **Fragen des G-BA** | **Einschätzung** |
| --- | --- | --- |
| **Population** |
| In die Erprobungsstudie einzuschließen sind* Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreastumor,
* deren Tumor irresektabel ist und
* die eine leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie erhalten.
 | Ist dies die aus Ihrer Sicht die treffende Beschreibung der Studienpopulation? Wenn nicht, wie sollte die Studienpopulation definiert werden? | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Die Evaluation der Irresektabilität des Tumors soll gemäß Leitlinienempfehlungen neben der anatomischen Definition auch tumorbiologische Faktoren sowie konditionale Voraussetzungen (beispielsweise erhoben über den ECOG Performance Status der Patientinnen und Patienten) berücksichtigen.  | Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Evaluation der Irresektabilität überein? Falls nein, wie sollte aus Ihrer Sicht die Irresektabilität des Tumors evaluiert werden? Welche tumorbiologischen Faktoren sollten berücksichtigt werden? Welches validierte Erhebungsinstrument ist aus Ihrer Sicht geeignet, konditionale Voraussetzungen zur Bestimmung der Tumorresektabilität zu erfassen? | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Von der Erprobungsstudie auszuschließen sind Patientinnen und Patienten mit primär resektablen, mit grenzwertig resektablen oder bereits metastasierten Pankreastumoren sowie Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine (externe) Radiotherapie erhalten.  | Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zu den genannten Ausschlusskriterien überein? Gibt es andere bzw. weitere Ausschlusskriterien, die berücksichtigt werden sollten?  | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| **Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)** |
| Intervention ist die einmalige, endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von 32P- markierten Mikropartikeln zusätzlich zur leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie.  | Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren? Sind Ihnen weitere radioaktiv markierte Mikropartikel mit vergleichbarem Wirkprinzip bekannt, die im Rahmen der Intervention zur Anwendung kommen können? Falls ja, belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur. | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Die Vergleichsintervention ist die alleinige leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie ggf. gefolgt von einer (Chemo)-Radiotherapie. | Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren?  | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Im Interventions- und Vergleichsinterventionsarm ist eine leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis anzuwenden.  | Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie überein? Welche Erstlinien-(Kombinations)-Chemotherapie(n) könnte(n) aus Ihrer Sicht im Interventions- und im Vergleichsinterventionsarm zur Anwendung kommen? Welche Leitlinienempfehlungen gibt es hierfür und wie sieht derzeit die Versorgungspraxis aus? Bitte beachten Sie hierzu auch die ergänzenden Fragen weiter unten. | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Es ist abgesehen von der konkreten Intervention auf eine Vergleichbarkeit der Studienarme zu achten. Dies betrifft insbesondere die in den Studienarmen zur Anwendung kommenden Chemotherapien sowohl in der neoadjuvanten Phase bis zur Evaluation der Resektablität bzw. bis zur Resektion, als auch in der späteren adjuvanten bzw. palliativen Phase.  | Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichbarkeit beider Studienarme überein? Wie kann aus Ihrer Sicht eine Vergleichbarkeit der Studienarme im Allgemeinen und insbesondere in Bezug auf die zur Anwendung kommenden Chemotherapie- bzw. auch Chemo-Radiotherapieregime in der Erprobungsstudie gewährleistet werden?  | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| **Endpunkte** |
| Der primäre Endpunkt ist das Therapieversagen als kombinierter Endpunkt aus den Teilkomponenten:* Nichterreichen einer R0-Resektion oder
* Auftreten eines Rezidivs nach zuvor erreichter R0-Resektion oder
* Tod.

Sämtliche Teilkomponenten des kombinierten Endpunkts sind auch jeweils separat zu berichten. | Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu dem kombinierten primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt?  | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Als sekundäre Endpunkte sind neben den Teilkomponenten des primären Endpunktes (unter anderem) zu erheben:* Morbidität (z.B. Schmerzen),
* gesundheitsbezogene Lebensqualität (zu erfassen mittels eines krankheitsspezifischen validierten Instruments),
* Krankenhausverweildauer
* (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse
 | Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente. | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| **Studientyp und Beobachtungszeitraum**  |
| Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen. | Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden? | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Die Randomisierung kann stratifiziert erfolgen. | Halten Sie die Durchführung einer Stratifizierung für sinnvoll? Wenn ja, wie sollte eine Stratifizierung erfolgen bzw. nach welchem Merkmal (z. B. eingesetztes Erstlinien-Chemotherapieregime)? | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Die Endpunkterhebenden sind zu verblinden. Darüber hinaus ist zu prüfen, ob auch die Evaluation der Resektabilität verblindet erfolgen kann. | Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgaben? | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Im Hinblick auf ein Therapieversagen wäre es erstrebenswert, dass dieses zu einem möglichst späten Zeitpunkt eintritt. Daher ist eine Analyse der Zeit bis zum Therapieversagen einer Auswertung zu einem festgelegten Zeitpunkt vorzuziehen. | Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. der vorgeschlagenen Analyse des primären Endpunkts? | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Die patientenindividuelle Nachbeobachtungszeit soll mindestens 24 Monate betragen.  | Eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 24 Monaten nach der Intervention wird als angemessen angesehen, um die Dauerhaftigkeit der Veränderungen – auch mit Blick auf ein mögliches spätes Therapieversagen – abschätzen zu können.Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe? |  |

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

| **Ergänzende Fragen** |
| --- |
| Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage? | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen? | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten? | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie) | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Dem G-BA liegt die Information vor, dass derzeit allein die Gemcitabin-Monotherapie für die Anwendung bei der gegenständlichen Population zugelassen ist. Inwiefern stellt aus Ihrer Sicht die Injektions-Implantation von radioaktiv-markierten Mikropartikeln zusätzlich zu einer Gemcitabin-Monotherapie im Vergleich zur alleinigen Gemcitabin-Monotherapie eine versorgungsrelevante Fragestellung dar? | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Sehen Sie mögliche Schwierigkeiten in der Machbarkeit der Erprobungsstudie aufgrund abweichender Leitlinienempfehlungen zur Erstlinien-Chemotherapie? Haben Sie Kenntnisse darüber, bei welchen derzeit off-Label eingesetzten Wirkstoffen Erweiterungen der Zulassung auf die gegenständliche Zielpopulation in naher Zukunft erwartbar sind? | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung. | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt? | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten. | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |

| **Überlegungen des G-BA zur näherungsweisen Fallzahlschätzung** | **Wie lautet Ihre Einschätzung?** |
| --- | --- |
| Vorgeschlagen wird eine Analyse der Zeit bis zum Therapieversagen. Für die Vergleichsgruppe mit einer alleinigen leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie kann eine Rate von 88% für ein Therapieversagen innerhalb von 12 Monaten angenommen werden. Da es sich bei der Intervention um eine zusätzliche Maßnahme zur leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie handelt, sollte sich die Überlegenheit der gegenständlichen Methode in einer hohen Effektstärke zeigen. Dementsprechend ergibt sich bei Annahme einer Reduktion der Rate des Therapieversagen auf 75% in der Interventionsgruppe und bei einer Rate von 88% in der Kontrollgruppe sowie unter weiterer Annahme allgemeiner statistischer Größen (Signifikanzniveau 5 %; Power 90 %) als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie (etwa 250 Patientinnen und Patienten). | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |

| **Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)** | **Wie lautet Ihre Einschätzung?** |
| --- | --- |
| Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier: 250 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 7000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,75 Millionen € berechnen. | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |