

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
das Bewertungsergebnis nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V:  
Endoskopische Injektions-Implantation von 32P-markierten  
Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen  
Pankreastumoren

Vom 18. März 2022

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Gegenstand und Anlass der Bewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode .....</b>	<b>3</b>
2.2.1	Wirkprinzip .....	3
2.2.2	Anwendungsgebiet.....	4
<b>2.3</b>	<b>Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V .....</b>	<b>4</b>
<b>2.4</b>	<b>Prüfung der Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V .</b>	<b>4</b>
2.4.1	Erstmaligkeit der Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes .....	5
2.4.2	Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse.....	5
2.4.3	Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept .....	6
2.4.4	Leistungsanspruch der gesetzlich Krankenversicherten bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V .....	12
<b>2.5</b>	<b>Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V .....</b>	<b>13</b>
2.5.1	Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen .....	13
2.5.2	Bewertungsergebnis des G-BA .....	14
<b>3.</b>	<b>Informationsergänzungsverfahren .....</b>	<b>19</b>
<b>4.</b>	<b>Meldung weiterer betroffener Hersteller .....</b>	<b>19</b>
<b>5.</b>	<b>Verfahrensablauf.....</b>	<b>20</b>
<b>6.</b>	<b>Fazit.....</b>	<b>20</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Wird hinsichtlich einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinproduktes mit hoher Risikoklasse beruht, erstmalig eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage) gestellt, hat das anfragende Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V im Einvernehmen mit dem Hersteller des Medizinprodukts dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zugleich Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu dieser Methode sowie zu der Anwendung des Medizinprodukts, insbesondere Daten zum klinischen Nutzen und vollständige Daten zu durchgeführten klinischen Studien mit dem Medizinprodukt zu übermitteln.

Werden dem G-BA die nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V erforderlichen Informationen von einem Krankenhaus übermittelt, prüft er nach Maßgabe der Regelungen seiner Verfahrensordnung (VerfO), ob eine Bewertung dieser Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchzuführen ist. Näheres zu dem Verfahren und den Voraussetzungen einer Prüfung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V ist im 2. Kapitel § 33 Absatz 2 VerfO geregelt.

Liegen die Voraussetzungen für die Durchführung einer Bewertung vor, nimmt der G-BA gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V auf der Grundlage der übermittelten Informationen eine Bewertung vor, ob

1. der Nutzen der Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als hinreichend belegt anzusehen ist,
2. die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als belegt anzusehen ist oder
3. weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als belegt anzusehen ist.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

### **2.1 Gegenstand und Anlass der Bewertung**

Mit Einreichung von Unterlagen nach Anlage V des 2. Kapitels der VerfO hat ein Krankenhaus dem G-BA Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie zu der Anwendung eines Medizinproduktes gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelt. Gegenstand der Informationsübermittlung ist ausweislich der NUB-Anfrage des Krankenhauses die „Endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln unter Ultraschallsteuerung bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren kombiniert mit Chemotherapie“. Der Hersteller des bei dieser Methode zum Einsatz kommenden Medizinproduktesystems, das in dem übermittelnden Krankenhaus zur Anwendung kommt, hat das Einvernehmen mit der Übermittlung der Informationen erklärt.

Auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen konkretisiert der G-BA die Methode, auf die sich dieser Beschluss bezieht, wie folgt: Endoskopische Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren.

## **2.2 Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode**

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 3 Verfo ist ein theoretisch-wissenschaftliches Konzept einer Methode die Beschreibung einer systematischen Anwendung bestimmter auf eine Patientin oder einen Patienten einwirkender Prozessschritte (Wirkprinzip), die das Erreichen eines diagnostischen oder therapeutischen Ziels in einer spezifischen Indikation (Anwendungsgebiet) wissenschaftlich nachvollziehbar erklären kann. Nachfolgend werden Wirkprinzip (2.2.1) und Anwendungsgebiet (2.2.2) der Methode beschrieben, auf die sich dieser Beschluss bezieht.

### **2.2.1 Wirkprinzip**

Bei der gegenständlichen Methode handelt es sich nach Angaben des informationsübermittelnden Krankenhauses um eine endoskopische, intratumorale Injektions-Implantation von <sup>32</sup>Phosphor (<sup>32</sup>P)-markierten Mikropartikeln zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren. Die Intervention werde ergänzend zur Standard-Erstlinien-Chemotherapie angewandt. Behandlungsziel sei eine Verkleinerung des Tumors, um eine chirurgische Resektabilität des Tumors zu erreichen. Als weitere Ziele der Behandlung werden lokale Tumorkontrolle, Schmerzkontrolle und eine weniger ausgeprägte Verschlechterung der Lebensqualität genannt. Nach den Angaben des Krankenhauses beruht das Wirkprinzip darauf, dass über einen minimal-invasiven endoskopischen Eingriff auf transgastralem oder transduodenalem Weg die Injektions-Implantation der <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikel erfolgt. Bei den Mikropartikeln handle es sich um ein dauerhaftes Implantat. Die von den <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln ausgesendete energiereiche, ionisierende Strahlung bewirke eine Schädigung der Erbsubstanz im Zellkern der Tumorzellen und unterbinde die Zellteilung. Die maximale Reichweite der von den <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln abgegebenen Strahlung im Gewebe betrage 8,2 mm, die durchschnittliche Reichweite 2,76 mm, wodurch das Risiko der Schädigung von umliegendem Gewebe reduziert werde.

Ausweislich der mitgelieferten Gebrauchsanweisung ist für die technische Anwendung der Methode ein Medizinproduktesystem notwendig, das zum einen aus Mikropartikeln besteht, die mit dem Radioisotop <sup>32</sup>P markiert sind, einem reinen Betastrahler mit einer Halbwertszeit von 14,27 Tagen. Zum anderen enthält das Medizinproduktesystem ein Verdünnungsmittel, das aus inaktiven Hilfsstoffen von Arzneimittelqualität besteht und als Träger für die Injektions-Implantation der Mikropartikel fungiert.

Die Prozessschritte werden in den eingereichten Unterlagen wie folgt beschrieben:

Zur Vorbereitung des Eingriffs werde zunächst das Pankreastumorvolumen mittels eines Computertomographie-Scans ermittelt und anhand dessen das zu injizierende Volumen des Radiotherapeutikums berechnet. Eine Suspension der <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikel mit einer definierten Menge an Radioaktivität werde mittels der Trägerlösung in zwei Verdünnungsschritten hergestellt.

Der endoskopische Eingriff erfolge minimal-invasiv unter Ultraschallkontrolle und könne unter lokaler Anästhesie des Rachenraums ergänzt durch Sedierung der Patientin oder des Patienten durchgeführt werden. Im Rahmen des endoskopischen Eingriffs werde die Zielläsion im Pankreas endosonographisch dargestellt. Mit einer FNA-Nadel der Größe 22G werde der Pankreastumor unter Ultraschallkontrolle entweder transgastral oder transduodenal punktiert. Anschließend werde die Suspension der <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikel über die Punktionsnadel ins Tumorgewebe appliziert. Nach dem Eingriff würden die Punktionsnadel und das Echoendoskop entfernt. Die Durchführung einer Bremsstrahlungs-SPECT-CT-

Bildgebung im Anschluss an die Implantation und vor Entlassung der Patientin oder des Patienten werde empfohlen, um die korrekte Lokalisierung der Radioaktivität zu bestätigen.

### **2.2.2 Anwendungsgebiet**

Die gegenständliche Behandlung mittels endoskopischer Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln soll nach Angaben des Krankenhauses bei Patientinnen und Patienten mit irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren mit einem Durchmesser von unter 7 cm bzw. einem Volumen von unter 110 cm<sup>3</sup> zur Anwendung kommen. Die Behandlung werde ergänzend zur Standard-Erstlinien-Chemotherapie innerhalb von vier Wochen nach Beginn der Chemotherapie angewandt. Gemäß Gebrauchsanweisung ist der Einsatz des gegenständlichen Medizinproduktesystems für Patientinnen und Patienten mit irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren in Kombination mit einer Chemotherapie auf Gemcitabinasis indiziert.

Voraussetzungen für die Anwendung der Methode sind laut Informationsübermittlung eine ausreichende radiologische Voruntersuchung der Tumorerkrankung anhand einer computertomographischen Bildgebung von Pankreas, Abdomen, Becken und Thorax zum Ausschluss von Fernmetastasen sowie zur Feststellung des Tumorstadiums und -volumens. Außerdem soll der Tumor unter endosonographischem Ultraschall abbildbar und technisch zugänglich sein.

### **2.3 Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V**

Eine Feststellung dazu, ob für eine Methode eine Bewertung nach § 137h SGB V durchzuführen ist, trifft der G-BA nach Maßgabe der Regelungen des 2. Kapitel §§ 36, 33 Absatz 2 VerfO in Form eines Beschlusses. Hierfür prüft der G-BA, ob für die gegenständliche Methode zutrifft, dass kumulativ folgende Voraussetzungen vorliegen:

- a) Zu der gegenständlichen Methode wurde eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage) gestellt, welche erstmalig im Sinne von 2. Kapitel § 32 Absatz 1 VerfO ist.
- b) Ihre technische Anwendung beruht maßgeblich auf einem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 VerfO.
- c) Sie weist ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept gemäß 2. Kapitel § 31 VerfO auf.
- d) Sie wäre bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V vom Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten umfasst.

Stellt der G-BA fest, dass es an einer dieser Voraussetzungen fehlt und die gegenständliche Methode damit nicht dem Bewertungsverfahren gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V unterfällt, ist eine Überprüfung der weiteren Voraussetzungen nicht erforderlich.

### **2.4 Prüfung der Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V**

Im Ergebnis der Prüfung kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die im Kapitel 2.3 genannten Voraussetzungen für eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V für die gegenständliche Methode erfüllt sind. Daher führt der G-BA eine Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durch.

#### **2.4.1 Erstmaligkeit der Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes**

Der G-BA geht gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 1 und § 34 Absatz 5 Sätze 2 bis 4 VerfO davon aus, dass das Krankenhaus zu der gegenständlichen Methode eine NUB-Anfrage gestellt hat, welche erstmalig ist.

Gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 1 VerfO gilt eine NUB-Anfrage als erstmalig, welche eine Methode betrifft,

- die bis zum 31. Dezember 2015 in keiner Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes geführt wurde und
- die noch nicht nach § 137h SGB V geprüft wurde oder wird.

Mit der Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur gegenständlichen Methode hat das Krankenhaus dem G-BA bestätigt, zu dieser Methode zugleich eine NUB-Anfrage gestellt zu haben. Dem G-BA liegen keine Anhaltspunkte vor, wonach die Methode bis zum 31. Dezember 2015 in einer NUB-Anfrage aufgeführt war. Zudem wurde und wird die gegenständliche Methode noch nicht nach § 137h SGB V geprüft.

#### **2.4.2 Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse**

Die technische Anwendung der Methode „Endoskopische Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren“ beruht maßgeblich auf einem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 VerfO.

##### **2.4.2.1 Maßgebliches Medizinprodukt**

Die gegenständliche Methode beruht maßgeblich auf dem Einsatz des in Kapitel 2.2.1 beschriebenen Medizinproduktesystems.

Gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 2 VerfO beruht die technische Anwendung einer Methode maßgeblich auf einem Medizinprodukt, wenn ohne dessen Einbeziehung die Methode bei der jeweiligen Indikation ihr, sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes, theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren würde.

Dies trifft auf die <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikel zu. Wie bei der Beschreibung des Wirkprinzips der gegenständlichen Methode dargelegt, ist die Einbeziehung dieser spezifischen Medizinprodukte zwingend erforderlich, um die die Methode in ihrem Kern ausmachenden Prozessschritte der Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln mit definierter Konzentration an Radioaktivität, welche die gegenständliche Methode von anderen Vorgehensweisen abgrenzen, durchführen zu können. Somit wäre ohne Einbeziehung dieses spezifischen Medizinproduktesystems die technische Anwendung der Methode nicht nur nicht möglich, sondern sie würde auch ihr unter 2.2.1 beschriebenes theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren.

##### **2.4.2.2 Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse**

Bei dem in Kapitel 2.2.1 beschriebenen Medizinproduktesystem handelt es sich um ein Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 VerfO.

Gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 1 VerfO sind Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V solche, die der Klasse IIb oder III nach Artikel 51 in Verbindung mit Anhang VIII der Verordnung (EU) 2017/745 zuzuordnen sind und deren Anwendung einen besonders invasiven Charakter aufweist.

Aktive implantierbare Medizinprodukte im Sinne von Artikel 2 Nummer 4 und 5 der Verordnung (EU) 2017/745 sind gemäß Artikel 51 in Verbindung mit Anhang VIII der Verordnung (EU) 2017/745 (s. dort Kapitel III Regel 8 Spiegelstrich 6) der Klasse III zuzuordnen. Ihre Anwendung weist zudem gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 2 Satz 1 VerFO einen besonders invasiven Charakter auf.

Diese Voraussetzungen liegen hier vor, da es sich um ein aktives implantierbares Medizinprodukt handelt. Dies folgt allerdings nicht unmittelbar aus der Einordnung der in der Trägerlösung suspendierten <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikel als aktive implantierbare Medizinprodukte nach den eingereichten CE-Zertifikaten. Diese sind zwar übergangsrechtlich weiterhin gültig, basieren jedoch noch auf der alten Rechtslage, so dass auch die Klassifizierung noch eine gemäß Anhang IX der Richtlinie 90/385/EWG darstellt. Da die Vorgaben der Verfahrensordnung entsprechend den Vorgaben des Gesetzes jedoch an die Klassifizierung nach Artikel 51 in Verbindung mit Anhang VIII der Verordnung (EU) 2017/745 anknüpfen, ist die Klassifizierung anhand dieses Maßstabs zu prüfen.

Gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 2a VerFO bezeichnet „aktives Produkt“ ein Produkt, dessen Betrieb von einer Energiequelle mit Ausnahme der für diesen Zweck durch den menschlichen Körper oder durch die Schwerkraft erzeugten Energie abhängig ist und das mittels Änderung der Dichte oder Umwandlung dieser Energie wirkt. Ein Produkt, das zur Übertragung von Energie, Stoffen oder anderen Elementen zwischen einem aktiven Produkt und der Patientin oder dem Patienten eingesetzt wird, ohne dass dabei eine wesentliche Veränderung von Energie, Stoffen oder Parametern eintritt, gilt nicht als aktives Produkt. Software gilt ebenfalls als aktives Produkt. „Implantierbares Produkt“ bezeichnet gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 2a VerFO ein Produkt, auch wenn es vollständig oder teilweise resorbiert werden soll, das dazu bestimmt ist, durch einen klinischen Eingriff ganz in den menschlichen Körper eingeführt zu werden oder eine Epitheloberfläche oder die Oberfläche des Auges zu ersetzen und nach dem Eingriff dort zu verbleiben. Als implantierbares Produkt gilt auch jedes Produkt, das dazu bestimmt ist, durch einen klinischen Eingriff teilweise in den menschlichen Körper eingeführt zu werden und nach dem Eingriff mindestens 30 Tage dort zu verbleiben.

Bei dem gegenständlichen Medizinproduktesystem handelt es sich um ein solches aktives implantierbares Medizinprodukt, da die <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikel durch einen klinischen Eingriff ganz in den menschlichen Körper zum dortigen Verbleib eingeführt werden und über die Freisetzung von Betastrahlung durch radioaktive Strahlungsenergie auf das Tumorgewebe einwirken.

### **2.4.3 Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept**

Die Methode „Endoskopische Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren“ weist ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept auf.

#### **2.4.3.1 Vorgaben in der Verfahrensordnung des G-BA**

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 1 VerFO weist eine Methode dann ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept auf, wenn sich ihr Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet von anderen, in der stationären Versorgung bereits eingeführten systematischen Herangehensweisen wesentlich unterscheidet.

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 2 VerFO gilt als eine bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise jede Methode, deren Nutzen einschließlich etwaiger Risiken im Wesentlichen bekannt ist. Wird eine Methode in jeweils einschlägigen methodisch hochwertigen Leitlinien oder anderen systematisch recherchierten Evidenzsynthesen als zweckmäßiges Vorgehen empfohlen, kann die Beurteilung insbesondere

hierauf gestützt werden. Als eine bereits in der stationären Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise gilt gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 2 Satz 3 VerfO auch eine Methode, die maßgeblich auf Operationen oder sonstigen Prozeduren beruht, die spezifisch in dem vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit gemäß § 301 Absatz 2 Satz 2 SGB V herausgegebenen Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) in der am 23. Juli 2015 geltenden Fassung aufgeführt sind.

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 4 VerfO unterscheidet sich das Wirkprinzip einer Methode wesentlich von einer bereits eingeführten systematischen Herangehensweise, wenn der Unterschied in den beschriebenen Prozessschritten

- dazu führt, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der eingeführten systematischen Herangehensweise nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz der zu untersuchenden Methode bezweckten diagnostischen oder therapeutischen Effekt zu erklären und ihre systematische Anwendung zu rechtfertigen

oder

- zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten führt, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise auf die zu untersuchende Methode medizinisch wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 5 VerfO unterscheidet sich das Anwendungsgebiet einer Methode wesentlich von einer bereits eingeführten systematischen Herangehensweise mit gleichem Wirkprinzip, wenn

- der Unterschied in der spezifischen Indikation dazu führt, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der eingeführten systematischen Herangehensweise nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz in der zu untersuchenden spezifischen Indikation bezweckten diagnostischen oder therapeutischen Effekt zu erklären und die systematische Anwendung in dieser Indikation zu rechtfertigen

oder

- bei der zu untersuchenden spezifischen Indikation im Unterschied zu der spezifischen Indikation der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise eine derart abweichende Auswirkung zu erwarten ist oder bezweckt wird, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise auf die zu untersuchende spezifische Indikation medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 6 VerfO erfüllt eine schrittweise erfolgende Weiterentwicklung einer bereits eingeführten systematischen Herangehensweise, die nicht zu einer wesentlichen Veränderung des zugrundeliegenden theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts führt, nicht die Voraussetzungen des Verfahrens zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse. Insbesondere wenn mit einer schrittweise erfolgenden Weiterentwicklung der Zweck verfolgt wird, das diagnostische oder therapeutische Ziel in höherem Maße zu erreichen, führt dies für sich allein nicht bereits zu einer wesentlichen Veränderung des zugrundeliegenden Behandlungskonzepts, ohne dass eines der Kriterien nach den Absätzen 4 oder 5 erfüllt ist.

#### **2.4.3.2 Prüfung auf Unterschied im Wirkprinzip**

Das Wirkprinzip der Methode „Endoskopische Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren“ unterscheidet

sich wesentlich von anderen, in die stationäre Versorgung bereits eingeführten systematischen Herangehensweisen.

#### **2.4.3.2.1 Vorgehensweise bei der Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Wirkprinzip**

Bei der Prüfung, ob sich das Wirkprinzip der endoskopischen Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln bei der Behandlung der gegenständlichen Indikation von den Wirkprinzipien der jeweils bereits in die stationäre Versorgung eingeführten systematischen Herangehensweisen wesentlich unterscheidet, geht der G-BA wie folgt vor:

Die im Zuge der Informationsübermittlung vom Krankenhaus und gegebenenfalls im Informationsergänzungsverfahren dem G-BA als im gegenständlichen Anwendungsgebiet in Frage kommende Herangehensweisen benannten sowie dem G-BA zusätzlich bekannt gewordene in Frage kommenden Herangehensweisen werden daraufhin geprüft, ob sich die jeweiligen Wirkprinzipien wesentlich von dem der endoskopischen Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln unterscheiden.

Wird dies bejaht, kann dahingestellt bleiben, ob es sich dabei um systematische Herangehensweisen handelt, die als bereits in die stationäre Versorgung eingeführt gewertet werden können. Eine solche Prüfung wird erst dann vorgenommen, wenn sich eine Herangehensweise im Wirkprinzip nicht wesentlich von dem der endoskopischen Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln unterscheidet.

Die letztgenannte Prüfung ist hier nicht erforderlich, da sich das Wirkprinzip der <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln wesentlich von allen nach den vorgenannten Grundsätzen hier zu betrachtenden Herangehensweisen unterscheidet.

#### **2.4.3.2.2 Für die Prüfung herangezogene Herangehensweisen**

Das Krankenhaus benennt im Formular zur Informationsübermittlung unter Bezugnahme auf die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) *Pankreaskarzinom 2018*<sup>1</sup> sowie auf die Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) *Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management 2018*<sup>2</sup> folgende Herangehensweisen im gegenständlichen Anwendungsgebiet:

systemische Induktionschemotherapie (entweder Folfirinox oder Gemcitabin als Mono- oder als Kombinationschemotherapie mit nab-Paclitaxel)

Radiochemotherapie (bei Patientinnen und Patienten, die im Verlauf der Induktionschemotherapie keine Fernmetastasierung entwickeln)

Nach jedem Therapieschritt werde die Resektabilität des Tumors erneut beurteilt, um die Weichen für eine potenziell kurative oder palliative Therapieintention zu stellen.

Das Krankenhaus benennt folgende im OPS in der Version 2015 abgebildete Herangehensweisen:

3-056 Endosonographie des Pankreas

5-529.x Andere Operationen am Pankreas und am Pankreasgang, Sonstige

8-530.x Therapie mit offenen Radionukliden

---

<sup>1</sup>Oettle, H, Bauernhofer, T, Borner, M et al. Pankreaskarzinom. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG). URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pankreaskarzinom/@@guideline/html/index.html>.

<sup>2</sup>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). (2018). NICE Guideline NG85: Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management.

Das Krankenhaus benennt zudem folgende im OPS in der Version 2020 abgebildete Herangehensweise:

#### 5-529.q1 Implantation von Bestrahlungsmarkern am Pankreas: Endoskopisch

Des Weiteren ergibt sich aus dem Formular zur Informationsübermittlung, dass im gegenständlichen Anwendungsgebiet auch die Brachytherapie mit <sup>125</sup>Iod-Seeds zur Anwendung gelangt.

Der G-BA sieht darüber hinaus keine Anhaltspunkte dafür, dass weitere in Leitlinien erwähnte, OPS-kodierte oder sonstige Herangehensweisen, deren Nutzen und Risiken im Wesentlichen bekannt sind, im gegenständlichen Anwendungsgebiet bereits zur Anwendung kommen, die zur Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Wirkprinzip heranzuziehen wären.

Für die Prüfung der Wesentlichkeit des Unterschiedes im Wirkprinzip zieht der G-BA die medikamentöse (Kombinations-)Chemotherapie, die Radiochemotherapie und die Endosonographie des Pankreas sowie die im OPS in der Version 2020 abgebildete Herangehensweise der *endoskopischen Implantation von Bestrahlungsmarkern am Pankreas* und die Brachytherapie mit <sup>125</sup>Iod-Seeds heran.

Die vom Krankenhaus benannten, im OPS in der Version 2015 kodierten Herangehensweisen *andere Operationen am Pankreas und Pankreasgang* und *Therapie mit offenen Radionukliden* hingegen bilden keine hinreichend spezifischen Herangehensweisen ab. Sie werden daher nicht zur Prüfung auf wesentliche Unterschiede herangezogen.

#### **2.4.3.2.3 Wesentlichkeit der Unterschiede im Wirkprinzip**

Das Wirkprinzip der gegenständlichen Methode unterscheidet sich wesentlich von den im Anwendungsgebiet bereits angewendeten systematischen Herangehensweisen der medikamentösen (Kombinations-)Chemotherapie, der Radiochemotherapie, der Endosonographie des Pankreas, der endoskopischen Implantation von Bestrahlungsmarkern am Pankreas sowie der Brachytherapie mit <sup>125</sup>Iod-Seeds. Dies wird folgendermaßen begründet:

Bei der systemischen (Kombinations-)Chemotherapie handelt es sich um eine medikamentöse Therapie, die pharmakologisch, metabolisch oder immunologisch wirkt, indem die Wirksubstanz mit einem Zellbestandteil interagiert. Das Wirkprinzip der endoskopischen Injektions-Implantation mit <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln unterscheidet sich wesentlich von dem der systemischen Chemotherapie, da der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der systemischen Chemotherapie nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz der endoskopischen Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln bezweckten Effekt des Zelltods durch Einwirkung ionisierender Strahlung zu erklären.

Die systemische (Kombinations-)Chemotherapie kann mit einer Radiotherapie kombiniert werden, welche vergleichbar zum Wirkprinzip der gegenständlichen Methode auf der Einwirkung von ionisierender Strahlung beruht, die durch Erzeugung von DNA-Schäden zu Apoptose und Zelltod führt. Im Unterschied zum Wirkprinzip der gegenständlichen Methode, bei der die ionisierende Strahlung lokal begrenzt (maximale Reichweite 8,2 mm) unmittelbar im Tumor ihre Wirkung entfaltet, wirkt die ionisierende Strahlung im Rahmen der externen Bestrahlung auch auf außerhalb des Tumors gelegene Gewebestrukturen ein. Dies kann zu Schädigungen von gesundem Gewebe, wie beispielsweise der Haut, führen, dessen Heilung durch die begleitende Chemotherapie erschwert ist. Darüber hinaus erfolgt die externe Radiotherapie je nach Bestrahlungstechnologie in 12-25 Fraktionen, wohingegen beim Wirkprinzip der gegenständlichen Methode die Strahlendosis in einer einzigen Sitzung verabreicht wird. Die gegenständliche Methode unterscheidet sich daher in ihrem Wirkprinzip wesentlich von dem der Radiotherapie, da der Unterschied in den Prozessschritten zu einer

derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten führt, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der Radiotherapie auf die zu untersuchende Methode medizinisch wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

Es besteht auch ein wesentlicher Unterschied zum Wirkprinzip der im OPS in der Version 2015 kodierten Herangehensweise *Endosonographie des Pankreas*, da diese lediglich einen einzelnen Teilschritt der Prozessschritte der gegenständlichen Methode abbildet und zudem eine rein diagnostische Zielsetzung hat, weshalb der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz der gegenständlichen Methode bezweckten therapeutischen Effekt zu erklären.

Die gegenständliche Methode unterscheidet sich in ihrem Wirkprinzip auch wesentlich von dem Wirkprinzip der im OPS in der Version 2020 abgebildeten Herangehensweise der *endoskopischen Implantation von Bestrahlungsmarkern am Pankreas*. Bei dieser werden im Rahmen eines endoskopischen Eingriffs zum Zweck der radiologischen Markierung des betroffenen Weichteilgewebes des Pankreas Bestrahlungsmarker zur Markierung für die Optimierung der externen Strahlentherapie implantiert. Dadurch können Bestrahlungsfelder besser eingegrenzt werden. Dagegen dient die Injektions-Implantation von  $^{32}\text{P}$ -markierten Mikropartikeln der direkten internen Bestrahlung ergänzend zur Standard-Erstlinien-Chemotherapie.

Bei der Brachytherapie mit  $^{125}\text{I}$ -Seeds kommen Strahlenquellen mit einer Halbwertszeit von 60,1 Tagen und einer mittleren Energieabgabe von  $27\pm 35$  KeV zur Anwendung. Im Unterschied hierzu handelt es sich bei den gegenständlichen  $^{32}\text{P}$ -markierten Mikropartikeln um Strahlenquellen, die eine kürzere Halbwertszeit von 14,27 Tagen aufweisen und die eine deutlich höhere mittlere Energie von 1711 KeV (versus  $27\pm 35$  KeV) abgeben. Auch die Größenverhältnisse beider Strahlenquellen differieren. So sind die  $^{125}\text{I}$ -Seeds mit 4,5 mm Länge und 0,8 mm im Durchmesser erheblich (25- bis 150-fach) größer als die  $^{32}\text{P}$ -markierten Mikropartikel mit einem Durchmesser von 0,028 bis 0,032 mm. Hinzu kommt, dass es sich bei  $^{125}\text{I}$ -Seeds um kleine Titankapseln handelt, die mit radioaktivem Iod 125 gefüllt sind, und damit um geschlossene Strahlenquellen, wohingegen es sich bei dem hier gegenständlichen Medizinprodukt um eine offene Strahlenquelle handelt, welche mittels der endoskopischen Injektion der  $^{32}\text{P}$ -markierten Mikropartikel suspendiert in einer Trägerlösung in den Tumor eingebracht wird. Deswegen sind die mit dem gegenständlichen Medizinprodukt behandelten Patienten im Gegensatz zu den mit  $^{125}\text{I}$ -Seeds behandelten Patienten gemäß 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 aufzunehmen, die auf die Notwendigkeiten des Strahlenschutzes (baulicher Strahlenschutz, Abwasserschutzanlage, ausgewiesenes Personal etc.) ausgelegt ist. Diese medizinisch-technischen Unterschiede stellen sich in der zusammenfassenden Betrachtung als so gravierend dar, und führen zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der Brachytherapie mit  $^{125}\text{I}$ -Seeds auf die zu untersuchende Methode medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist. Die gegenständliche Methode unterscheidet sich daher in ihrem Wirkprinzip wesentlich vom Wirkprinzip der Brachytherapie mit  $^{125}\text{I}$ -Seeds.

#### **2.4.3.3 Prüfung auf Unterschied im Anwendungsgebiet**

Das Anwendungsgebiet der Methode „Endoskopische Injektions-Implantation von  $^{32}\text{P}$ -markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren“ unterscheidet sich wesentlich von anderen, in der stationären Versorgung bereits eingeführten systematischen Herangehensweisen mit gleichem Wirkprinzip.

#### **2.4.3.3.1 Vorgehensweise bei der Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Anwendungsgebiet**

Bei der Prüfung, ob sich das Anwendungsgebiet der endoskopischen Injektions-Implantation von  $^{32}\text{P}$ -markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren von den Anwendungsgebieten der jeweils bereits in die stationäre Versorgung eingeführten systematischen Herangehensweisen wesentlich unterscheidet, geht der G-BA wie folgt vor:

Die im Zuge der Informationsübermittlung vom Krankenhaus und gegebenenfalls im Informationsergänzungsverfahren dem G-BA als in Frage kommende Herangehensweisen mit gleichem Wirkprinzip in einem anderen Anwendungsgebiet benannten sowie dem G-BA zusätzlich bekannt gewordene in Frage kommende Herangehensweisen werden daraufhin geprüft, ob sich die jeweiligen Anwendungsgebiete wesentlich von dem Anwendungsgebiet der endoskopischen Injektions-Implantation von  $^{32}\text{P}$ -markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren unterscheiden.

Wird dies bejaht, kann dahingestellt bleiben, ob es sich dabei um systematische Herangehensweisen handelt, die als bereits in die stationäre Versorgung eingeführt gewertet werden können. Eine solche Prüfung wird erst dann vorgenommen, wenn sich eine Herangehensweise in einem anderen Anwendungsgebiet nicht wesentlich von dem Anwendungsgebiet der endoskopischen Injektions-Implantation von  $^{32}\text{P}$ -markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren unterscheidet.

#### **2.4.3.3.2 Für die Prüfung herangezogene Herangehensweisen der Anwendung der Injektions-Implantation von $^{32}\text{P}$ -markierten Mikropartikeln in anderen Anwendungsgebieten**

Das Krankenhaus führt in den eingereichten Unterlagen auf, dass die Injektions-Implantation von  $^{32}\text{P}$ -markierten Mikropartikeln bereits im Jahr 2005 bei acht Patientinnen und Patienten mit nicht-resektablen, lokal fortgeschrittenen Lebertumoren zur Anwendung kam.

Im Weiteren führt das Krankenhaus auf, dass die endoskopische Injektions-Implantation von  $^{32}\text{P}$ -markierten Mikropartikeln bereits bei sechs Patientinnen und Patienten mit in Lunge und Leber metastasiertem Pankreaskarzinom zum Einsatz kam.

Somit zieht der G-BA die Injektions-Implantation von  $^{32}\text{P}$ -markierten Mikropartikeln bei nicht-resektablen, lokal fortgeschrittenen Lebertumoren sowie die endoskopische Injektions-Implantation von  $^{32}\text{P}$ -markierten Mikropartikeln bei metastasiertem Pankreaskarzinom zur Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Anwendungsgebiet heran.

Der G-BA sieht darüber hinaus keine Anhaltspunkte dafür, dass weitere in Leitlinien erwähnte, OPS-kodierte oder sonstige Herangehensweisen mit gleichem Wirkprinzip, deren Nutzen und Risiken im Wesentlichen bekannt sind, bereits zur Anwendung kommen, die zur Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Anwendungsgebiet heranzuziehen wären.

#### **2.4.3.3.3 Wesentlichkeit der Unterschiede im Anwendungsgebiet**

Das Anwendungsgebiet der gegenständlichen Methode unterscheidet sich wesentlich von den Anwendungsgebieten der Herangehensweisen der Injektions-Implantation von  $^{32}\text{P}$ -

markierten Mikropartikeln bei nicht-resektablen, lokal fortgeschrittenen Lebertumoren<sup>3,4</sup> sowie der endoskopischen Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln bei metastasiertem Pankreaskarzinom. Dies wird folgendermaßen begründet:

Im Unterschied zur gegenständlichen Methode erfolgte die Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln bei der Behandlung der Lebertumoren auf perkutanem Zugangsweg<sup>5</sup>. Es ist daher schon zweifelhaft, ob es sich überhaupt um das gleiche Wirkprinzip handelt oder ob der Unterschied im Zugangsweg bereits zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten führt, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der perkutanen Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln auf die zu untersuchende Methode medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist. Jedenfalls aber geht der G-BA von einem wesentlichen Unterschied im Anwendungsgebiet aus, da bei der gegenständlichen Methode mit dem Anwendungsgebiet des Pankreastumors und bei der bereits angewendeten systematischen Herangehensweise mit dem Anwendungsgebiet des Lebertumors verschiedene Organe mit wesentlich unterschiedlichen Funktionen (Pankreas: z. B. Verdauung, Zuckerstoffwechsel; Leber: z. B. Entgiftung, Proteinsynthese, Galleproduktion) betroffen sind. Auch insoweit ist daher eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der perkutanen Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln auf die zu untersuchende Methode medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen.

Bei der endoskopischen Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln bei metastasiertem Pankreaskarzinom handelte es sich um eine in Australien durchgeführte Pilot-Studie, bei welcher die Patientinnen und Patienten zusätzlich zum fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung noch Fernmetastasierungen aufwiesen. Diese Herangehensweise stellt, ebenso wie die gegenständliche Methode, aus Sicht des G-BA keine bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise dar, da sie weder in einschlägigen methodisch hochwertigen Leitlinien oder anderen systematisch recherchierten Evidenzsynthesen als zweckmäßiges Vorgehen empfohlen wird, noch ein hinreichend spezifischer OPS-Kode für diese Herangehensweise existiert; auch im Übrigen stellt sie keine Methode dar, deren Nutzen einschließlich etwaiger Risiken im Wesentlichen bekannt ist.

#### **2.4.4 Leistungsanspruch der gesetzlich Krankenversicherten bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V**

Dem G-BA sind keine Informationen bekannt, die bei Erfüllung der Kriterien nach § 137c SGB V einer Leistungserbringung der gegenständlichen Methode zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen entgegenstehen würden.

Insbesondere erfüllt das im Kapitel 2.2.1 genannte Medizinproduktesystem, auf dessen Einsatz die technische Anwendung der Methode maßgeblich beruht, ausweislich der vom Krankenhaus eingereichten Produktinformationen und Nachweise die Voraussetzungen für

---

<sup>3</sup>Naidu J, Singhal N, Yong C et al. Combined chemotherapy and endoscopic ultrasound guided intra-tumoural <sup>32</sup>P (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.

<sup>4</sup>Naidu J, Singhal N, Yong C et al. Combined chemotherapy and endoscopic ultrasound guided intra-tumoural <sup>32</sup>P (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.

<sup>5</sup>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 (<sup>32</sup>P) 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.

das Inverkehrbringen. Der Einsatz des Medizinproduktesystems im Rahmen der gegenständlichen Methode ist vom medizinerproduktrechtlich zulässigen Anwendungsbereich umfasst.

Die Feststellung, dass die Methode bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V vom Leistungsanspruch der oder des gesetzlich Krankenversicherten umfasst wäre, ist nicht als rechtlich abschließend anzusehen; sollten zu einem späteren Zeitpunkt Rechtshindernisse eintreten oder offenkundig werden, kann der G-BA diese Feststellung revidieren und auch ein bereits begonnenes Bewertungsverfahren gemäß § 137h SGB V Absatz 1 Satz 4 ohne Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 1 Verfo durch Beschluss nach 2. Kapitel § 34 Absatz 8 Satz 2 Verfo beenden (vgl. 2. Kapitel § 33 Absatz 2 Satz 2, 2. Halbsatz Verfo).

## **2.5 Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V**

Der G-BA prüft in einem Verfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V, ob der Nutzen, die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit oder weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit einer Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als belegt anzusehen ist. Diese Prüfung erfolgt im Rahmen der Gesamtabwägung der mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V und ggf. in dem sich anschließenden Informationsergänzungsverfahren (vgl. 2. Kapitel § 35 Verfo) übermittelten Evidenz.

Gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 2 Verfo ist der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. 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 potentielle Nutzen einer Methode, insbesondere gegen die Risiken der Anwendung bei Patientinnen oder Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen.

Die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit einer Methode kann als belegt angesehen werden, wenn Erkenntnisse vorliegen, aus denen sich dies hinreichend verlässlich ableiten lässt. Als Quelle der hierfür geforderten Erkenntnisse kommen insbesondere vergleichende Studien, aber auch sonstige Daten - etwa aus Sicherheitsberichten oder Produktrückrufen - in Betracht. Eine abstrakt-generelle Festlegung hinsichtlich Evidenzstufe, Endpunkte, Studiendesign oder Nachbeobachtungszeit kann hier nicht getroffen werden. Dies folgt aus dem im Bewertungsverfahren durchzuführenden Abwägungsprozess zu Nutzen und Schaden, der angesichts der Vielgestaltigkeit möglicher Erkenntnissituationen nur in einer dem individuellen Einzelfall angemessenen Gesamtabwägung erfolgen kann.

### **2.5.1 Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen**

Am 13. Dezember 2021 wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Prüfung der Informationen beauftragt. Das IQWiG legte

dem G-BA am 24. Januar 2022 das Prüfungsergebnis vor. Der IQWiG-Bericht wird als eine Grundlage für die gegenständliche Bewertung herangezogen.

## 2.5.2 Bewertungsergebnis des G-BA

Im Ergebnis der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V ist auf Basis der übermittelten Informationen für die endoskopische Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit als belegt anzusehen.

### 2.5.2.1 Konkretisierung der Fragestellung

Die übergeordnete Fragestellung für die Bewertung ist: Führt die ergänzende endoskopische Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln bei Patientinnen und Patienten mit irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren, im Vergleich zur Standardbehandlung, zu Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte?

Im Folgenden wird diese Fragestellung konkretisiert:

Hinsichtlich des **Anwendungsgebietes** versteht der G-BA die Angaben in der Informationsübermittlung dahingehend, dass die angefragte Population erwachsene Patientinnen und Patienten mit irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren (Durchmesser < 7 cm, Volumen < 110 cm<sup>3</sup>) umfasst, die eine leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie erhalten. Da die Zweckbestimmung des gegenständlichen Medizinprodukts explizit nur Patientinnen und Patienten mit irresektablen Pankreastumoren einschließt, werden Patientinnen und Patienten mit grenzwertig resektablen lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren nicht für die gegenständliche Bewertung berücksichtigt. Auch das in der Informationsübermittlung vom Krankenhaus benannte Patientenkollektiv mit metastasierten Pankreastumoren ist nicht von der Zweckbestimmung des gegenständlichen Medizinprodukts umfasst und entsprechend nicht für die Bewertung zu berücksichtigen.

Die **Intervention** der gegenständlichen Methode ist charakterisiert durch die einmalige, endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln in den Pankreastumor. Die Mikropartikel bestrahlen den Tumor lokal von innen und bilden ein dauerhaftes Implantat. Die Anwendung der Methode erfolgt in Kombination mit einer bereits eingeleiteten systemischen Erstlinien-Chemotherapie, wobei die Applikation der <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikel im Allgemeinen innerhalb von vier Wochen nach Beginn der Chemotherapie erfolgt. Gemäß der Gebrauchsanweisung des im informationsübermittelnden Krankenhaus eingesetzten Medizinproduktesystems sowie den Angaben in der Informationsübermittlung ist die gegenständliche Methode zum Zeitpunkt dieser Beschlussfassung nur in Kombination mit einer Chemotherapie auf Gemcitabinbasis indiziert.

Der G-BA betrachtet für die Bewertung diejenigen leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie-Regime als **angemessene Vergleichsintervention**, die gleichzeitig von der aktuell gültigen Konformitätsbescheinigung und Gebrauchsanweisung des eingesetzten Medizinproduktesystems umfasst sind. Im Anschluss an diese Therapie kann unter Berücksichtigung des Funktionsstatus der Patientin oder des Patienten eine leitliniengerechte Radio(chemo)therapie erwogen werden.

Geeignete **patientenrelevante Endpunkte** für die gegenständliche Bewertung stellen Gesamtüberleben, R0-Resektion, Schmerz, Krankenhausverweildauer, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse ([S]UE) dar.

### 2.5.2.2 Darstellung und Bewertung des Studienpools

Die im Übermittlungsformular dargestellten Recherchen sind nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die bibliografische Recherche und für die Suche in Studienregistern sicherzustellen. In beiden Fällen fehlt es an einer ausreichenden Variation von Suchbegriffen für die Indikation und die Intervention. Darüber hinaus ist die vorgenommene Studienselektion teilweise nicht nachvollziehbar. Es bleibt unklar, ob aus dem Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Suche in Studienregistern die relevanten Dokumente vollständig selektiert wurden.

Zur Bewertung der gegenständlichen Methode wurden neun Studien mit der Informationsübermittlung eingereicht. Zu drei dieser Studien, darunter eine geplante randomisiert kontrollierte Studie (**OncoPac-2**), ein geplantes Register (**OSPREY**) und eine laufende Fallserie (**NTEC-2021-0234**) liegen bisher noch keine Ergebnisse vor, sodass diese Studien nicht bei der gegenständlichen Bewertung berücksichtigt werden können. Bei den verbleibenden sechs Studien mit Ergebnissen handelt es sich um einen nicht adjustierten historischen Vergleich (Allerdice et al. 2020) und fünf Fallserien, wobei für eine Fallserie (OncoPac-1) bislang nur vorläufige Ergebnisse vorliegen.

Den nicht adjustierten historischen Vergleich **Allerdice et al. 2020**<sup>6</sup> zieht der G-BA nicht für die gegenständliche Bewertung heran, da sich die für den Vergleich herangezogenen Studien(arme) hinsichtlich der eingesetzten Chemotherapie-Regime wesentlich von denen der für die Bewertung herangezogenen Studie PanCO (s.u.) unterscheiden. Wenn keine vergleichbare Sockeltherapie vorliegt, können potenzielle Vor- oder Nachteile der zusätzlichen Behandlung mit der bewertungsgegenständlichen Methode nicht bewertet werden, da etwaige Effekte nicht allein auf die zusätzliche Behandlung zurückgeführt werden können. Potenzielle Effekte könnten sich stattdessen auch allein durch die unterschiedlichen Chemotherapien in den Vergleichsgruppen erklären lassen.

Auch die Fallserie **DB2-201**<sup>7,8,9</sup> zieht der G-BA nicht für die gegenständliche Bewertung heran, da die Patientenpopulation der Studie in der Mehrheit nicht der Zielpopulation der Bewertung entspricht, da auch Patientinnen und Patienten mit bereits metastasierten Pankreaskarzinomen eingeschlossen wurden. Zugleich wurden keine separaten Ergebnisse ausschließlich für die Patientenpopulation mit lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen berichtet.

Somit liegen für die Bewertung der gegenständlichen Methode die vier Fallserien **DB2-202**, **OncoPaC-1**, **PanCO** und **4PanCO+8** vor (siehe Tabelle 1). Diese sind als nicht-vergleichende Studien gemäß 2. Kapitel § 11 Absatz 2 Nummer 2 lit. f) VerfO der Evidenzstufe IV zuzuordnen. Deren Ergebnissicherheit ist als minimal einzustufen.

---

<sup>6</sup>Allerdice S, Wilson N, Turner D et al. 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]. European Society Medical Oncology (ESMO) World Congress on Gastrointestinal Cancer (WCGIC), 1-4 July 2020.

<sup>7</sup>Ross PJ, Meenan J, O'Doherty M et al. Novel delivery via endoscopic ultrasound of a 32P brachytherapy device in addition to gemcitabine (G) in advanced pancreatic cancer [Poster]. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Gastrointestinal Cancers Symposium, 25-27 January 2008.

<sup>8</sup>pSiMedica. An open label, phase IIa, safety study of the active implantable (radiological) medical device 32P BioSilicon, administered intratumorally to patients with advanced, unresectable pancreatic cancer, in addition to standard intravenous gemcitabine chemotherapy; study DB2-201; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

<sup>9</sup>pSiMedica. 32P BioSilicon in Addition to Gemcitabine in Pancreatic Cancer [online]. 2006 Zugriff unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00346281>.

Tabelle 1: Resultierender Studienpool für die Bewertung der gegenständlichen Methode

Studienname	Studienregistereintrag	Vorgelegte Dokumente
<b>Nicht-vergleichende Studien (Evidenzstufe IV)</b>		
DB2-202	NCT00346281	pSiMedica Clinical Study Report 2010 <sup>10</sup>
OncoPaC-1	NCT03076216	Kongressabstract Bhutani et al. 2019 <sup>11</sup> Studienprotokoll Bhutani et al. 2020 <sup>12</sup> Pilotstudie OncoSil Medical 2021 <sup>13</sup>
PanCO	NCT03003078	Kongressveröffentlichung Ross et al. 2017 <sup>14</sup> , Croagh et al. 2018b <sup>15</sup> , Ross et al. 2019a <sup>16</sup> , Ross et al. 2020 <sup>17</sup> Publikationen Croagh et al. 2018a <sup>18</sup> , Croagh et al. 2018c <sup>19</sup> , Harris et al. 2018b <sup>20</sup> , Ross et al. 2019b <sup>21</sup> , Ross et al. 2021a <sup>22</sup> , Ross et al. 2021b <sup>23</sup> Poster Croagh et al. 2018d <sup>24</sup> , Harris et al. 2018a <sup>25</sup> , Ross et al. 2019c <sup>26</sup> OncoSil Medical Clinical Evaluation Report 2020 <sup>27</sup> Publikation OncoSil Medical 2021 <sup>28</sup>
4PanCO+8	NCT03003078	Publikation Naidu et al. 2021 <sup>29</sup>

<sup>10</sup>pSiMedica. An open label, phase IIb, dose escalating safety study of the active implantable (radiological) medical device 32P BioSilicon, administered intratumorally to patients with advanced, unresectable pancreatic cancer, in addition to standard intravenous gemcitabine chemotherapy; study DB2-202; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

<sup>11</sup>Bhutani MS, Klapman JB, Tuli R et al. 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]. American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Annual Meeting, 15-18 September 2019.

<sup>12</sup>Bhutani MS, Klapman JB, Tuli R et al. 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.

<sup>13</sup>OncoSil Medical. A Pilot Study of OncoSil Given to Patients With Pancreatic Cancer Treated With Gemcitabine +/- Nab-paclitaxel. (OncoPaC-1) [online]. 2021 Zugriff unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03076216>.

<sup>14</sup>Ross PJ, Bradney M, Simpson J. PanCO: An open label, single arm pilot study of OncoSil in subjects with unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma, given in combination with standard chemotherapy [Poster]. 19th European Society for Medical Oncology (ESMO) World Congress on Gastrointestinal Cancer (WCGIC) 28 June – 1 July 2017.

<sup>15</sup>Croagh D, Williams D, Kwan V et al. 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]. 26th United European Gastroenterology (UEG) Week, 22-24 October 2018.

<sup>16</sup>Ross P, Phillips N, Win Z et al. 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]. National Cancer Research Institute (NCRI) Cancer Conference, 3-5 November 2019.

<sup>17</sup>Ross P, Hendlisz A, Ajithkumar T et al. 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]. ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer, 1-4 July 2020.

<sup>18</sup>Croagh D, Kwan V, Nguyen N et al. 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. *United European Gastroenterol J* 2018; 6(8 Suppl): A49

<sup>19</sup>Croagh D, Harris M, Aghmesheh M et al. 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. *Gastrointest Endosc* 2018; 87(6): AB437

<sup>20</sup>Harris M, Croagh D, Aghmesheh M et al. 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. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 5): v39.

Bei der Fallserie **DB2-202** handelt es sich um eine nicht-vergleichende multizentrische Studie, die von 2008 bis 2009 in zwei Studienzentren in Großbritannien durchgeführt wurde. In der Studie wurde bei sechs Patientinnen und Patienten mit irresektablem, lokal fortgeschrittenem (n=4) oder metastasiertem (n=2) Pankreastumor und einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0 bis 2 eine endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln in Ergänzung zu einer Gemcitabin-Monotherapie untersucht. Abweichend vom aktuell üblichen Vorgehen – Anwendung der angefragten Methode etwa 4 Wochen nach Beginn der Chemotherapie – wurde in dieser Studie die Chemotherapie in einem Zeitraum von 2 Wochen vor bis 3 Tage nach der Implantation begonnen. Drei Patienten brachen die Therapie vorzeitig ab. Erhobene patientenrelevante Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Schmerz und (S)UEs. Die Beobachtungsdauer betrug 24 Wochen.

Bei der Fallserie **OncoPaC-1** handelt es sich um eine nicht-vergleichende multizentrische Studie, die zwischen 2017 und 2020 an vier Studienzentren in den USA durchgeführt wurde. Die Studie untersuchte eine endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln zusätzlich zu einer Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Pankreastumor. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem irresektablen Pankreastumor oder solche, bei denen zwar eine technische Resektabilität des Tumors, aber andere Kontraindikationen für eine chirurgische Resektion vorlagen. Weitere Einschlusskriterien waren ein Tumordurchmesser von 2 bis 6 cm und ein ECOG Performance Status von 0 bis 1. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen oder mehr als einem Tumorherd. Als Chemotherapie kam eine Gemcitabin-Monotherapie oder eine Kombinationschemotherapie in Form von Gemcitabin plus nab-Paclitaxel zur Anwendung. Erhobene patientenrelevante

---

<sup>21</sup>Ross P, Croagh D, Aghmesheh M et al. 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. *J Clin Oncol* 2019; 37(15 Suppl): 4125.

<sup>22</sup>Ross P, Wasan H, Croagh D et al. Results of a Single-Arm Pilot Study of 32P Microparticles in Unresectable Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma with Gemcitabine/Nab-Paclitaxel or FOLFIRINOX Chemotherapy

<sup>23</sup>Ross P, Wasan H, Croagh D et al. Results of a Single-Arm Pilot Study of 32P Microparticles in Unresectable Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma with Gemcitabine/Nab-Paclitaxel or FOLFIRINOX Chemotherapy [ (supplemental information). 2021.

<sup>24</sup>Croagh D, Harris M, Aghmesheh M et al. 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]. *Digestive Disease Week*, 2-5 June 2018.

<sup>25</sup>Harris M, Croagh D, Aghmesheh M et al. 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]. 20th European Society for Medical Oncology (ESMO) World Congress on Gastrointestinal Cancer (WCGIC), 20-23 June 2018.

<sup>26</sup>Ross P, Croagh D, Aghmesheh M et al. 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]. 55th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), 31 May - 4 June 2019.

<sup>27</sup>Oncosil Medical. OncoSil System; Clinical evaluation report [unveröffentlicht]. 2020.

<sup>28</sup>Oncosil Medical. A Pilot Study of OncoSil Given to Patients With Pancreatic Cancer Treated With FOLFIRINOX or Gemcitabine+Abraxane (PanCO) [online]. 2021. Zugriff unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03003078>.

<sup>29</sup>Naidu J, Bartholomeusz D, Zobel J et al. Combined chemotherapy and endoscopic ultrasound-guided intratumoral 32P implantation for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: a pilot study. *Endoscopy* 2022; 54(1): 75-80. <https://dx.doi.org/10.1055/a-1353-0941>.

Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Schmerz und Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs). Eine Zwischenauswertung von neun Patientinnen und Patienten liegt vor<sup>30</sup>.

Die nicht-vergleichende multizentrische Studie **PancO** wurde zwischen 2017 und 2020 an zehn Studienzentren in Australien, Belgien und Großbritannien durchgeführt. Sie untersuchte eine endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem irresektablen Pankreastumor oder solche, bei denen zwar eine technische Resektabilität des Tumors, aber andere Kontraindikationen für eine chirurgische Resektion vorlagen. Weitere Einschlusskriterien waren ein Tumordurchmesser von 2 bis 6 cm und ein ECOG Performance Status von 0 bis 1. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen oder mehr als einem Tumorherd. Bei 42 der insgesamt 50 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurde die endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln angewandt. Von diesen 42 Patientinnen und Patienten erhielten acht zusätzlich eine Kombinationschemotherapie mit FOLFIRINOX und 34 zusätzlich eine Kombinationschemotherapie mit Gemcitabin plus nab-Paclitaxel. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 31,6 Monate. Erhobene patientenrelevante Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Schmerz und TEAE.

Bei der nicht-vergleichenden monozentrischen Pilotstudie **4PanCO+8**, die zwischen 2017 und 2019 in Australien durchgeführt wurde, handelt es sich um Erweiterung der PanCO Studie. Zusätzlich zu vier Patientinnen und Patienten eines Studienzentrums der PanCO-Studie wurde in der 4PanCo+8 Studie die endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln bei acht weiteren Patientinnen und Patienten, deren Ein- und Ausschlusskriterien denen der PanCO-Studie entsprachen, untersucht. Die Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln erfolgte in der 4PanCo+8 Studie bei acht Patientinnen und Patienten zusätzlich zu einer Kombinationschemotherapie mit Gemcitabin plus nab-Paclitaxel und bei vier Patientinnen und Patienten zusätzlich zu einer Kombinationschemotherapie mit FOLFIRINOX. Erhobene patientenrelevante Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Schmerz und TEAE.

---

<sup>30</sup>Bhutani MS, Klapman JB, Tuli R et al. 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]. American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Annual Meeting, 15-18 September 2019.

### **2.5.2.3 Bewertung des Nutzens bzw. der Schädlichkeit oder der Unwirksamkeit**

Auf Basis der mit der Informationsübermittlung eingereichten vier Fallserien, zu denen bereits Ergebnisse für die gegenständliche Methode vorliegen, lässt sich weder der Nutzen, noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der endoskopischen Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren im Sinne von § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erkennen.

Für die gegenständliche Bewertung liegen keine Ergebnisse aus Studien der Evidenzstufe I vor, die für die Bewertung des Nutzens der endoskopischen Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren herangezogen werden können. Es liegen auch keine erkennbaren Gründe im Sinne des 2. Kapitel § 13 Absatz 2 Verfo vor, die ein Abweichen von dieser Evidenzstufe bezüglich der heranzuziehenden Unterlagen für die gegenständliche Nutzenbewertung erforderlich machen würden.

Bei den eingereichten Fallserien DB2-202, OncoPaC-1, PanCO und 4PanCO+8, zu denen Ergebnisse vorliegen, handelt es sich um Studien der Evidenzstufe IV zur angefragten Methode.

Grundsätzlich sind für die Bewertung von Unwirksamkeit oder Schädlichkeit ebenfalls vergleichende Daten erforderlich. Auf Basis von Fallserien kann nur in Einzelfällen die Schädlichkeit als belegt angesehen werden, beispielsweise aufgrund der beobachteten Häufigkeit und Schwere von Komplikationen, die sich eindeutig der Intervention zuordnen lassen.

Erkenntnisse zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der gegenständlichen Methode lassen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da insbesondere keine vergleichenden Daten vorliegen. Die eingereichten Fallserien DB2-202, OncoPaC-1, PanCO und 4PanCO+8 lassen nicht auf die Schädlichkeit der endoskopischen Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren schließen.

Darüber hinaus liegen keine sonstigen Daten vor, die eine Schädlichkeit oder Unwirksamkeit der gegenständlichen Methode erkennen lassen.

Da weder der Nutzen, noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der gegenständlichen Methode gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V als belegt anzusehen ist, leitet der G-BA gemäß § 137h Absatz 4 SGB V ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 SGB V ein. Eine Prüfung des Potenzials der Methode erfolgt nicht.

### **3. Informationsergänzungsverfahren**

Der G-BA hat das Informationsergänzungsverfahren gemäß § 137h Absatz 1 Satz 3 SGB V i. V. m. 2. Kapitel § 35 Satz 1 Verfo am 12. November 2021 im Wege einer öffentlichen Bekanntmachung eingeleitet.

Innerhalb der gesetzten Frist von einem Monat sind drei ergänzende Informationen eingegangen (siehe Anlage 1). Die übermittelten Informationen wurden in die Grundlage der Bewertung aufgenommen.

### **4. Meldung weiterer betroffener Hersteller**

Der G-BA hat gemäß 2. Kapitel § 35 Satz 2 Verfo im Wege einer öffentlichen Bekanntmachung am 25. November 2021 weitere betroffene Hersteller von Medizinprodukten mit einer Frist

von einem Monat zur Meldung aufgefordert, damit diese sowohl bei einer etwaigen Bestimmung von Kernmerkmalen nach 2. Kapitel § 36 Satz 2 Verfo oder Regelungen zur Abrechnungsfähigkeit des Medizinprodukts als auch in etwaigen Stellungnahmeverfahren berücksichtigt werden können. Als betroffen gilt gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 3 Verfo ein Hersteller, wenn er ein auf dem deutschen Markt verkehrsfähiges Medizinprodukt verantwortlich produziert, welches für die untersuchte Methode maßgeblich im Sinne von 2. Kapitel § 32 Absatz 2 Verfo ist.

Innerhalb der gesetzten Frist sind keine Meldungen weiterer betroffener Hersteller eingegangen.

## 5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
21.10.2021		Eingang der Informationsübermittlung
02.11.2021		Veröffentlichung der Eingangsbestätigung im Internet
12.11.2021		Bekanntmachung der Informationsübermittlung (Veröffentlichung im Internet) Einleitung des Informationsergänzungsverfahrens
25.11.2021		Bekanntmachung der Aufforderung weiterer Hersteller zur Meldung (Veröffentlichung im Bundesanzeiger)
11.12.2021		Ende des Informationsergänzungsverfahrens
27.12.2021		Ende der Meldefrist für weitere betroffene Hersteller
27.01.2022	UA MB	Abschließende Beratung der Beschlussempfehlung zur Durchführung der Bewertung
03.02.2022	Plenum	Beschlussfassung über die Durchführung der Bewertung nach § 137h SGB V
10.03.2022	UA MB	Beratung des Beschlussentwurfs und der Tragenden Gründe zum Ergebnis des Bewertungsverfahrens
18.03.2022	Plenum	Beschluss über das Bewertungsergebnis und Einleitung des Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 SGB V sowie des Einschätzungsverfahrens nach 2. Kapitel § 6 Verfo

## 6. Fazit

Für die Methode „Endoskopische Injektions-Implantation von <sup>32</sup>P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren“ hat der G-BA eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführt, da die entsprechenden Voraussetzungen vorlagen.

Weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit dieser Methode ist als hinreichend belegt anzusehen (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V). Daher leitet der G-BA gemäß § 137h Absatz 4 SGB V i.V.m. 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 2 Verfo mit diesem Beschluss ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 SGB V sowie das Einschätzungsverfahren nach 2. Kapitel § 6 Verfo ein.

Berlin, den 18. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken