



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation

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

**Endoskopische Thermoablation der
Duodenalschleimhaut bei Diabetes mellitus Typ 2**

infolge der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V

Stand: 21. April 2022

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

1 Einschätzungsverfahren

1.1 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen

1.2 Eingegangene Einschätzungen

1.2.1 Universitätsklinikum Würzburg

1.2.2 Fractyl

1.2.3 Wilke - Privatperson

1.2.4 Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Fachgesellschaft Deutsche Adipositas Gesellschaft (DAG)

1.2.5 Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

1.2.6 Westdeutsches Diabetes- und Gesundheitszentrum (WDGZ)

2 Stellungnahmeverfahren

2.1 Beschlussentwurf, der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde

2.2 Tragende Gründe, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden

2.3 Eingegangene Stellungnahmen

2.3.1 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

2.3.2 Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DEGIM)

2.3.3 Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE)

2.3.4 Fractyl

2.4 Wortprotokoll der Anhörung

3 Abweichende Beschlussunterlagen der <Bank X/PatV> (Kapitel streichen, wenn nicht erforderlich)

3.1 Abweichende Beschlussunterlagen der <Bank X/PatV> (ggf. Unterkapitel verwenden, wenn mehr als eine abweichende Position für Beschlussfassung vorlag)

3.2 Abweichende Beschlussunterlagen der <Bank y>

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine
Richtlinie zur Erprobung:

**Endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut bei
Diabetes mellitus Typ 2**

Mit Beschluss vom 18. März 2021 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 Thermoablation der Duodenalschleimhaut bei Diabetes mellitus Typ 2

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 beige-fügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 18. März 2021.

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.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



Funktion des Einschätzenden

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

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes, bei denen die Betazellfunktion des Pankreas erhalten geblieben ist und deren Diabetes trotz oraler und/oder injizierbarer glukosesenkender Medikamente und/oder einer langwirkenden Insulintherapie schlecht kontrolliert wird, die Endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut in Ergänzung zur Standardbehandlung im Vergleich zur alleinigen Standardbehandlung bezüglich der Typ-2-Diabetes-Remissionsrate überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
<p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • erwachsene Patientinnen und Patienten • mit Typ-2-Diabetes, bei denen die Betazellfunktion des Pankreas erhalten geblieben ist <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • deren Diabetes trotz Ausschöpfung von leitliniengerechter medikamentöser und nichtmedikamentöser Behandlung schlecht kontrolliert wird. <p>Der Patienteneinschluss soll unabhängig vom Body-Mass-Index (BMI) erfolgen (siehe auch die Ausführungen zur Randomisierung).</p>		<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Im Rahmen der Studienplanung soll unter Einbindung entsprechender klinischer Expertise entschieden werden, ob die Studienteilnehmenden vor und/oder nach der Intervention auf eine bestimmte medikamentöse Antidiabetestherapie umzustellen sind.</p>		<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>Intervention</p>		
<p>Mittels Duodenoskopie wird</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Ballonkatheter appliziert, • die duodenale Schleimhaut durch Injektion einer Kochsalzlösung in die Submukosa abgehoben (submukosales Lifting), • über die Länge des Ballonkatheters im Rahmen einer wechselnden Füllung des Ballons mit kaltem und heißem Wasser im Zyklus kalt-heiß-kalt die duodenale Schleimhaut abladiert <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • das submukosale Lifting und die Ablation schrittweise wiederholt, bis das Duodenum von unmittelbar distal der Papilla Vateri bis 		<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
zum Treitz'schen Band behandelt ist.		
Vergleichsintervention (Kontrolle)		
Die Vergleichsintervention ist eine Scheinbehandlung.	Welche Art von Scheinbehandlung zur Verblindung der Patientinnen und Patienten könnte hier unter Berücksichtigung des Schadenspotenzials vertretbar sein?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Endpunkte		
<p>Der primäre Endpunkt ist die Typ-2-Diabetes-Remission nach mindestens 12 Monaten.</p> <p>Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bisher keine einheitliche Operationalisierung dieses Endpunkts existiert und nicht zwingend jede Operationalisierung der Typ-2-Diabetes-Remission Patientenrelevanz besitzt. Im Rahmen der Studienplanung sollte daher darauf geachtet werden, eine patientenrelevante Operationalisierung der Typ-2-Diabetes-Remission zu wählen. Diese beinhaltet aus Sicht des G-BA insbesondere, dass der Blutzuckerspiegel trotz</p>	<p>In klinischen Studien zu anderen invasiven Verfahren zur Stoffwechselregulierung bei Typ-2-Diabetikern (metabolische Chirurgie) wird in vielen Fällen die Typ-2-Diabetes-Remission mindestens 12 Monate nach der Intervention als primärer Endpunkt betrachtet. Folglich sollte auch in der Erprobungsstudie die Typ-2-Diabetes-Remission nach mindestens 12 Monaten als primärer Endpunkt gewählt werden.</p>	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>eines Absetzens sämtlicher Antidiabetika im Normalbereich bleibt.</p>	<p>Wie könnte eine patientenrelevante Operationalisierung der Typ-2-Diabetes-Remission formuliert werden? Halten Sie eine Nachbeobachtungsdauer von 12 Monaten nach der Intervention für die Erhebung des primären Endpunkts für angemessen?</p>	
<p>Als sekundäre Endpunkte sind (unter anderem) zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität, • mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen, • gesundheitsbezogene Lebensqualität, • unerwünschte Ereignisse, insbesondere: <ul style="list-style-type: none"> ○ symptomatische Hyper- und Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Veränderungen des HbA1c-Werts, ○ (weitere) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. 	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.		
Studientyp und Beobachtungszeitraum		
Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Randomisierung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
	Halten Sie eine stratifizierte Randomisierung nach BMI und/oder nach Insulinpflicht für sinnvoll, um in Subgruppenauswertungen untersuchen zu können, ob sich die Ergebnisse zum einen zwischen Patientinnen und Patienten unterschiedlicher BMI-Kategorien und zum anderen zwischen Patientinnen und Patienten mit versus ohne Insulinpflicht unterscheiden?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Neben den Studienteilnehmenden sollen auch die weiterbehandelnden Personen	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
sowie die Endpunkterheber verblindet sein.	nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	
Die patientenindividuelle Nachbeobachtung soll mindestens 12 Monate nach der Intervention betragen.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Nachbeobachtungsdauer 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.
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen



Ergänzende Fragen	
der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	
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.

Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts maßgeblich. Diese wiederum hängt maßgeblich von der Operationalisierung des primären Endpunkts (hier: Typ-2-Diabetes-Remission) ab.</p> <p>Unter Annahme einer Effektstärke von beispielsweise 20 % (30 % Remission in der Interventionsgruppe, 10 % Remission in der Kontrollgruppe) basierend auf Effektstärken wie sie in klinischen Studien zur metabolischen Chirurgie beobachtet werden [7], jedoch unter Berücksichtigung der in dieser Erprobungsstudie vergleichsweise breit definierten Studienpopulation, z. B. keine Einschränkung des BMI, ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie (100 bis < 500).</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
Schätzung der Overheadkosten und der Dauer der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier: 200 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5500 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,1 Millionen € berechnen.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



Funktion des Einschätzenden

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

Leistungserbringer (Universitätsklinikum Würzburg)

Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes, bei denen die Betazellfunktion des Pankreas erhalten geblieben ist und deren Diabetes trotz oraler und/oder injizierbarer glukosesenkender Medikamente und/oder einer langwirkenden Insulintherapie schlecht kontrolliert wird, die Endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut in Ergänzung zur Standardbehandlung im Vergleich zur alleinigen Standardbehandlung bezüglich der Typ-2-Diabetes-Remissionsrate überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
<p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • erwachsene Patientinnen und Patienten • mit Typ-2-Diabetes, bei denen die Betazellfunktion des Pankreas erhalten geblieben ist <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • deren Diabetes trotz Ausschöpfung von leitliniengerechter medikamentöser und nichtmedikamentöser Behandlung schlecht kontrolliert wird. <p>Der Patienteneinschluss soll unabhängig vom Body-Mass-Index (BMI) erfolgen (siehe auch die Ausführungen zur Randomisierung).</p>		<p>Wir denken, dass das Verfahren nicht ausschließlich als Reserveverfahren dienen sollte (... trotz Ausschöpfung von ...). Letztendlich soll ja durch Studien auf hohem Evidenzlevel ggf. auch neue Therapien in die LL eingehen. Zudem wären noch Patienten mit Typ-2 Diabetes und Fettleber als Zielpopulation sinnvoll.</p> <p>Zusätzlich müssten die Kriterien genau definiert werden, was es heißt "Betazellfunktion ist erhalten" bzw. "Diabetes ist schlecht kontrolliert"</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Im Rahmen der Studienplanung soll unter Einbindung entsprechender klinischer Expertise entschieden werden, ob die Studienteilnehmenden vor und/oder nach der Intervention auf eine bestimmte medikamentöse Antidiabetestherapie umzustellen sind.</p>		
Intervention		
<p>Mittels Duodenoskopie wird</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Ballonkatheter appliziert, • die duodenale Schleimhaut durch Injektion einer Kochsalzlösung in die Submukosa abgehoben (submukosales Lifting), • über die Länge des Ballonkatheters im Rahmen einer wechselnden Füllung des Ballons mit kaltem und heißem Wasser im Zyklus kalt-heiß-kalt die duodenale Schleimhaut abladiert <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • das submukosale Lifting und die Ablation schrittweise wiederholt, bis das Duodenum von unmittelbar distal der Papilla Vateri bis 		<p>Was hier noch fehlt ist, ob und wie oft die Therapie erfolgen darf/soll (fester zeitlicher Abstand der Intervention)</p> <p>Zusätzlich sollte noch festgelegt werden, wie die Nachsorge endoskopischerseits erfolgt</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
zum Treitz'schen Band behandelt ist.		
Vergleichsintervention (Kontrolle)		
Die Vergleichsintervention ist eine Scheinbehandlung.	Welche Art von Scheinbehandlung zur Verblindung der Patientinnen und Patienten könnte hier unter Berücksichtigung des Schadenspotenzials vertretbar sein?	Man könnte das komplette Set-up in den Untersuchungsraum integrieren, die Endoskopie durchführen, bei den Patienten jedoch nur einen Ballon im Duodenum aufblasen.
Endpunkte		
<p>Der primäre Endpunkt ist die Typ-2-Diabetes-Remission nach mindestens 12 Monaten.</p> <p>Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bisher keine einheitliche Operationalisierung dieses Endpunkts existiert und nicht zwingend jede Operationalisierung der Typ-2-Diabetes-Remission Patientenrelevanz besitzt. Im Rahmen der Studienplanung sollte daher darauf geachtet werden, eine patientenrelevante Operationalisierung der Typ-2-Diabetes-Remission zu wählen. Diese beinhaltet aus Sicht des G-BA insbesondere, dass der Blutzuckerspiegel trotz</p>	<p>In klinischen Studien zu anderen invasiven Verfahren zur Stoffwechselregulierung bei Typ-2-Diabetikern (metabolische Chirurgie) wird in vielen Fällen die Typ-2-Diabetes-Remission mindestens 12 Monate nach der Intervention als primärer Endpunkt betrachtet. Folglich sollte auch in der Erprobungsstudie die Typ-2-Diabetes-Remission nach mindestens 12 Monaten als primärer Endpunkt gewählt werden.</p>	<p>Wenn man wirklich von Diabetes-Remission sprechen will, wären wir für folgende Operationalisierung:</p> <p>HbA1c <6.0 % und Nüchternnglucose <100 mg/dl ohne Antidiabetes-Medikamente</p> <p>Allerdings sollte zumindest als sekundärer Endpunkt auch eine "partielle Remission" definiert werden, z.B.</p> <p>$[(\Delta_HbA1c < -1 \%) \& (\text{unveränderte Antidiabetesmedikamente (DDD) oder weniger}) \text{ oder } \bullet [(\Delta_HbA1c \leq 0.5 \%) \& (\Delta_Antidiabetesmedikamente DDD \leq -1)]]$</p> <p>oder</p> <p>HbA1c < 6,5% ohne Antidiabetes-Medikamente</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>eines Absetzens sämtlicher Antidiabetika im Normalbereich bleibt.</p>	<p>Wie könnte eine patientenrelevante Operationalisierung der Typ-2-Diabetes-Remission formuliert werden? Halten Sie eine Nachbeobachtungsdauer von 12 Monaten nach der Intervention für die Erhebung des primären Endpunkts für angemessen?</p>	<p>12 Monate erscheinen zur Evaluation des primären Endpunkts sinnvoll, allerdings sollten unbedingt weitere Nachsorgen erfolgen, um den ggf. langfristigen Erfolg zu dokumentieren. Ggf. noch Veränderung der Fettleber (Fibroscan? Labor?) Auch hier ist die Frage der standardisierten Wiederholung des Eingriffes zu klären, oder soll nur einmal interveniert werden).</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind (unter anderem) zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität, • mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen, • gesundheitsbezogene Lebensqualität, • unerwünschte Ereignisse, insbesondere: <ul style="list-style-type: none"> ○ symptomatische Hyper- und Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Veränderungen des HbA1c-Werts, ○ (weitere) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. 	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Fettleber? Wie bereits erwähnt ggf. als Sekundärzielparameter In jedem Fall sollte der BMI als sekundärer Endpunkt mit erfasst werden. Gesamtmortalität und CV-Mortalität sind sehr wichtige Endpunkte, die aber nur Sinn machen, wenn die Studie eine ausreichende Dauer hat.</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.		
Studientyp und Beobachtungszeitraum		
Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Randomisierung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Wir stimmen unbedingt zu: randomisiert, multizentrisch, sham-kontrolliert)
	Halten Sie eine stratifizierte Randomisierung nach BMI und/oder nach Insulinpflicht für sinnvoll, um in Subgruppenauswertungen untersuchen zu können, ob sich die Ergebnisse zum einen zwischen Patientinnen und Patienten unterschiedlicher BMI-Kategorien und zum anderen zwischen Patientinnen und Patienten mit versus ohne Insulinpflicht unterscheiden?	Kommt auf die Fallzahlplanung an – prinzipiell: ja
Neben den Studienteilnehmenden sollen auch die weiterbehandelnden Personen	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls	Ja

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
sowie die Endpunkterheber verblindet sein.	nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	
Die patientenindividuelle Nachbeobachtung soll mindestens 12 Monate nach der Intervention betragen.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Nachbeobachtungsdauer überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Wie oben schon ausgeführt, wäre es unbedingt wünschenswert, wenn die Nachbeobachtung länger als 12 Monate durchgeführt wird.

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	20-30
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Hängt von der Fallzahlplanung ab
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Vergütungsanreiz? Förderung Jedes Studienzentrum braucht ausreichende Expertise sowohl im endoskopischen Bereich, wie im Management des Diabetes
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Es wird immer konkurrierende Studien geben. Dies muss man in der Zentrenauswahl mit berücksichtigen.
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung	Zentrum mit hoher endoskopischer Expertise, Diabeteszentrum, Maximalversorger

Fragebogen



Ergänzende Fragen	
der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Ja
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen

<p>Überlegungen des G-BA zur näherungsweisen Fallzahlschätzung</p>	<p>Wie lautet Ihre Einschätzung?</p>
<p>Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts maßgeblich. Diese wiederum hängt maßgeblich von der Operationalisierung des primären Endpunkts (hier: Typ-2-Diabetes-Remission) ab.</p> <p>Unter Annahme einer Effektstärke von beispielsweise 20 % (30 % Remission in der Interventionsgruppe, 10 % Remission in der Kontrollgruppe) basierend auf Effektstärken wie sie in klinischen Studien zur metabolischen Chirurgie beobachtet werden [7], jedoch unter Berücksichtigung der in dieser Erprobungsstudie vergleichsweise breit definierten Studienpopulation, z. B. keine Einschränkung des BMI, ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie (100 bis < 500).</p>	<p>Bei gewünschter Erfassung weiterer Parameter (BMI, Fettleber, ...) eher an die 500 wünschenswert</p>
<p>Schätzung der Overheadkosten und der Dauer der Erprobungsstudie (Beispiel)</p>	<p>Wie lautet Ihre Einschätzung?</p>
<p>Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier: 200 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5500 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,1 Millionen € berechnen.</p>	<p>Klingt plausibel</p>

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



Funktion des Einschätzenden

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

Hersteller – Fractyl Laboratories, Inc.

Fragebogen

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes, bei denen die Betazellfunktion des Pankreas erhalten geblieben ist und deren Diabetes trotz oraler und/oder injizierbarer glukosesenkender Medikamente und/oder einer langwirkenden Insulintherapie schlecht kontrolliert wird, die Endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut in Ergänzung zur Standardbehandlung im Vergleich zur alleinigen Standardbehandlung bezüglich der Typ-2-Diabetes-Remissionsrate überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
<p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • erwachsene Patientinnen und Patienten • mit Typ-2-Diabetes, bei denen die Betazellfunktion des Pankreas erhalten geblieben ist <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • deren Diabetes trotz Ausschöpfung von leitliniengerechter medikamentöser und nichtmedikamentöser Behandlung schlecht kontrolliert wird. <p>Der Patienteneinschluss soll unabhängig vom Body-Mass-Index (BMI) erfolgen (siehe auch die Ausführungen zur Randomisierung).</p>		<p>Grundsätzlich befürworten wir die Populationskriterien für eine Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und des Sicherheitsprofils von Revita DMR bei allen Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2D). Da jedoch insulinbehandelte Patienten das höchste Risiko für T2D-Komplikationen, einschliesslich Hypoglykämie, aufweisen, haben wir eine globale, randomisiert-kontrollierte Studie durchgeführt, um dieses wichtige Segment als erstes primäres Ziel für Revita DMR zu untersuchen.</p> <p>Darüber hinaus haben mit Insulin behandelte T2D-Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko für einen schlechten Verlauf, sollten sie an COVID-19 erkranken:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ COVID-19-Patienten mit T2D haben ein erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen wie Atemversagen, akute Herzschädigung und Tod [1,2] ○ Eine aktuelle Studie zeigte, dass die Sterblichkeit von Patienten mit COVID-19 und T2D bei Patienten, die mit Insulin behandelt wurden, signifikant höher war als bei denen,

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>die mit anderen antidiabetischen Medikamenten behandelt wurden [3]</p> <p>Wir denken daher, dass die Population auf die Patienten, die bereits Insulin erhalten, fokussiert werden sollte.</p> <p>Die von der FDA zugelassene Revita T2Di Studie bietet dementsprechend klare Orientierungspunkte für die Einschlusskriterien der Studienpopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - erwachsene Typ-2 Diabetiker mit erhaltener Betazellfunktion (gemessen am c-Peptid), - mit höheren Graden der Insulinresistenz - deren Diabetes trotz oraler medikamentöser Behandlung plus Insulintherapie schlecht eingestellt ist <p>In der Revita T2Di-Studie werden insbesondere Patienten untersucht, die auf Insulin eingestellt sind und denen keine anderen therapeutischen Optionen zur Verfügung stehen als das Insulin weiter zu erhöhen und damit zusätzliche Risiken für Komplikationen einzugehen (weil sich trotz Insulin keine ausreichende Kontrolle der Erkrankung einstellt). Die T2Di-Studie nimmt die Patienten unter Insulin in den Fokus, weil es gerade hier einen hohen – bisher nicht gedeckten – medizinischen Bedarf an Behandlungsalternativen gibt.</p> <p>Wir stimmen zu, dass der Einschluss von Patienten generell unabhängig vom BMI erfolgen sollte, jedoch wurden in dieser Studie Patienten mit BMI <28 oder >40 ausgeschlossen, um das Patientenrisiko bei hohem BMI zu minimieren und die Homogenität zu</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>erhalten. Es gibt keine weitere Korrelation zwischen BMI und potenziellem Patientennutzen innerhalb des Studiendesigns</p> <p>Die vollständige Liste der Ein- und Ausschlusskriterien finden Sie in Abschnitt 6.1 Zulassungskriterien auf Seite 57 des T2Di Pivotal Trial Protocol [4]</p>
<p>Im Rahmen der Studienplanung soll unter Einbindung entsprechender klinischer Expertise entschieden werden, ob die Studienteilnehmenden vor und/oder nach der Intervention auf eine bestimmte medikamentöse Antidiabetestherapie umzustellen sind.</p>		<p>Die Revita T2Di-Studie umfasst ein detailliertes Protokoll, welches den klinischen Richtlinien für die Anpassung der Medikation nach dem Eingriff folgt. Eine Washout-Periode vor dem Eingriff ist Standardpraxis in Studien mit neuen Therapien für Diabetes und ist erforderlich, um die Homogenität der Studienpopulation zu erhalten. Um mit einer angemessenen Anzahl von Patienten eine adäquate Power zu erreichen, ist es erforderlich, Störgrößen, die das Studienergebnis beeinflussen könnten, weitestgehend zu eliminieren. Daher wurden die folgenden Standards in das Protokoll aufgenommen, um die Konsistenz unabhängig vom Studienarm über alle Studienteilnehmer zu gewährleisten:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Hintergrundmedikation (homogenisiert, um nach einer Auswaschphase konsistent zu sein, falls zutreffend) (2) Glukoseüberwachung und -management nach dem Eingriff (3) Ernährungs- und Lebensstilmanagement (4) Medikamentenanpassung bei Hyper- und Hypoglykämie (speziell Abschnitt 9 Glykämie-Management, Seiten 83-87 des T2Di-Protokolls [4] befasst sich mit dem Prozess

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>der Anpassung oder Hinzufügung von Medikamenten nach dem Eingriff)</p> <p>(5) Bestätigung der Adhärenz zu verordneten Therapien</p> <p>Es ist wichtig, dass eine Studie zu Revita bei T2D diese Variablen so kontrolliert, dass Homogenität und Konsistenz bei allen Patienten und an allen klinischen Standorten gewährleistet ist.</p>
Intervention		
<p>Mittels Duodenoskopie wird</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Ballonkatheter appliziert, • die duodenale Schleimhaut durch Injektion einer Kochsalzlösung in die Submukosa abgehoben (submukosales Lifting), • über die Länge des Ballonkatheters im Rahmen einer wechselnden Füllung des Ballons mit kaltem und heißem Wasser im Zyklus kalt-heiß-kalt die duodenale Schleimhaut abladiert <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • das submukosale Lifting und die Ablation schrittweise wiederholt, 		<p>Die Intervention beschreibt das Revita DMR-Verfahren hinlänglich. Eine vollständige Beschreibung des Geräts und der Ablation finden Sie in Abschnitt 11 "Investigational Device and Intervention Procedure" auf den Seiten 88-89 des T2DI Pivotal Trial Protocol. [4]</p> <p>Die Schulung ist eine kritische Komponente der T2Di Pivotal-Studie, die wir sehr ernst nehmen. Es ist wichtig, dass der behandelnde Arzt und das Team in der Revita DMR-Prozedur angemessen geschult sind, um sowohl die Sicherheit als auch die Konsistenz der Behandlung zu gewährleisten. Zu diesem Zweck haben wir mit Experten verschiedener gastroenterologischer Fachgesellschaften zusammengearbeitet, um die in die Studie integrierten Schulungsmaterialien zu entwickeln. Sowohl Fachpersonal als auch behandelnden Ärzten werden über die Selektion geeigneter</p>

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>bis das Duodenum von unmittelbar distal der Papilla Vateri bis zum Treitz'schen Band behandelt ist.</p>		<p>Studienzentren sorgfältig ausgewählt. Sie durchlaufen dann ein intensives Training mit sowohl didaktischen (Video) als auch Simulationsmodulen, Begleitung von Fällen durch einen erfahrenen Experten und eine Trainingsphase, die es den behandelnden Ärzten ermöglichen die Prozedur bestmöglich zu erlernen, bevor die Randomisierung und die Behandlung der Studienpatienten erfolgt.</p>

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Vergleichsintervention (Kontrolle)		

Fragebogen

<p>Die Vergleichsintervention ist eine Scheinbehandlung.</p>	<p>Welche Art von Scheinbehandlung zur Verblindung der Patientinnen und Patienten könnte hier unter Berücksichtigung des Schadenspotenzials vertretbar sein?</p>	<p>Generell befürworten wir die Scheinbehandlung als geeignete Vergleichsmethode. Bisher gibt es keine Studien zu metabolischen Verfahren, einschließlich bariatrischer Operationen, die scheinkontrolliert sind. Revita DMR ist das einzige Verfahren für Stoffwechselkrankheiten, das bereits eine scheinkontrollierte Studie in der EU abgeschlossen und zudem eine weitere - die Revita T2Di Pivotal Studie - laufen hat.</p> <p>Bei der Revita T2Di Pivotal Studie handelt es sich um eine randomisierte, scheinkontrollierte Studie. Der Scheinarm besteht darin, dass der Katheter in den Zwölffingerdarm gelegt, aber nicht aktiviert wird. Nur das behandelnde Endoskopie-Team weiß, welche Patienten mit Revita DMR oder Sham behandelt werden. Der behandelnde Endokrinologe, das klinische Studienteam und der Patient sind alle für die Randomisierung verblindet. Unabhängig vom Randomisierungsarm werden die Patienten mit dem exakt gleichen Protokoll für die Nachbehandlung, Medikamentenanpassung und Aufzeichnung von Ereignissen behandelt.</p> <p>Eine vollständige Beschreibung der Randomisierungs- und Verblindungsprozeduren finden Sie im T2Di-Studienprotokoll in Abschnitt 7 Studienbesuche ab Seite 65.[4]</p> <p>Der Sham-Arm im Revita T2Di-Protokoll ist nicht mit einem Placebo-Verfahren gleichzusetzen, da sich alle Patienten einem</p>
--	--	---

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>endoskopischen Eingriff unterziehen, eine vorgeschriebene 2-wöchige Diät nach dem Eingriff einhalten und im Verlauf der Studie ein engmaschigeres Diabetes-Management erhalten als dies in der Versorgungsrealität typischerweise zu erwarten wäre. Folglich liefert eine scheinkontrollierte Studie ein wichtiges Maß für Sicherheit & Wirksamkeit der DMR, ist aber für den Nachweis des Nutzens in der Versorgungsrealität nicht ausgelegt. Wenn es um die Frage des Nutzens der DMR für eine Real world Patientenpopulation geht, kann man stattdessen eine pragmatischere, offene Phase-3-Studie durchführen, wie dies bei anderen Gerätetechnologien geschehen ist. Diese könnte durchgeführt werden, nachdem die scheinkontrollierte T2Di-Studie die Sicherheit und Effektivität nachgewiesen hat.</p> <p>Die Rekrutierung von Patienten für klinische Studien mit Scheinbehandlung ist nicht einfach. Deshalb werden bei diesen Studien nach einem definierten Zeitpunkt so genannte „cross-over“-Behandlungen durchgeführt. Dabei wird den Patienten der Scheinbehandlungsgruppe die Intervention nach einem angemessenen Beobachtungszeitraum angeboten. Wir sind überzeugt, dass dies auch hier eine überlegenswerte Option ist, da die Rekrutierung ohnehin eine Herausforderung darstellt (siehe auch Abschnitt „ergänzende Fragen“).</p>
<p>Endpunkte</p>		

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Der primäre Endpunkt ist die Typ-2-Diabetes-Remission nach mindestens 12 Monaten.</p> <p>Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bisher keine einheitliche Operationalisierung dieses Endpunkts existiert und nicht zwingend jede Operationalisierung der Typ-2-Diabetes-Remission Patientenrelevanz besitzt. Im Rahmen der Studienplanung sollte daher darauf geachtet werden, eine patientenrelevante Operationalisierung der Typ-2-Diabetes-Remission zu wählen. Diese beinhaltet aus Sicht des G-BA insbesondere, dass der Blutzuckerspiegel trotz eines Absetzens sämtlicher Antidiabetika im Normalbereich bleibt.</p>	<p>In klinischen Studien zu anderen invasiven Verfahren zur Stoffwechselregulierung bei Typ-2-Diabetikern (metabolische Chirurgie) wird in vielen Fällen die Typ-2-Diabetes-Remission mindestens 12 Monate nach der Intervention als primärer Endpunkt betrachtet. Folglich sollte auch in der Erprobungsstudie die Typ-2-Diabetes-Remission nach mindestens 12 Monaten als primärer Endpunkt gewählt werden.</p> <p>Wie könnte eine patientenrelevante Operationalisierung der Typ-2-Diabetes-Remission formuliert werden?</p> <p>Halten Sie eine Nachbeobachtungsdauer von 12 Monaten nach der Intervention für die Erhebung des primären Endpunkts für angemessen?</p>	<p>Wir glauben nicht, dass ein Vergleich mit der bariatrischen Chirurgie für die Bewertung von Revita DMR aufgrund des unterschiedlichen Nutzen-Risiko-Profiles angemessen ist. Darüber hinaus sind wir der Meinung, dass ein Remissionsendpunkt für die insulinbehandelte Population, auf die wir abzielen, weder möglich noch praktikabel ist (Annahme: Remission = HbA1c ≤ 6,5 % ohne weitere antidiabetische Medikation).</p> <p>Das Nutzen-Risiko-Profil von Revita DMR ist nicht vergleichbar mit den wesentlich invasiveren metabolischen Operationen, wie z. B. der bariatrischen Chirurgie. Die bariatrische Chirurgie ist mit erheblichen Risiken und Komplikationen verbunden, einschließlich des Todesrisikos und eines umfangreichen Nebenwirkungsprofils. Im Gegensatz dazu ist Revita ein oberer endoskopischer Eingriff, der relativ einfach durchzuführen ist und weder chirurgische Veränderung des Darms noch ein Langzeitimplantat erfordert und ein günstiges Nebenwirkungsprofil ohne Hinweise auf Langzeitkomplikationen aufweist. Die Population der Patienten (bereits unter Insulintherapie) ist so weit in der Erkrankung fortgeschritten, dass Remission hier nicht zu erwarten ist. Auch wenn dies bei einzelnen bariatrischen Eingriffen als Endpunkt angegeben wird, ist dies nicht auf die DMR übertragbar. Einerseits hat Revita DMR ein sehr günstiges Sicherheitsprofil und andererseits wirkt die Behandlung nicht über den Gewichtsverlust, sondern durch die Modulation der metabolischen Situation.</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>Insbesondere ist der Gewichtsverlust typischerweise der primäre Endpunkt der bariatrischen Chirurgie. Nach unserem Wissen wurde die bariatrische Chirurgie bisher noch nicht in einer randomisierten, scheinkontrollierten, multizentrischen Studie getestet, um eine T2D-Remission als primären Endpunkt zu erreichen, wie es von Revita DMR gefordert wird. Hingegen zeigten die Veröffentlichung von retrospektiven oder Beobachtungsstudien folgende Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Remission von T2D nach bariatrischer Chirurgie gelang bisher nur bei Patienten, die eine relativ kurze Erkrankungsdauer hatten und noch nicht unter Insulintherapie standen. [5] • In der chirurgischen Population insgesamt und in Übereinstimmung mit der Literatur ist die Diabetes-Remissionsrate umso geringer, je länger die Diabetes-Dauer vor der bariatrischen Chirurgie und je häufiger die Patienten eine Vielzahl antidiabetischer Medikamente einnehmen, insbesondere Insulin. [6] • Signifikante Prädiktoren für einen Rückfall (auch nach anfänglicher Remission) waren eine schlechte präoperative glykämische Kontrolle, Insulineinnahme und eine längere Diabetesdauer. [7]

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<ul style="list-style-type: none"> Die Ergebnisse bei insulinbehandelten Patienten basieren auf Studien mit kleinen Probandenzahlen, die auf Studiensituationen beschränkt sind. Es ist allerdings unklar, ob diese Ergebnisse auf die allgemeine Bevölkerung extrapoliert werden können. Der Insulinbedarf ist in der Tat mit einer geringeren Diabetes-Remissionsrate verbunden. [8] <p>Als Ergebnis der oben genannten Erkenntnisse und unserer bisherigen klinischen Daten können wir nicht erkennen, wie eine Remissionsstudie für Revita DMR in einer insulintherapierten Population durchgeführt werden kann. Daher glauben wir, dass ein Remissionsendpunkt in der mit Insulin behandelten Population weder sinnvoll noch erreichbar ist.</p> <p>Im Gegensatz zur bariatrischen Chirurgie hat sich Revita DMR in den bisherigen Studien als minimalinvasiv, für die Patienten breit zugänglich, sicher und gut verträglich erwiesen.</p> <p>Wir glauben deshalb, dass der Anteil der Patienten, die kein Insulin mehr benötigen (im Gegensatz zur Remission) im Zusammenhang mit einer verbesserten glykämischen Kontrolle ($HbA1c \leq 7,0\%$) ein sehr geeigneter Endpunkt für die Anwendung der DMR bei dieser Population darstellt. Die Senkung des Insulinbedarfs oder der Verzicht auf Insulin senkt die inhärenten Komplikationen und Risiken von Insulin für die Patienten (insbesondere schwere Hypoglykämien).</p> <p>Wir stimmen mit der Auffassung des G-BA überein, dass "der Blutzuckerspiegel trotz Absetzen" der Medikation im Normalbereich</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>bleibt, würden aber argumentieren, dass das Absetzen von Insulin ein wichtiger Schritt in Richtung des Ziels der Krankheitsmodifikation und letztlich der Remission wäre. Andere Medikamente – insbesondere orale Antidiabetika mit einem guten Verträglichkeitsprofil sollten weiter erlaubt sein.</p> <p>Zwar bezeichnet das IQWiG in den tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA vom 18.03.2021 das Absetzen von Insulin alleine nicht als „patientenrelevanten Endpunkt“ sondern als Surrogat. Jedoch schreibt das IQWiG in verschiedenen Publikationen, dass Surrogatendpunkte durchaus geeignet sind, wenn es einen klaren und belegten Zusammenhang zu patientenrelevanten Endpunkten gibt [9].</p> <p>Insbesondere ist als belegt anzusehen, dass das Absetzen von Insulin ein hervorragendes Surrogat für das Risiko hypoglykämischer Ereignisse in dieser Population ist und mit patientenrelevanten Ergebnissen und Morbidität aufgrund der Insulintherapie verbunden ist. Die beigefügten Publikationen belegen den direkten Zusammenhang zwischen Insulintherapie und den Outcomes in einer Reihe von patientenrelevanten Endpunkten. Somit halten wir den Endpunkt in der T2Di – Studie für einen nützlichen Surrogatendpunkt i.S. des IQWiG [10–20] .</p> <p>Wie bereits im Abschnitt Population erwähnt, gibt es bereits neuere Studien im Rahmen der Therapie von COVID-19 Patienten die zeigen, dass Typ-2 Diabetiker unter Insulin signifikant schlechtere Outcomes haben [1–3]. Somit kann man schließen,</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>dass Patienten mit gut kontrolliertem Diabetes ohne Insulintherapie eine bessere Überlebenschance haben. Dies ist aus unserer Sicht ein weiterer Beleg, dass der primäre Endpunkt der T2Di Studie durchaus als patientenrelevant einzustufen ist.</p> <p>In der T2Di-Studie werden Patienten, die den primären Endpunkt erreichen, gut kontrollierte Blutzuckerwerte unter Metformin und Empaglifozin haben - zwei Wirkstoffe mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Nutzen, welche die behandelnden Ärzte nicht absetzen wollen. Der Endpunkt wurde unter Mitwirkung von renommierten Meinungsführern aus den Bereichen Endokrinologie, Gastroenterologie und Kardiologie in den USA und Europa entwickelt. Daher glauben wir, dass der primäre Endpunkt in der T2Di-Studie, wie angegeben, eine patientenrelevante T2D-Verbesserung operationalisiert, die unserer Meinung nach für den G-BA akzeptabel und wünschenswert sein sollte.</p> <p>Zusammenfassend halten wir fest, dass der primäre Endpunkt der T2Di – Studie – wenn auch als Surrogat bezeichnet – eine starke Korrelation zu patientenrelevanten Endpunkten hat und von daher – besonders im Lichte der ansonsten deutlich höheren Patientenzahl – tauglich ist, um auf patientenrelevante Effekte schließen zu können.</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>Wir stimmen zu, dass für den Endpunkt der glykämischen Kontrolle mit Insulinreduktion eine 12-monatige Nachbeobachtungszeit angemessen und bereits im T2Di-Design enthalten ist.</p> <p>Ergänzend sei an dieser Stelle noch einmal auf die notwendige Cross-over Möglichkeit für die Betroffenen aus der Kontrollgruppe hingewiesen. Es ist zu prüfen, in wie weit aus ethischen Gesichtspunkten der Beobachtungszeitraum von 12 Monaten mit möglicher Verschlechterung der gesundheitlichen Situation haltbar ist. Aus Machbarkeitsgründen wurde bei T2Di ein Cross-over nach 6 Monaten (24 Wochen) festgelegt.</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind (unter anderem) zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität, • mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen, • gesundheitsbezogene Lebensqualität, • unerwünschte Ereignisse, insbesondere: 	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Wir stimmen zu, Beobachtungsdaten (vs. statistische) zu diesen Endpunkten zusätzlich zu erheben. Darüber hinaus sind wir der Meinung, dass andere wichtige sekundäre Endpunkte für diese Population als patientenrelevant betrachtet werden sollten - insbesondere Gewicht, Lipidprofil und Leberendpunkte - da sie den Patienten zusätzliche Medikamente auferlegen können. Die Revita T2Di Studie erfasst diese sekundären Endpunkte. Zur Bewertung der Lebensqualität werden das PROMIS® (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) und der RAND-SF 36 Fragebogen eingesetzt.</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<ul style="list-style-type: none"> ○ symptomatische Hyper- und Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Veränderungen des HbA1c-Werts, ○ (weitere) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. <p>Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.</p>		<p>Für die LQ-Messung werden auch die individuellen Patientenpräferenzen und die Kosten im Zusammenhang mit dem Gesundheitswesen erhoben.</p> <p>Das Revita® DMR-Verfahren hat bisher ein angemessenes Sicherheitsprofil und wird gut vertragen. Bei der Mehrheit der Patienten traten in den ersten Tagen nach dem Eingriff nur leichte behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (engl. TEAEs) auf, die sich von selbst einstellten und vorübergehend waren. Es gibt keine Hinweise auf unerwartete Sicherheitssignale, die die Patienten der Studie einem unangemessenen Sicherheitsrisiko aussetzen. Es gab keine geräte- oder verfahrensbedingte unerwartete schädliche Wirkungen des Geräts (engl. UADEs) oder Todesfälle in irgendeiner klinischen Studie mit dem Revita® System. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit dem Gerät und/oder dem Verfahren sind selten und haben in den bisher durchgeführten Studien an Häufigkeit abgenommen. In der ersten First-In-Human (FIH)-Studie, in der eine ältere Version des Katheters (Dual-Katheter) verwendet wurde, gab es eine Reihe von Patienten, bei denen mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (engl SAE) auftrat (12,3 %), einschließlich Episoden von Duodenalstenose. Fractyl führte signifikante Änderungen an der Geräte- und Verfahrensschulung durch, die in der Folge zu einem drastischen Rückgang aller geräte- und verfahrensbezogenen SAEs und zu keinen weiteren Fällen von</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>Duodenalstenose führten. Nach dieser bedeutenden Entwicklungsarbeit hat sich das Revita® System als sicher erwiesen mit nur wenigen SAEs bei behandelten Patienten (2,2 %, Revita-1; 2,4 %, Revita-2, und 0 % in den INSPIRE-, NASH- und DOMINO-Studien) bei insgesamt 201 Patienten, die nach der Umstellung auf den Einzelkatheter behandelt wurden. Zudem zeigen Follow-up Endoskopien bei 39 Patienten in den Revita-1- und Revita-2-Studien keine Hinweise auf eine Schädigung der Duodenalschleimhaut im Langzeitverlauf nach der Gewebeheilung. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Fractyl in mehreren Studien über 250 Patienten mit dem Revita® System behandelt hat. Das Revita® System hat sich bei diesen Patienten als sicher und gut verträglich erwiesen, wobei keine langfristigen Nebenwirkungen des Geräts oder des Verfahrens auftraten.</p> <p>Die vollständige Liste der sekundären und sicherheitsrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 4.2 Phase 2 der Zulassungsstudie ab Seite 52 aufgeführt [4]. Nachfolgend sind ausgewählte sekundäre Endpunkte, die den Kriterien des G-BA entsprechen, aufgeführt:</p> <p>Wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<ul style="list-style-type: none"> • Prozentsatz der Probanden, die in Woche 24 einen HbA1c-Wert von $\leq 7,0$ % erreichen und die in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert eine Insulinreduktion von 50 % oder mehr aufweisen (einschließlich Insulinentzug), DMR vs. Sham • Prozentsatz der Probanden, die in Woche 24 einen HbA1c-Wert von $\leq 7,0$ % erreichen, die in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert die gleiche oder eine geringere Insulinmenge (einschließlich Insulinentzug) erhalten, DMR vs. Sham • Veränderung des Körpergewichts [Zeitrahmen: Baseline-Wert bis Woche 24 nach dem Eingriff], DMR vs. Sham <p>Zusätzliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Probanden mit abnormalen ALT-, AST- und GGT-Werten (definiert als oberhalb des ULN), Veränderung von ALT, AST, GGT, (Mittelwert, % normal, ≥ 17 IU Reduktion) [Zeitrahmen: Baseline-Wert bis Woche 24 nach dem Eingriff], DMR vs. Sham • Prozentsatz normal ($<5\%$), Prozentsatz mit $\geq 3\%$ absoluter Reduktion und Prozentsatz mit $\geq 30\%$ relativer Reduktion der MRI-PDFF-Werte bei Probanden mit MRI-PDFF-Basiswert $>10\%$ [Zeitrahmen: Basiswert bis Woche 24 nach Eingriff], DMR vs. Sham

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Körpergewichts bei Probanden, die einen HbA1c-Wert von $\leq 7\%$ erreichen, in Woche 24 [Zeitraumen: Baseline-Wert bis Woche 24 nach dem Eingriff], DMR vs. Sham • Veränderung des Nüchtern-C-Peptids [Zeitraumen: Baseline-Wert bis Woche 24 nach dem Eingriff], DMR vs. Sham • Veränderung des Nüchtern-Plasmaglukosespiegels (FPG) [Zeitraumen: Baseline-Wert bis Woche 24 nach dem Eingriff], DMR vs. Sham • Veränderung des HOMA-IR-Wertes [Zeitraumen: Basiswert bis Woche 24 nach der Behandlung], DMR vs. Sham • Veränderung im Fragebogen zur Zufriedenheit mit der Diabetes-Behandlung [Zeitraumen: Basiswert bis Woche 24 nach dem Eingriff], DMR vs. Sham • Veränderung des RAND Short Form (36) Health Survey (SF-36) [Zeitraumen: Baseline-Wert bis Woche 24 nach dem Eingriff], DMR vs. Sham • Veränderung in PROMIS® (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) [Zeitraumen: Basiswert bis Woche 24 nach dem Eingriff], DMR vs. Scheinbehandlung • Veränderung des kardiovaskulären Risikoscores (FRS-CVD) [Zeitraumen: Baseline-Wert bis Woche 24 nach dem Eingriff], DMR vs. Sham.

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>Weitere Informationen zu unerwünschten Ereignissen finden Sie im T2Di-Studienprotokoll, Abschnitt 12.2 Liste möglicher unerwünschter Ereignisse ab Seite 93 [4].</p>
Studientyp und Beobachtungszeitraum		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Randomisierung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Wir stimmen zu, dass eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie für die spezifischen Endpunkte, die wir oben in unserer Diskussion über geeignete Endpunkte skizziert haben, essentiell ist. Wie wir bereits erwähnt haben, ist es jedoch wichtig zu beachten, dass es bei T2D noch nie eine randomisierte, schein-kontrollierte Studie für irgendwelche Therapien gab, die auf den Nachweis einer Remission abzielen. Es gibt auch kein Medikament für T2D, das jemals eine Diabetes-Remission nachgewiesen hat.</p> <p>Die Revita T2Di Pivotal Studie ist eine randomisierte, multizentrische, schein-kontrollierte Studie und ist die zweite randomisierte, schein-kontrollierte Studie zu Revita DMR.</p>
	<p>Halten Sie eine stratifizierte Randomisierung nach BMI und/oder nach Insulinpflicht für sinnvoll, um in Subgruppenauswertungen untersuchen</p>	<p>Eine schein-kontrollierte, doppelt verblindete Studie erfordert eine sehr sorgfältige Kontrolle der Variablen, die den primären Endpunkt beeinflussen können.</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	<p>zu können, ob sich die Ergebnisse zum einen zwischen Patientinnen und Patienten unterschiedlicher BMI-Kategorien und zum anderen zwischen Patientinnen und Patienten mit versus ohne Insulinpflicht unterscheiden?</p>	<p>Basierend auf unserer früheren Studienerfahrung und der veröffentlichten Literatur glauben wir nicht, dass der BMI ein Prädiktor für die Ergebnisse der DMR ist.</p> <p>Wir wären besorgt über die Durchführung einer einzelnen Studie, die sowohl mit Insulin behandelte als auch nicht mit Insulin behandelte Patientenpopulationen umfasst, da, wie oben beschrieben, die Homogenität der Patienten bei Studieneintritt gewährleistet sein muss.</p> <p>Daher haben wir uns in der T2Di-Studie dafür entschieden, uns auf Patienten zu konzentrieren, die mit Insulin behandelt werden. Die Randomisierung wird nicht nach BMI stratifiziert. Im Namen der Homogenität und der Wahrscheinlichkeit, den primären Endpunkt zu erreichen, wurden Patienten innerhalb eines bestimmten Insulinbedarfs (20-60 Einheiten Basalinsulin täglich mit HbA1c von 7,5-9,5%) ausgewählt. Es werden Subgruppenanalysen nach BMI und Insulinbedarf durchgeführt.</p>
<p>Neben den Studienteilnehmenden sollen auch die weiterbehandelnden Personen sowie die Endpunkterheber verblindet sein.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Wir stimmen zu, dass eine Verblindung für eine Studie, die für die spezifischen Endpunkte konzipiert ist, die wir oben in unserer Diskussion über geeignete Endpunkte dargelegt haben, unerlässlich ist. In Revita T2Di ist das behandelnde Endoskopie-Team die einzige Gruppe in der Behandlungskette, die weiß, welche Patienten mit Revita DMR oder Sham behandelt werden. Der behandelnde Endokrinologe ist blind für die Randomisierung und behandelt daher jeden Patienten mit dem exakt gleichen Protokoll für die</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>Nachbehandlung, Medikamentenanpassung und Aufzeichnung von Ereignissen.</p> <p>Eine vollständige Beschreibung der Randomisierungs- und Verblindungsprozeduren finden Sie im T2Di-Studienprotokoll Abschnitt 7 Studienbesuche ab Seite 65.[4]</p>
<p>Die patientenindividuelle Nachbeobachtung soll mindestens 12 Monate nach der Intervention betragen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Nachbeobachtungsdauer überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Ja, wir stimmen einer 12-monatigen Nachbeobachtungszeit zu, basierend auf den Endpunkten, die wir oben empfohlen haben. Ein 12-monatiger Nachbeobachtungszeitraum ist bereits im Design der Revita T2Di-Studie enthalten.</p> <p>Es ist zu überlegen, die gesamte Population nach einer – zu empfehlenden – Cross-over Behandlung für 24-36 Monate weiter zu beobachten, um noch mehr Ergebnisse zur Langzeitwirkung der Reviat DMR zu erhalten.</p> <p>Die vollständige Beschreibung des Nachbeobachtungszeitraums finden Sie im T2Di-Studienprotokoll Abschnitt 7 Studienbesuche ab Seite 75 [4].</p>

Ergänzende Fragen	
<p>Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?</p>	<p>Es wäre entscheidend, hochqualifizierte Endoskopiker und Endokrinologen mit Erfahrung in der Durchführung von klinischen T2D-Studien zu haben. Ebenso wäre eine strenge Kontrolle über die Verblindung</p>

Fragebogen



Ergänzende Fragen	
	<p>der verschiedenen Teams nötig. Wir schätzen, dass es in Deutschland nicht viel mehr als 20-25 Zentren gibt, die über die nötige Erfahrung, Kapazität und Kompetenz verfügen, um an der vorgeschlagenen Studie teilzunehmen. Derzeit evaluieren wir 3 Zentren in Deutschland, die an der Revita T2Di-Studie teilnehmen sollen.</p>
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	<p>Wir schätzen eine durchschnittliche Rekrutierungsrate von 0,5 Patienten pro Standort und Monat für eine Studie mit den von uns definierten Endpunkten und mit bedeutenden Investitionen in geeignete und genehmigte digitale Medien zur Rekrutierung. Wenn eine alternative Studie zu Revita T2Di durchgeführt werden würde und alle 20 qualifizierten Standorte in Deutschland teilnehmen, könnte die Studie wahrscheinlich mit einer Best-Case-Rate von etwa 10 Patienten pro Monat rekrutieren. Geht man von einer Studie mit 400 Probanden aus, würde allein die Rekrutierung etwa 40 Monate oder länger dauern. Mit einer anschließenden einjährigen Nachbeobachtung aller Probanden würde die gesamte Studiendauer über sechs Jahre betragen. Außerdem würde die Rekrutierung mit der bereits von der FDA genehmigten Studie zu Revita T2Di an ausgewählten deutschen Standorten zusammenfallen.</p> <p>Die gesamte Revita T2Di-Studie wird bis zu 40 Standorte weltweit umfassen und die Rekrutierung von 400 Probanden wird voraussichtlich 20 Monate dauern.</p>

Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Wir investieren erheblich in die Rekrutierung über digitale Medien, um die Studie so schnell wie möglich durchführen zu können. Wir haben erste Anzeichen dafür, dass die Patienten sehr an Revita T2Di interessiert sind. Wenn Patienten auf diese Option aufmerksam gemacht werden, sind sie motiviert, mehr über die Studie zu erfahren.
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Wir glauben nicht, dass eine zusätzliche deutschlandspezifische Studie zum jetzigen Zeitpunkt notwendig ist. Sollte eine solche in Erwägung gezogen werden, würde sie mit der laufenden Rekrutierung der bestehenden Revita T2Di-Studie konkurrieren. Darüber hinaus muss sie sicherstellen, dass die folgenden Designprinzipien umgesetzt werden, um Konsistenz und Qualität der Studienergebnisse zu gewährleisten: <ul style="list-style-type: none"> • Homogenität der Probanden über verschiedene klinische Standorte hinweg • Angemessene Schulung der Ärzte und des Teams für die Durchführung des Verfahrens • Strenge Kontrolle für die glykämische Überwachung und das Management • Konsistente Ernährungs- und Lebensstilprotokolle
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.	Die Voraussetzungen für die Revita T2Di Studie sind im Studienprotokoll detailliert beschrieben [4].

Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Wir sind der Meinung, dass das Revita T2Di-Studienprotokoll die Versorgungsrealität im Hinblick auf die Durchführbarkeit der Tests und die Leistungserbringung angemessen berücksichtigt.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Wir sind der Meinung, dass die bestehende FDA-zugelassene Revita T2Di Pivotalstudie, die mehrere deutsche Standorte einschließt und die Schlüsselfragen des G-BA adressiert, das primäre Vehikel sein sollte, um zusätzliche Evidenz für Revita DMR zu erbringen. Wie in den Antworten auf die obigen Fragen dargelegt, sind wir der Ansicht, dass das Design und die Durchführung dieser Revita T2Di-Studie mit den Anforderungen des G-BA übereinstimmen. Insbesondere halten wir den primären Endpunkt der T2Di Studie für patientenrelevant, da das Absetzen von Insulin direkt mit einer Vielzahl von patientenrelevanten Endpunkten korreliert. Wir glauben, dass eine separate deutsche Studie mit der Rekrutierung kollidieren würde und andere aussagekräftige, aber erreichbare Endpunkte benötigen würde, die nicht bereits im Design von Revita T2Di enthalten sind.

Fragebogen



<p>Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung</p>	<p>Wie lautet Ihre Einschätzung?</p>
<p>Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts maßgeblich. Diese wiederum hängt maßgeblich von der Operationalisierung des primären Endpunkts (hier: Typ-2-Diabetes-Remission) ab.</p> <p>Unter Annahme einer Effektstärke von beispielsweise 20 % (30 % Remission in der Interventionsgruppe, 10 % Remission in der Kontrollgruppe) basierend auf Effektstärken wie sie in klinischen Studien zur metabolischen Chirurgie beobachtet werden [7], jedoch unter Berücksichtigung der in dieser Erprobungsstudie vergleichsweise breit definierten Studienpopulation, z. B. keine Einschränkung des BMI, ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie (100 bis < 500).</p>	<p>Power Analysen für die vom G-BA vorgeschlagenen Endpunkte sind unserer Ansicht nach nicht sinnvoll, da es noch nie eine schein kontrollierte Studie zur Remission von bariatrischen Operationen gab. Harte Endpunktstudien für andere Geräte in anderen therapeutischen Bereichen haben ca. 400 - 600 Patienten benötigt, ganz abhängig vom Design, den gewählten Endpunkten und dem Behandlungseffekt. Eine solche Größenordnung ist mindestens anzunehmen, wenn z.B. „Vermeidung von Hypoglykämien“ ein Endpunkt wäre.</p> <p>Effektgrößen- und Potenzierungsannahmen wurden bereits speziell für die Revita T2Di-Studie entwickelt, die ca. 100 offene Trainingsfälle und 288 randomisierte Probanden ergibt. Bitte beachten Sie das aktuelle Revita T2Di-Studienprotokoll, welches diesem Fragebogen beiliegt.</p>
<p>Schätzung der Overheadkosten und der Dauer der Erprobungsstudie (Beispiel)</p>	<p>Wie lautet Ihre Einschätzung?</p>
<p>Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier: 200 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5500 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,1 Millionen € berechnen.</p>	<p>Wir schätzen über 100.000 Euro pro Teilnehmer für eine ordnungsgemäße Studiendurchführung mit einer hochwertigen CRO und sorgfältiger Studienüberwachung und -durchführung (Abgeleitet aus den derzeitigen Kalkulation der T2Di Studie).</p> <p>Wie bereits ausgeführt, glauben wir, dass eine Studie mit einem Endpunkt wie „Vermeidung von Hypoglykämien“ (Remission ist – wie ausgeführt ungeeignet) mindestens 400 Probanden erfordert.</p>

Fragebogen



Schätzung der Overheadkosten und der Dauer der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
	Daher würde eine Studie mit 400 Probanden nach unserer Kalkulation etwa 40 Millionen Euro kosten.

Literaturliste

Einschätzung zum Thema „Endoskopische duodenale Thermoablation bei Diabetes mellitus Typ 2“

Literaturliste [Fractyl Laboratories, Inc.]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Shang et al
	TI:	The Relationship Between Diabetes Mellitus and COVID-19 Prognosis: A Retrospective Cohort Study in Wuhan, China
	SO:	The American Journal of Medicine: CLINICAL RESEARCH STUDY VOLUME 134, ISSUE 1, E6-E14, JANUARY 01, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.033
2	AU:	Wang et al
	TI:	COVID-19 and diabetes: the contributions of hyperglycemia
	SO:	Journal of Molecular Cell Biology, Volume 12, Issue 12, December 2020, Pages 958–962, DOI: https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa054
3	AU:	Yu et al
	TI:	Insulin Treatment Is Associated with Increased Mortality in Patients with COVID-19 and Type 2 Diabetes
	SO:	Cell metabolism. 2021;33(1):65-77.e2. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.11.014
4	AU:	Fractyl Laboratories, Inc.
	TI:	T2DI Pivotal Trial Protocol
	SO:	Fractyl Laboratories, Inc.
5	AU:	Jans et al
	TI:	Duration of type 2 diabetes and remission rates after bariatric surgery in Sweden 2007-2015: A registry-based cohort study
	SO:	PLoS medicine. 2019;16(11):e1002985. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002985
6	AU:	Panunzi et al
	TI:	Determinants of Diabetes Remission and Glycemic Control After Bariatric Surgery
	SO:	Diabetes care. 2016;39(1):166–74. DOI: 10.2337/dc15-0575
7	AU:	Arterburn et al
	TI:	A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass
	SO:	Obesity surgery. 2013;23(1):93–102. DOI: 10.1007/s11695-012-0802-1
8	AU:	Ardestani et al
	TI:	Insulin cessation and diabetes remission after bariatric surgery in adults with insulin-treated type 2 diabetes
	SO:	Diabetes care. 2015;38(4):659–64. DOI: 10.2337/dc14-1751
9	AU:	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
	TI:	Patientenrelevante Endpunkte - Das A und O der Nutzenbewertung

	SO:	Internet: abrufbar unter: https://www.iqwig.de/presse/mediathek/grafiken/infografik-patientenrelevante-endpunkte/
	AU:	Edridge et al
10	TI:	Prevalence and Incidence of Hypoglycaemia in 532,542 People with Type 2 Diabetes on Oral Therapies and Insulin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population Based Studies
	SO:	PloS one. 2015;10(6):e0126427. DOI: 10.1371/journal.pone.0126427
11	AU:	Meneghini et al
	TI:	The Diabetes Unmet Need with Basal Insulin Evaluation (DUNE) study in type 2 diabetes: Achieving HbA1c targets with basal insulin in a real-world setting
	SO:	Diabetes, obesity & metabolism. 2019;21(6):1429–36. DOI: 10.1111/dom.13673
12	AU:	Johnson-Rabbett et al
	TI:	Hypoglycemia in diabetes: The dark side of diabetes treatment. A patient-centered review
	SO:	Journal of diabetes. 2019;11(9):711–18. DOI: 10.1111/1753-0407.12933
13	AU:	Turchin et al
	TI:	Predictors and consequences of declining insulin therapy by individuals with type 2 diabetes
	SO:	Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2020;37(5):814–21. DOI: 10.1111/dme.14260
14	AU:	Mauricio et al
	TI:	Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in Europe and the USA
	SO:	Diabetes, obesity & metabolism. 2017;19(8):1155–64. DOI: 10.1111/dom.12927
15	AU:	Bloomfield et al
	TI:	Predictors and Consequences of Severe Hypoglycemia in Adults with Diabetes – A Systematic Review of the Evidence.
	SO:	VA-ESP Project #09-009; 2012; abrufbar unter: https://www.hsrd.research.va.gov/publications/esp/hypoglycemia-2012.pdf
16	AU:	Blumer et al
	TI:	Type 2 Diabetes, Hypoglycemia, and Basal Insulins: Ongoing Challenges
	SO:	Clinical therapeutics. 2017;39(8S2):S1-S11. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.09.020
17	AU:	Freeman
	TI:	Management of hypoglycemia in older adults with type 2 diabetes

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



Funktion des Einschätzenden

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

Privatperson – Prof. Dr. med. Michael Wilke

Fragebogen

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes, bei denen die Betazellfunktion des Pankreas erhalten geblieben ist und deren Diabetes trotz oraler und/oder injizierbarer glukosesenkender Medikamente und/oder einer langwirkenden Insulintherapie schlecht kontrolliert wird, die Endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut in Ergänzung zur Standardbehandlung im Vergleich zur alleinigen Standardbehandlung bezüglich der Typ-2-Diabetes-Remissionsrate überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
<p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • erwachsene Patientinnen und Patienten • mit Typ-2-Diabetes, bei denen die Betazellfunktion des Pankreas erhalten geblieben ist <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • deren Diabetes trotz Ausschöpfung von leitliniengerechter medikamentöser und nichtmedikamentöser Behandlung schlecht kontrolliert wird. <p>Der Patienteneinschluss soll unabhängig vom Body-Mass-Index (BMI) erfolgen (siehe auch die Ausführungen zur Randomisierung).</p>		<p>Bei der Auswahl der Population – auch und insbesondere im Zusammenspiel mit den angestrebten Endpunkten – ist darauf zu achten, relevante Confounder zu eliminieren.</p> <p>Insbesondere sollten folgende Parameter klar sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Entweder Patienten, die bereits Insulin erhalten oder Patienten, die bisher kein Insulin erhalten - Dauer der Erkrankung <p>Schließt man Typ-2 Diabetiker mit einer langen Erkrankungsdauer (> 6 Jahre ein), die bereits Insulin erhalten, so ist z.B. eine Remission nahezu ausgeschlossen. In diesem Fall ist Remission als primärer Endpunkt ungeeignet.</p> <p>Schließt man aber Patienten ein, die eine Erkrankungsdauer unter 6 Jahren haben und bisher mit oralen Antidiabetika behandelt werden, kann die Remission ggf. möglich sein.</p> <p>Somit sind Population und primärer Endpunkt zusammen zu betrachten, um nicht in die Gefahr zu geraten, eine Studie zu planen</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		und durchzuführen, die per se eine hoher Wahrscheinlichkeit des Scheiterns hat.
Im Rahmen der Studienplanung soll unter Einbindung entsprechender klinischer Expertise entschieden werden, ob die Studienteilnehmenden vor und/oder nach der Intervention auf eine bestimmte medikamentöse Antidiabetestherapie umzustellen sind.		Die Anpassung der Medikation hängt von den Einschlusskriterien ab. Eine Periode der Harmonisierung kann erforderlich sein oder auch nicht
Intervention		
<p>Mittels Duodenoskopie wird</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Ballonkatheter appliziert, • die duodenale Schleimhaut durch Injektion einer Kochsalzlösung in die Submukosa abgehoben (submukosales Lifting), • über die Länge des Ballonkatheters im Rahmen einer wechselnden Füllung des Ballons mit kaltem und heißem Wasser im Zyklus kalt-heiß-kalt die duodenale Schleimhaut abladiert <p>und</p>		<p>Prozedur ist hinreichend beschrieben</p> <p>Wie unter „Endpunkte“ näher ausgeführt, kann Remission bei einer bestimmten Patientengruppe nur erreicht werden, wenn auch eine signifikante Gewichtsabnahme erfolgt.</p> <p>Deshalb könnte man genauso eine bekannte Intervention, wie z.B. eine Lebensstiländerung mit und ohne DMR (bzw. Sham-DMR) vergleichen, um zu überprüfen, ob die Hinzunahme der</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<ul style="list-style-type: none"> das submukosale Lifting und die Ablation schrittweise wiederholt, bis das Duodenum von unmittelbar distal der Papilla Vateri bis zum Treitz'schen Band behandelt ist. 		<p>DMR zu einer bekannten Intervention einen zusätzlichen Effekt verursacht.</p> <p>Die bisherigen Studien zu DMR zeigen, dass die Prozedur eine Umstellung der hormonellen Situation in Bezug auf die Insulinkorektion herbeiführt, welche die Stoffwechselsituation von Typ-2-Diabetikern nachhaltig verbessert, aber keinen signifikanten Gewichtsverlust induziert.</p> <p>Aus verschiedenen Publikationen ist bekannt, dass z.B. Lebensstiländerungen mittels Ernährungsumstellung und signifikanter Gewichtsreduktion bei Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer und die bisher kein Insulin benötigen zu Remission führen kann [1,2]</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Vergleichsintervention (Kontrolle)		
<p>Die Vergleichsintervention ist eine Scheinbehandlung.</p>	<p>Welche Art von Scheinbehandlung zur Verblindung der Patientinnen und Patienten könnte hier unter Berücksichtigung des Schadenspotenzials vertretbar sein?</p>	<p>Unter dem Sicherheits- bzw. Schadensaspekt ist die Scheinbehandlung eine gute Vergleichsintervention.</p> <p>Zusätzlich ist im Hinblick auf die Rekrutierung und somit die generelle Machbarkeit zu bedenken, dass man Patienten bei einem Vergleich mit einer Scheinintervention typischerweise nach dem Erreichen des Zeitpunkts, an dem der primäre Endpunkt gemessen wird ebenfalls die Echtbehandlung anbietet (so genanntes Cross-over Design). Dies bedingt dann einen weiteren Nachbeobachtungszeitraum. Liegt der primäre Endpunkt bei 12 Monaten, so sollte dann die Population (inklusive der Cross-over Patienten) mindestens weitere 12 Monate beobachtet werden, weil man so erstens die Langzeiteffekte in der Interventionsgruppe und die Therapieeffekte in der Cross-over Gruppe der Population erfassen kann. Man erhält also mehr und aussagekräftigere Daten zur Nutzenbewertung der Intervention.</p> <p>Insgesamt wird mit der Scheinbehandlung eine höhere Ergebnissicherheit erreicht, da auch der Patient gegenüber dem Eingriff verblindet wird.</p>
Endpunkte		

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Der primäre Endpunkt ist die Typ-2-Diabetes-Remission nach mindestens 12 Monaten.</p> <p>Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bisher keine einheitliche Operationalisierung dieses Endpunkts existiert und nicht zwingend jede Operationalisierung der Typ-2-Diabetes-Remission Patientenrelevanz besitzt. Im Rahmen der Studienplanung sollte daher darauf geachtet werden, eine patientenrelevante Operationalisierung der Typ-2-Diabetes-Remission zu wählen. Diese beinhaltet aus Sicht des G-BA insbesondere, dass der Blutzuckerspiegel trotz eines Absetzens sämtlicher Antidiabetika im Normalbereich bleibt.</p>	<p>In klinischen Studien zu anderen invasiven Verfahren zur Stoffwechselregulierung bei Typ-2-Diabetikern (metabolische Chirurgie) wird in vielen Fällen die Typ-2-Diabetes-Remission mindestens 12 Monate nach der Intervention als primärer Endpunkt betrachtet. Folglich sollte auch in der Erprobungsstudie die Typ-2-Diabetes-Remission nach mindestens 12 Monaten als primärer Endpunkt gewählt werden.</p> <p>Wie könnte eine patientenrelevante Operationalisierung der Typ-2-Diabetes-Remission formuliert werden?</p> <p>Halten Sie eine Nachbeobachtungsdauer von 12 Monaten nach der Intervention für die Erhebung des primären Endpunkts für angemessen?</p>	<p>Remission nach 12 Monaten unter der Definition, dass der Blutzuckerspiegel – sicher ist auch der Anteil des glykosilierten Hämoglobins (HBA1c von $\leq 6,5\%$) als Parameter nützlich – bei Absetzen sämtlicher Antidiabetika wird in Studien zu bariatrischen Verfahren erreicht. Allerdings nur bei hoch invasiven Eingriffen, die nicht mehr rückgängig gemacht werden können. In einer 2021 veröffentlichten Arbeit, konnte gezeigt werden, dass die Effekte der Chirurgie in der Gruppe mit biliopankreatischer Diversion 10 Jahre anhalten [3]</p> <p>Neben der hohen Invasivität der Eingriffe ist weiterhin zu beachten, dass eine drastische Gewichtsabnahme bei Patienten mit relativ kurzer Erkrankungsdauer und geringer oder keiner Insulineinnahme vorgenommen wird.</p> <p>Die Gewichtsabnahme ist ein bekannter günstiger Prognosefaktor für die Entwicklung des Diabetes mellitus. Remission ist mit der Gewichtsabnahme eng verbunden [2]</p> <p>Die DMR ist ein Verfahren, das für sich genommen keine drastische Gewichtsabnahme herbeiführt. Sie wirkt über Veränderungen in der Sekretion bestimmter Hormone, die in die Regelung der Insulinsekretion eingebunden sind. Dieser Vorteil ist für sich genommen relevant, kann aber für die Patienten, die bisher im Fokus stehen, nicht direkt zur Remission führen.</p> <p>Remission kann nur erreicht werden, wenn die DMR zusammen mit einer gewichtsreduzierenden Intervention durchgeführt wird und dies in einer entsprechenden Population (siehe</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>dort), die neben einer kurzen Erkrankungsdauer, eine erhaltene Beta-Zell Funktion (Glukagontest erforderlich) hat und entsprechend übergewichtig ist. Sonst würde man a priori den Fehler machen Ziele zu definieren, die mit der gut verträglichen, einfachen endoskopischen DMR Prozedur, die ein erheblich günstigeres Komplikationsprofil als die bariatrische Chirurgie hat, nicht erreichbar sind.</p> <p>Aus verschiedenen Gründen ist es in der Langzeittherapie des Typ-2 Diabetes essentiell zu vermeiden, dass Patienten Insulin benötigen, weil Insulin mit einer Reihe von Langzeitnebenwirkungen einhergeht [4]. Insulin wird häufig – entgegen der Leitlinien – in einer frühen Phase verordnet. Patienten nehmen eher an Gewicht zu und sind damit im Risiko weitere – z.B. kardiovaskuläre Komplikationen – zu erleiden [5,6]. Auch neuere Arzneimittelstudien zielen darauf ab alternative Therapien zu Insulin zu evaluieren.</p> <p>In der laufenden T2Di – Studie werden Patienten mit langer Erkrankungsdauer, normalem Gewicht und Insulintherapie eingeschlossen. Ziel ist es hier zu zeigen, dass mit DMR ein höherer Anteil von Patienten in einer guten glykämischen Kontrolle ist (HBA1c \leq 7,0 %) und kein Insulin benötigt. Die Studie zielt darauf ab, den Vorteil der DMR in genau dieser Population zu zeigen.</p> <p>Es ist deshalb grundsätzlich zu überlegen mit der Entscheidung zu einer Deutschen Studie zu warten, bis die Ergebnisse der T2Di Studie vorliegen. In der Zwischenzeit können über andere</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>Wege (siehe Studiendesign) praktische Real-World Erfahrungen gesammelt werden, um die idealen Patienten für die DMR besser definieren zu können.</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind (unter anderem) zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität, • mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen, • gesundheitsbezogene Lebensqualität, • unerwünschte Ereignisse, insbesondere: <ul style="list-style-type: none"> ○ symptomatische Hyper- und Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Veränderungen des HbA1c-Werts, ○ (weitere) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. <p>Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Die zweckmäßigen sekundären (Beobachtungs) Endpunkte ohne entsprechende Power der Studie müssen im Zusammenhang mit Population, Intervention, Kontrollgruppe und insbesondere Studiendauer gesehen werden.</p> <p>Prinzipiell ist es wünschenswert, die angegebenen sekundären Endpunkte zu betrachten, dennoch muss man sehen, ob – auch wenn die Studie primär nicht darauf gepowert ist – genügend Patienten eingeschlossen sind und ausreichend lange nachbeobachtet wird, um Signale in Gesamt- bzw. kardiovaskulärer Mortalität sowie mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen erwarten zu können</p> <p>Ergeben sich hierfür keine Anhaltspunkte sollte man diese Endpunkte auch nicht messen, weil man vorher davon ausgehen kann, dass es keine Unterschiede in den Gruppen geben wird.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein wichtiger Faktor und sollte eingeschlossen werden</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.		
Studientyp und Beobachtungszeitraum		
Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Randomisierung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	<p>Derzeit wird bereits eine RCT mit DMR – die T2Di Studie – durchgeführt. Diese Studie wird sehr viele Erkenntnisse bringen und auch in 3 Deutschen Zentren durchgeführt.</p> <p>Generell ist die RCT natürlich eine Studienform mit – bei guter Planung und Durchführung – der höchsten Ergebnissicherheit.</p> <p>Nachdem aber bereits eine Studie läuft, die sicher wertvolle Erkenntnisse – auch für die Planung weiterer Studien – bringen wird, ist bis zur Beendigung dieser Studie die Erfassung aller DMR Patienten in einem prospektiven Register sinnvoll. Insbesondere könnte man so wichtige Informationen gewinnen, bei welchen Populationen welche Behandlungseffekte eintreten.</p> <p>Nach Abschluss der T2Di – Studie und der Auswertung des Registers kann dann – falls aus Sicht des G-BA erforderlich – eine RCT in Deutschland erwogen werden.</p> <p>Die Probleme konkurrierender Studien werden im Abschnitt Rekrutierung weiter erläutert.</p>
	Halten Sie eine stratifizierte Randomisierung nach BMI und/oder nach Insulinpflicht für sinnvoll, um in Subgruppenauswertungen untersuchen	Wenn eine RCT durchgeführt wird, sollte man bereits bei der Definition der Population und der Ein- bzw. Ausschlusskriterien diese zentralen Confounder berücksichtigen.

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	zu können, ob sich die Ergebnisse zum einen zwischen Patientinnen und Patienten unterschiedlicher BMI-Kategorien und zum anderen zwischen Patientinnen und Patienten mit versus ohne Insulinpflicht unterscheiden?	Will man BMI und Insulin als stratifizierende Faktoren mit einbeziehen, wächst die Größe der Strata und somit auch die benötigte Population.
Neben den Studienteilnehmenden sollen auch die weiterbehandelnden Personen sowie die Endpunkterheber verblindet sein.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Im Falle einer RCT sollte dies unbedingt der Fall sein.
Die patientenindividuelle Nachbeobachtung soll mindestens 12 Monate nach der Intervention betragen.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Nachbeobachtungsdauer überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	<p>12 Monate ist ein guter Zeitraum zur Erhebung des primären endpunkts. Wie im Abschnitt Vergleichsintervention erwähnt, muss bei einem Vergleich zur Scheintherapie ein Cross-over angeboten werden und dann sollte die gesamte Population weitere 12-24 Monate nachbeobachtet werden.</p> <p>Bei einem Cross-over Angebot ist dies aber auch der längste Zeitraum, der in Erwägung gezogen werden sollte, da die Patienten in der Kontrollgruppe sonst zu lange auf die Intervention warten müssen.</p> <p>Je nach primärem Endpunkt kann auch ein Zeitraum von 6 Monaten erwogen werden – bis dahin müssen die Behandlungsef-</p>

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>fekte eingetreten sein – damit könnte im Cross-over bei Vergleich gegen Scheinbehandlung Patienten die Intervention früher angeboten werden.</p>

Ergänzende Fragen	
<p>Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?</p>	<p>Eine Analyse von Daten aus den Qualitätsberichten ergab dass 88 Krankenhäuser mehr als 500 ERCP (Endoskopisch Retrograde Choledochopankratikographie) durchführen und Diabeteszentrum sind. Die ERCP als Indikatorprozedur wurde gewählt, weil die DMR in etwa ähnlich aufwändig ist. Das Diabeteszentrum wurde als Kriterium gewählt, um die qualifizierte Nachbetreuung sicherzustellen.</p> <p>Von diesen Zentren haben wahrscheinlich ca. 55-60 die nötige Infrastruktur, um an einer Studie teilzunehmen.</p>
<p>Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?</p>	<p>Die Zeit wird wesentlich durch die Rekrutierungszeit bestimmt. Je nach Effektstärke des Unterschieds zwischen Interventions- und Kontrollgruppe im primären Endpunkt müssen wahrscheinlich ca. 550 Personen rekrutiert werden. Geht man von 0,5 Patienten pro Zentrum pro Monat aus, so benötigt man rd. 46 Zentren, um die Patienten in 24 Monaten zu rekrutieren.</p> <p>Dies wird – parallel zur T2Di Studie, wo bereits mindestens 3 Zentren gebunden sein werden angesichts der geeigneten Zentren in Deutschland ein schwieriges Unterfangen.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Ergänzende Fragen	
	Auf jeden Fall sollte man – im Falle einer Deutschen RCT zur DMR – mit 45 Zentren rechnen.
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Je nach rechtlichen Möglichkeiten: soziale Medien (soweit erlaubt) und Einbindung der DMP Diabetespraxen rund um die Zentren.
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)	Wie bereits erwähnt läuft die T2Di Studie bereits. Sie wird direkt mit der DMR durchgeführt. Dazu laufen parallel eine Reihe von Arzneimittelstudien. Hier ist darauf zu achten, dass Zentren die geplante Rekrutierungsgeschwindigkeit im Studienvertrag zusagen.
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.	Jede Klinik, die ein Diabeteszentrum hat und erfahrene Endoskopiker in der Gastroenterologie sowie Erfahrung in der Teilnahme an klinischen Studien kann teilnehmen. Ausstattung und Voraussetzung zur Durchführung der DMR sind in der Bedienungsanleitung dargelegt
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Wie bereits unter primärer Endpunkt ausgeführt, kann Remission alleine mit DMR gegen Scheintherapie nicht gelingen, da die DMR keine für die Remission i.d.R. erforderliche drastische Gewichtsabnahme induziert. Um den Nutzen der DMR in der Population von Patienten mit Typ 2 Diabetes und Insulineinnahme zu evaluieren ist die T2Di Studie bereits hervorragend geeignet. Weitere Studien sollten eine gewichtsreduzierende Lebensstiländerung in den Blick nehmen und diese mit der DMR kombinieren.

Fragebogen

Ergänzende Fragen

Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.

Derzeit besteht ein Hindernis für die Durchführung einer Erprobungsstudie, die sich aus dem §137h SGB V ergibt. Lt. §137h haben Krankenhäuser Anspruch darauf, dass die Behandlung von der GKV vergütet wird. Die DMR ist mit den bestehenden DRGs nicht sachgerecht vergütet und sicher ein ntwK im Sinne des §137h SGB V, sonst gäbe es die Planung einer Erprobungsstudie nicht.

Leider hat das InEK – Institut die DMR jedoch mit einem NUB-Status 2 bewertet. Nachdem die DMR klar untervergütet ist, denkt das InEK ggf., dass die Methode nicht neu ist, bzw. legt hier andere Kriterien als der G-BA an. Nachdem das InEK keine nachvollziehbaren Begründungen zu NUB Entscheidungen veröffentlicht, ist derzeit nicht bekannt, warum es zu diesem Status 2 kam.

Auf jeden Fall haben die Krankenhäuser, die sich an der Erprobung beteiligen oder die Methode im Rahmen – der noch zu definierenden – Qualitätsrichtlinien des G-BA während der Erprobung erbringen wollen derzeit keine Möglichkeit, ein NUB Entgelt für die DMR zu verhandeln.

Somit muss der G-BA Regelungen zur (befristeten) Vergütung erlassen, um dieses Problem zu beheben.

Fragebogen



<p>Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung</p>	<p>Wie lautet Ihre Einschätzung?</p>
<p>Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts maßgeblich. Diese wiederum hängt maßgeblich von der Operationalisierung des primären Endpunkts (hier: Typ-2-Diabetes-Remission) ab.</p> <p>Unter Annahme einer Effektstärke von beispielsweise 20 % (30 % Remission in der Interventionsgruppe, 10 % Remission in der Kontrollgruppe) basierend auf Effektstärken wie sie in klinischen Studien zur metabolischen Chirurgie beobachtet werden [7], jedoch unter Berücksichtigung der in dieser Erprobungsstudie vergleichsweise breit definierten Studienpopulation, z. B. keine Einschränkung des BMI, ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie (100 bis < 500).</p>	<p>Je nach Ausgestaltung der Intervention wird die Effektstärke zwischen den Gruppen ggf. unter 20% liegen.</p> <p>Legt man einen Gruppenunterschied von 15% zugunsten der Interventionsgruppe zugrunde und geht z.B. bei einer Lebensstilintervention alleine von 35% Remission aus und konsekutiv von 50% Remission in der DMR Gruppe, so ergibt sich bei einem α-Fehler von 0,05 und einer Power ($1-\beta$) von 0,9 eine Population von 484 Patienten (242 je Gruppe). Rechnet man eine Sicherheitsmarge hinzu und ggf. Trainingsfälle pro Zentrum, so ergibt sich eine Zahl von ca. 550 Patienten.</p>
<p>Schätzung der Overheadkosten und der Dauer der Erprobungsstudie (Beispiel)</p>	<p>Wie lautet Ihre Einschätzung?</p>
<p>Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier: 200 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5500 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,1 Millionen € berechnen.</p>	<p>Wie oben beschrieben, ist eher von > 500 Studienteilnehmern auszugehen. Die Berechnung pro Teilnehmer ist eine Resultierende aus Planung, Etablierung, Initiierung, Studienzentrumsgrundvergütung, Kosten für die Schulung pro Zentrum, Vergütung pro Patient, Kosten für das Monitoring, die Datenerfassung (eCRF) und schließlich die statistische Auswertung sowie die Publikation der Ergebnisse.</p> <p>Je nach Vergütung der Studienzentren – allerdings sind relativ viele „Visits“ erforderlich liegen die Kosten der Studie – auch im Lichte der vielen benötigten Zentren – eher bei 8-10 Millionen Euro und 24.000 – 30.000.- EUR Kosten pro Patient.</p> <p>Näheres kann der beigefügten Tabelle entnommen werden.</p>

Fragebogen

Schätzung der Overheadkosten und der Dauer der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
	Im Anhang ist die Tabelle „Grobkalkulation DMR Studie 20210426.pdf“ angefügt [7].

Literaturliste

Einschätzung zum Thema „Endoskopische duodenale Thermoablation bei Diabetes mellitus Typ 2“

Literaturliste [Privatperson – Prof. Dr. Michael Wilke]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Lean, Michael, Leslie, Wilma, Barnes, Alison, Brosnahan, Naomi, Thom, George, McCombie, Louise, Peters, Carl, Zhyzhneuskaya, Sviatlana, Al-Mrabeh, Ahmad, Hollingsworth, Kieren, Rodrigues, Angela, Rehackova, Lucia, Adamson, Ashley, Sniehotta, Falko, Mathers, John, Ross, Hazel, McIlvenna, Yvonne, Stefanetti, Renae, Trenell, Michael, Welsh, Paul, Kean, Sharon, Ford, Ian, McConnachie, Alex, Sattar, Naveed and Taylor, Roy
	TI:	Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial
	SO:	The Lancet, 391 (10120). pp. 541-551. ISSN 0140-6736 / 2018
2	AU:	Kerstin Kempf, Bernd Altpeter, Janine Berger, Oliver Reuß, Matthias Fuchs, Michael Schneider, Babette Gartner, Katja Niedermeier and Stephan Martin
	TI:	Efficacy of the Telemedical Lifestyle intervention Program TeLiPro in Advanced Stages of Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial
	SO:	Diabetes Care 2017;40:863–871 https://doi.org/10.2337/dc17-0303
3	AU:	Geltrude Mingrone, Simona Panunzi, Andrea De Gaetano, Caterina Guidone, Amerigo Iaconelli, Esmeralda Capristo, Ghassan Chamseddine, Stefan R Bornstein, Francesco Rubino
	TI:	Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial
	SO:	Lancet 2021; 397: 293–304
4	AU:	Hubert Kolb, Kerstin Kempf, Martin Röhling and Stephan Martin
	TI:	Insulin: too much of a good thing is bad
	SO:	BMC Medicine (2020) 18:224 https://doi.org/10.1186/s12916-020-01688-6
5	AU:	Thomas Wilke, Nils Picker, Sabrina Mueller, Silke Geier, Johannes Foersch, Jens Aberle, Stephan Martin, Matthias Riedl, Maximilian Gabler
	TI:	Real-world insulin therapy in German type 2 diabetes mellitus patients: patient characteristics, treatment patterns, and insulin dosage
	SO:	Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2019;12 1225–1237

Nr.	Feldbezeichnung	Text
6	AU:	Hubert Kolb, Michael Stumvoll, Werner Kramer, Kerstin Kempf and Stephan Martin
	TI:	Insulin translates unfavourable lifestyle into obesity
	SO:	BMC Medicine (2018) 16:232; https://doi.org/10.1186/s12916-018-1225-1
7	AU:	Michael Wilke
	TI:	Grobkalkulation Studie DMR
	SO:	Inspiring-health GmbH

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



Funktion des Einschätzenden

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

Kommission gesundheits- und wissenschaftspolitische Fragen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), Fachgesellschaft

Deutsche Adipositas Gesellschaft, Fachgesellschaft

DDG Deutsche
Diabetes
Gesellschaft



Fragebogen

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes, bei denen die Betazellfunktion des Pankreas erhalten geblieben ist und deren Diabetes trotz oraler und/oder injizierbarer glukosesenkender Medikamente und/oder einer langwirkenden Insulintherapie schlecht kontrolliert wird, die Endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut in Ergänzung zur Standardbehandlung im Vergleich zur alleinigen Standardbehandlung bezüglich der Typ-2-Diabetes-Remissionsrate überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
<p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • erwachsene Patientinnen und Patienten • mit Typ-2-Diabetes, bei denen die Betazellfunktion des Pankreas erhalten geblieben ist <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • deren Diabetes trotz Ausschöpfung von leitliniengerechter medikamentöser und nichtmedikamentöser Behandlung schlecht kontrolliert wird. <p>Der Patienteneinschluss soll unabhängig vom Body-Mass-Index (BMI) erfolgen (siehe auch die Ausführungen zur Randomisierung).</p>		<p>Die Deutsche Diabetes Gesellschaft unterstützt die Einschätzung, dass die derzeitige Evidenz für die Bewertung der Wirksamkeit oder Unwirksamkeit der endoskopischen Thermoablation der Duodenalschleimhaut bei Menschen mit Typ 2 Diabetes mellitus unzureichend ist.</p> <p>Die bisher vorliegende Evidenz (siehe Literaturliste) zeigt heterogene und relativ moderate Effekte auf die Glukosekontrolle (HbA1c), jedoch positive Effekte auf Körpergewicht und andere Stoffwechselfparameter wie NAFLD.</p> <p>Es ist bekannt, dass die Herstellerfirma (Fractyl) derzeit eine Phase III Studie bei Menschen mit Typ 2 Diabetes bereits international durchführt.</p> <p>Die Überlegungen des GBA zu der für die Erprobungsstudie zu rekrutierenden Population sind so zu unterstützen. Darüber hinaus sollten insbesondere Studien-Patient*innen rekrutiert werden, die an einer NAFLD leiden.</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Im Rahmen der Studienplanung soll unter Einbindung entsprechender klinischer Expertise entschieden werden, ob die Studienteilnehmenden vor und/oder nach der Intervention auf eine bestimmte medikamentöse Antidiabetestherapie umzustellen sind.</p>		<p>Die bisherige Evidenz gibt erste Hinweise darauf, dass die Intervention möglicherweise die Notwendigkeit zur Intensivierung der antidiabetischen Therapie im Verlauf reduziert (siehe Literaturliste). Insofern ist diese Überlegung des GBA zu unterstützen und eine homogene basale Anti Diabetestherapie, die nach der Intervention auf eine medikamentöse Anti Diabetestherapie mit hoher Evidenz (SGLT2 Inhibitoren, GLP-1 Rezeptoragonisten) zu fordern.</p>
Intervention		
<p>Mittels Duodenoskopie wird</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Ballonkatheter appliziert, • die duodenale Schleimhaut durch Injektion einer Kochsalzlösung in die Submukosa abgehoben (submukosales Lifting), • über die Länge des Ballonkatheters im Rahmen einer wechselnden Füllung des Ballons mit kaltem und heißem Wasser im Zyklus kalt-heiß-kalt die duodenale Schleimhaut abladiert <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • das submukosale Lifting und die Ablation schrittweise wiederholt, bis das Duodenum von unmittelbar distal der Papilla Vateri bis 		<p>Diese Methodologie ist in mehreren Studien so angewendet und erprobt worden. Es bestehen insofern für eine zu planende Studie diesbezüglich keine darüber hinausgehenden Sicherheitsbedenken (siehe Literaturliste). Die in den bisher durchgeführten Studien gewonnenen Erkenntnisse über Komplikationen und Nebenwirkungen (insbesondere Strikturen und Stenosen des Duodenums) sollten präventiv in eine zu planende Studie eingearbeitet werden. Risiko Patient*innen für Darmstenosen müssen ausgeschlossen werden.</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
zum Treitz'schen Band behandelt ist.		
Vergleichsintervention (Kontrolle)		
Die Vergleichsintervention ist eine Scheinbehandlung.	Welche Art von Scheinbehandlung zur Verblindung der Patientinnen und Patienten könnte hier unter Berücksichtigung des Schadenspotenzials vertretbar sein?	Die Scheinbehandlung muss zur Generierung einer hohen Evidenz unbedingt durchgeführt werden. Die Scheinbehandlung sollte so nah als möglich an der Intervention sein und es wird vorgeschlagen hier lediglich ein Submukosa Lifting und eine Behandlung mit kaltem Wasser in der Ballonfüllung in gleichem Zeitumfang durchzuführen. Eine solche Intervention ist unter Berücksichtigung des Schadenspotenzials vertretbar.
Endpunkte		
Der primäre Endpunkt ist die Typ-2-Diabetes-Remission nach mindestens 12 Monaten. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bisher keine einheitliche Operationalisierung dieses Endpunkts existiert und nicht zwingend jede Operationalisierung der Typ-2-Diabetes-Remission Patientenrelevanz besitzt. Im Rahmen der Studienplanung sollte daher darauf geachtet werden, eine patientenrelevante Operationalisierung der Typ-2-Diabetes-Remission zu wählen.	In klinischen Studien zu anderen invasiven Verfahren zur Stoffwechselregulierung bei Typ-2-Diabetikern (metabolische Chirurgie) wird in vielen Fällen die Typ-2-Diabetes-Remission mindestens 12 Monate nach der Intervention als primärer Endpunkt betrachtet. Folglich sollte auch in der Erprobungsstudie die Typ-2-Diabetes-Remission nach mindestens 12 Monaten als primärer Endpunkt gewählt werden.	Im Gegensatz zur bariatrischen/metabolischen Chirurgie ist auf Basis der bisher vorliegenden Evidenz die erwartete Effektstärke der endoskopischen Thermoablation der Duodenalschleimhaut im Hinblick auf eine Verbesserung des Stoffwechsels und insbesondere im Hinblick auf die Erreichung einer Diabetes Remission drastisch niedriger einzuschätzen. Insofern halten wir die Wahrscheinlichkeit einer substantiellen Erreichung einer Diabetes Remission durch dieses Verfahren für sehr gering. Andere Zielparameter des Stoffwechsels sollten als realistische Endpunkte ausgewählt werden, wie zum Beispiel HbA1c Zielwerterreichung, Gewichtsreduktion, Verbesserung des Lipidstoffwechsels, Verbesserung einer NAFLD.

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Diese beinhaltet aus Sicht des G-BA insbesondere, dass der Blutzuckerspiegel trotz eines Absetzens sämtlicher Antidiabetika im Normalbereich bleibt.</p>	<p>Wie könnte eine patientenrelevante Operationalisierung der Typ-2-Diabetes-Remission formuliert werden? Halten Sie eine Nachbeobachtungsdauer von 12 Monaten nach der Intervention für die Erhebung des primären Endpunkts für angemessen?</p>	<p>Falls die Typ zwei Diabetes Remission dennoch als Endpunkt vorgeschlagen werden soll, so könnte diese dahingehend Operationalisierung werden als „Erreichung eines HbA1c kleiner 6,5 % ohne antidiabetische Begleitmedikation“.</p> <p>Eine Nachbeobachtungsdauer von zwölf Monaten nach der Intervention ist ein adäquater Zeitraum.</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind (unter anderem) zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität, • mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen, • gesundheitsbezogene Lebensqualität, • unerwünschte Ereignisse, insbesondere: <ul style="list-style-type: none"> ○ symptomatische Hyper- und Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Veränderungen des HbA1c-Werts, ○ (weitere) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. 	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Der Endpunkt Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität ist bei einer Patientenpopulation, die nicht a priori eine hohe kardiovaskuläre Risikolast trägt (bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen oder Risikofaktoren) auch als sekundärer Endpunkt nicht sinnvoll, da die Grundereignisrate für Mortalität verschwindend gering sein wird. Die übrigen sekundären Endpunkte sind so zu unterstützen. Darüber hinaus sollten ganz spezifische gastrointestinale unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Übelkeit, Erbrechen, Perforation, Blutung, Strikturen) als sekundäre Endpunkte berücksichtigt werden. Weitere sekundäre Endpunkte wären Verbesserung von Parametern der NAFLD (Fettlebererkrankung).</p> <p>Aus Gründen der Standardisierung sollten weitere therapeutische Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung möglichst während des Studienzeitraums konstant gehalten werden. Hiervon ausgenommen ist selbst verständlich eine notwendige metabolische Rescuetherapie bei Blutzuckerentgleisungen.</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.</p>		
<p>Studientyp und Beobachtungszeitraum</p>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Randomisierung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Hier besteht Übereinstimmung mit der Überlegung des GBA zur Randomisierung und Scheinintervention.</p>
	<p>Halten Sie eine stratifizierte Randomisierung nach BMI und/oder nach Insulinpflicht für sinnvoll, um in Subgruppenauswertungen untersuchen zu können, ob sich die Ergebnisse zum einen zwischen Patientinnen und Patienten unterschiedlicher BMI-Kategorien und zum anderen zwischen Patientinnen und Patienten mit versus ohne Insulinpflicht unterscheiden?</p>	<p>In jedem Falle sollte eine ratifizierte Randomisierung nach BMI und insbesondere nach Insulinpflicht und gegebenenfalls nach bereits etablierter Vortherapie mit anderen indirekter Pillenmedikamenten wie GLP1 Rezeptoragonisten erfolgen. Insbesondere für eine Einsparung von Insulin bestehen erste Studienhinweise für dieses endoskopische Verfahren.</p>

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Neben den Studienteilnehmenden sollen auch die weiterbehandelnden Personen sowie die Endpunkterheber verblindet sein.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Hier besteht Übereinstimmung mit der Überlegung des GBA zur Verblindung nur so kann eine adäquate Evidenz generiert werden. Die Interventionsteams und die Teams der weiterbehandelnden Personen und Endpunkterheber müssen somit getrennt in den Studienzentren etabliert sein, da die Endoskopiker ja nicht verblindet sein können.
Die patientenindividuelle Nachbeobachtung soll mindestens 12 Monate nach der Intervention betragen.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Nachbeobachtungsdauer überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Eine patientenindividuelle Nachbeobachtungszeit von mindestens zwölf Monaten ist adäquat. Eine verlängerte Nachbeobachtungszeit von weiteren zwölf Monaten dann Open Label sollte vorgeschlagen werden.

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Sämtliche universitäre Standorte mit ausgewiesener gastroenterologischer endoskopische Expertise, sowie gleichzeitig vorhandener Abteilungen und Kliniken für Endokrinologie und Diabetologie (ca. 20). Ebenso größere Kliniken mit hoher endoskopische Expertise (zusätzlich ca. 20).
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	30-40
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Sammlung von Patienten auf Rekrutierungslisten vor Initiierung eines Studienzentrums. Nur Initiierung von Studienzentren mit adäquater

Fragebogen

Ergänzende Fragen	
	Expertise. Unterstützung durch das Studiennetzwerk des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD).
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Es gibt eine weitere Firma (Digmar Medical, Israel) die ein ähnliches Verfahren derzeit in Studien plant, zu erproben. Hier würden Patienten komplette Tief rekrutiert werden müssen.
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.	Eine solche Studie kann nur an Zentren mit hoher endoskopischer gastroenterologischer Expertise und gleichzeitig vorhandener metabolische Expertise (Abteilungen für Endokrinologie und Diabetologie) durchgeführt werden. Darüber hinaus ist eine 24 Stunden/365 Tage geöffnete Notfallambulanz/Notaufnahme einschließlich angeschlossener Intensivstation und eines endoskopischen Rufdienstes nötig. Da ein gastroenterologisches und ein diabetologische Team in dieser Studie jeweils zusammenarbeiten muss, muss hier eine räumliche Nähe in der jeweiligen Institution beider Expertisen vorhanden sein.
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Die Versorgungsrealität kann hier abgebildet werden.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Keine weiteren

Fragebogen



<p>Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung</p>	<p>Wie lautet Ihre Einschätzung?</p>
<p>Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts maßgeblich. Diese wiederum hängt maßgeblich von der Operationalisierung des primären Endpunkts (hier: Typ-2-Diabetes-Remission) ab.</p> <p>Unter Annahme einer Effektstärke von beispielsweise 20 % (30 % Remission in der Interventionsgruppe, 10 % Remission in der Kontrollgruppe) basierend auf Effektstärken wie sie in klinischen Studien zur metabolischen Chirurgie beobachtet werden [7], jedoch unter Berücksichtigung der in dieser Erprobungsstudie vergleichsweise breit definierten Studienpopulation, z. B. keine Einschränkung des BMI, ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie (100 bis < 500).</p>	<p>Aufgrund der zu erwartenden geringen Effektstärke halten wir die Typ 2 Diabetes Remission für einen unrealistischen primären Endpunkt. Um einen solchen Endpunkt in einer Studie adäquat mit einer derart geringen Effektstärke abzubilden, müsste nach unserer Einschätzung die Studienpopulation weit mehr als 800-1000 Patient*innen umfassen.</p>
<p>Schätzung der Overheadkosten und der Dauer der Erprobungsstudie (Beispiel)</p>	<p>Wie lautet Ihre Einschätzung?</p>
<p>Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier: 200 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5500 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,1 Millionen € berechnen.</p>	<p>Ein studiespezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5500 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer in einer solchen Studie ist auf Basis der Erfahrungen einzelner Studienzentren der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DPG) mit anderen endoskopischen Interventionen zur Behandlung des Typ 2 Diabetes zu niedrig kalkuliert. Dies ist auf Basis der notwendigen studienspezifischen Häufigkeit der Visiten zur Überprüfung des Effektes, aber insbesondere der Sicherheit der Intervention so zu konstatieren. Eine realistische Kostenkalkulation von 8500 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer ist realistisch.</p>

Einschätzung zum Thema „Endoskopische duodenale Thermoablation bei Diabetes mellitus Typ 2“

Literaturliste Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) und Deutsche Adipositas Gesellschaft (DAG)

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	Geltrude Mingrone, Annieke Cg van Baar, Jacques Devière, David Hopkins, Eduardo Moura, Cintia Cercato, Harith Rajagopalan, Juan Carlos Lopez-Talavera, Kelly White, Vijeta Bhambhani, Guido Costamagna, Rehan Haidry, Eduardo Grecco, Manoel Galvao Neto, Guruprasad Aithal, Alessandro Repici, Bu'Hussain Hayee, Aryn Haji, A John Morris, Raf Bisschops, Manil D Chouhan, Naomi S Sakai, Deepak L Bhatt, Arun J Sanyal, J J G H M Bergman, Investigators of the REVITA-2 Study
	TI:	Safety and efficacy of hydrothermal duodenal mucosal resurfacing in patients with type 2 diabetes: the randomised, double-blind, sham-controlled, multicentre REVITA-2 feasibility trial
	SO:	Gut. 2021 Feb 17;gutjnl-2020-323608. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323608.
	AU:	Annieke C G van Baar, Suzanne Meiring, Paul Smeele, Tessa Vriend, Frits Holleman, Marjon Barlag, Nahid Mostafavi, Jan G P Tijssen, Maarten R Soeters, Max Nieuwdorp, Jacques J G H M Bergman
	TI:	Duodenal mucosal resurfacing combined with glucagon-like peptide-1 receptor agonism to discontinue insulin in type 2 diabetes: a feasibility study
	SO:	Gastrointest Endosc. 2020 Dec 24;S0016-5107(20)35100-2. doi: 10.1016/j.gie.2020.12.021.
	AU:	Annieke C G van Baar, Ulrich Beuers, Kari Wong, Rehan Haidry, Guido Costamagna, Alia Hafedi, Jacques Deviere, Soumitra S Ghosh, Juan Carlos Lopez-Talavera, Leonardo Rodriguez, Manoel P Galvao Neto, Arun Sanyal, Jacques J G H M Bergman
	TI:	Endoscopic duodenal mucosal resurfacing improves glycaemic and hepatic indices in type 2 diabetes: 6-month multicentre results
	SO:	JHEP Rep. 2019 Nov 5;1(6):429-437. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.10.006.
	AU:	van Baar ACG, Holleman F, Crenier L, Haidry R, Magee C, Hopkins D, Rodriguez Grunert L, Galvao Neto M, Vignolo P, Hayee B, Mertens A,

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



Funktion des Einschätzenden

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

Die Einschätzung erfolgt durch Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).

Die Stellungnahme erfolgt durch die Vertreter:

Priv.-Doz. Dr. Marcus Hollenbach, Universitätsklinikum Leipzig

Prof. Dr. Thomas Rösch, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Fragebogen

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes, bei denen die Betazellfunktion des Pankreas erhalten geblieben ist und deren Diabetes trotz oraler und/oder injizierbarer glukosesenkender Medikamente und/oder einer langwirkenden Insulintherapie schlecht kontrolliert wird, die Endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut in Ergänzung zur Standardbehandlung im Vergleich zur alleinigen Standardbehandlung bezüglich der Typ-2-Diabetes-Remissionsrate überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
<p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • erwachsene Patientinnen und Patienten • mit Typ-2-Diabetes, bei denen die Betazellfunktion des Pankreas erhalten geblieben ist <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • deren Diabetes trotz Ausschöpfung von leitliniengerechter medikamentöser und nichtmedikamentöser Behandlung schlecht kontrolliert wird. <p>Der Patienteneinschluss soll unabhängig vom Body-Mass-Index (BMI) erfolgen (siehe auch die Ausführungen zur Randomisierung).</p>		<p>In fast allen Studien wurden außerdem nur die Patienten eingeschlossen, die noch keine Insulintherapie erhielten.</p> <p>Somit kommen Patienten mit einem HbA1c von 7.5-10% in Frage, da die empfohlene Ziel-HbA1c bei <7.5% liegt.</p> <p>Ferner wurden meist Patienten mit einem BMI von 24-40 kg/m² eingeschlossen. Dies ist zu berücksichtigen. Für Patienten außerhalb dieses BMI liegen keine Daten vor.</p> <p>Der Punkt „Ausschöpfung leitliniengerechter Medikation“ ist an dieser Stelle nicht ganz korrekt, denn wie in unseren Ausführungen dargelegt, würden Patienten mit einem HbA1c außerhalb des Zielbereichs trotz mehrerer oraler Antidiabetika meist einer Insulintherapie erhalten. In der klinischen Praxis trifft dies somit nur auf einen geringen Teil der Patienten zu.</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Im Rahmen der Studienplanung soll unter Einbindung entsprechender klinischer Expertise entschieden werden, ob die Studienteilnehmenden vor und/oder nach der Intervention auf eine bestimmte medikamentöse Antidiabetestherapie umzustellen sind.</p>		<p>Eine spezielle Umstellung erscheint nicht notwendig. Wie oben ausgeführt, werden Patienten mit ein oder mehreren oralen Antidiabetika, deren HbA1c außerhalb des Zielbereichs von <7.5% liegt, auf eine Insulintherapie eingestellt.</p>
<p>Intervention</p>		
<p>Mittels Duodenoskopie wird</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Ballonkatheter appliziert, • die duodenale Schleimhaut durch Injektion einer Kochsalzlösung in die Submukosa abgehoben (submukosales Lifting), • über die Länge des Ballonkatheters im Rahmen einer wechselnden Füllung des Ballons mit kaltem und heißem Wasser im Zyklus kalt-heiß-kalt die duodenale Schleimhaut abladiert <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • das submukosale Lifting und die Ablation schrittweise wiederholt, bis das Duodenum von unmittelbar distal der Papilla Vateri bis 		<p>Diese Ausführungen sind korrekt. Wir möchten anmerken, dass aufgrund der Studienergebnisse die Ablation zwingend von proximal nach distal erfolgen sollte, um überlappende Ablationen zu vermeiden. Ebenfalls sollten keine Ablationen in Arealen durchgeführt werden, die sich durch das submukosale Lifting nicht abheben lassen. Andernfalls besteht hier das Risiko von postinterventionellen Duodenalstenosen.</p> <p>Es sollte weiterhin vorzugsweise ein kombiniertes Kathetersystem verwendet werden, welches submukosale Injektion und Ablation ohne Katheterwechsel erlaubt.</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
zum Treitz'schen Band behandelt ist.		
Vergleichsintervention (Kontrolle)		
Die Vergleichsintervention ist eine Scheinbehandlung.	Welche Art von Scheinbehandlung zur Verblindung der Patientinnen und Patienten könnte hier unter Berücksichtigung des Schadenspotenzials als vertretbar sein?	In einem prospektiven RCT wurde als Scheinbehandlung das DMR System für 30 Minuten eingesetzt, aber keine Ablation durchgeführt. Aus unserer Sicht ist eine Schein-Endoskopie mit Vor-schub des Gerätes in das Duodenum als ausreichend anzusehen.
Endpunkte		
<p>Der primäre Endpunkt ist die Typ-2-Diabetes-Remission nach mindestens 12 Monaten.</p> <p>Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bisher keine einheitliche Operationalisierung dieses Endpunkts existiert und nicht zwingend jede Operationalisierung der Typ-2-Diabetes-Remission Patientenrelevanz besitzt. Im Rahmen der Studienplanung sollte daher darauf geachtet werden, eine patientenrelevante Operationalisierung der Typ-2-Diabetes-Remission zu wählen. Diese beinhaltet aus Sicht des G-BA insbesondere, dass der Blutzuckerspiegel trotz</p>	<p>In klinischen Studien zu anderen invasiven Verfahren zur Stoffwechselregulierung bei Typ-2-Diabetikern (metabolische Chirurgie) wird in vielen Fällen die Typ-2-Diabetes-Remission mindestens 12 Monate nach der Intervention als primärer Endpunkt betrachtet. Folglich sollte auch in der Erprobungsstudie die Typ-2-Diabetes-Remission nach mindestens 12 Monaten als primärer Endpunkt gewählt werden.</p>	<p>Wir sehen die Durchführung einer randomisierten prospektiven Studie mit Endpunkt 12 Monate nach Intervention ebenfalls als sinnvoll an, v.a. um den langfristigen Effekt der Intervention zu beurteilen. Eine zusätzlich Auswertung nach 6 Monaten kann erfolgen. Die Veränderung des HbA1c sehen wir als sinnvollen Endpunkt an.</p> <p>Die Forderung einer Normalisierung der Blutzuckerspiegel trotz Absetzen der Antidiabetika sehen wir als kritisch. Zunächst sollte sich auf den HbA1c als Langzeitindikator fokussiert werden. Ferner wäre aber eine Normalisierung des HbA1c ein zu ambitioniertes Ziel für solch ein minimal-invasives Verfahren. Aus unserer Sicht wäre die Reduktion der Notwendigkeit einer Diabetesmedikation (z.B. Möglichkeit des Insulinverzichts bei</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>eines Absetzens sämtlicher Antidiabetika im Normalbereich bleibt.</p>	<p>Wie könnte eine patientenrelevante Operationalisierung der Typ-2-Diabetes-Remission formuliert werden? Halten Sie eine Nachbeobachtungsdauer von 12 Monaten nach der Intervention für die Erhebung des primären Endpunkts für angemessen?</p>	<p>breiteren Einschlusskriterien oder Reduktion der oralen Antidiabetika) sinnvoll.</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind (unter anderem) zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität, • mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen, • gesundheitsbezogene Lebensqualität, • unerwünschte Ereignisse, insbesondere: <ul style="list-style-type: none"> ○ symptomatische Hyper- und Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Veränderungen des HbA1c-Werts, ○ (weitere) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. <p>Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Wir stimmen den Überlegungen des G-BAs zu, die Endpunkte prinzipiell mit aufzunehmen, da diese wesentliche Endpunkte darstellen. Dennoch existieren hierzu keinerlei Daten. Eine Nachverfolgung der bisherigen Studienkohorten hinsichtlich eines langfristigen Effekts der DMR auf den HbA1c sollte untersucht werden.</p> <p>Dennoch ist es aktuell fraglich, ob eine einmalige minimal-invasive DMR das Potential besitzt, LANGFRISTIG die genannten Endpunkte zu beeinflussen. Aus den bisher gezeigten Daten erscheint dies zweifelhaft. Möglicherweise wäre dies durch Wiederholungen der Prozedur zu erreichen. Hierfür liegen aber keine Daten vor. Somit sehen wir die Erhebung dieser Endpunkte aktuell als kritisch an. Dies sollte nach dem Vorliegen von Langzeitdaten erneut geprüft werden. Als weiterer relevanter Endpunkt würde sich aber die Beeinflussung einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung eignen, welche ebenfalls für die Patienten hohe Relevanz besitzt.</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.</p>		<p>Dagegen erscheint die Erfassung von Hyper- und Hypoglykämien sinnvoll, dies wurde in den bisherigen Arbeiten aber bereits geprüft. AEs und SAEs wurden sehr ausführlich untersucht. Weitere Studien mit der Frage nach unerwünschten Ereignissen sind aus unserer Sicht aktuell nicht notwendig.</p>
<p>Studientyp und Beobachtungszeitraum</p>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Randomisierung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Wir stimmen der Überlegung des G-BA zu, dies wurde bereits in einer kürzlich publizierten Studie umgesetzt. Da die Ergebnisse dieser Studie uneindeutig sind und eine Überlegenheit nur durch Subgruppenanalysen gezeigt werden konnte, sind weitere RCTs zur Wirksamkeit der DMR zu fordern.</p>
	<p>Halten Sie eine stratifizierte Randomisierung nach BMI und/oder nach Insulinpflicht für sinnvoll, um in Subgruppenauswertungen untersuchen zu können, ob sich die Ergebnisse zum einen zwischen Patientinnen und Patienten unterschiedlicher BMI-Kategorien und zum anderen zwischen Patientinnen und Patienten mit versus ohne Insulinpflicht unterscheiden?</p>	<p>Ja. Eine Stratifizierung nach BMI halten wir für sinnvoll, diese wurde bisher unseres Wissens nach nicht durchgeführt. Evtl. profitieren bestimmte BMI-Gruppen besser oder schlechter von einer DMR.</p> <p>Wie ausgeführt sollten auch Patienten mit einer Insulintherapie in RCTs eingeschlossen werden, da die DMR ansonsten nur wenigen Patienten zur Verfügung stehen wird. Ob auch Patienten mit Insulinpflichtigem Typ-II-Diabetes profitieren, ist eine wichtige, noch zu beantwortende Frage.</p>
<p>Neben den Studienteilnehmenden sollen auch die weiterbehandelnden Personen</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls</p>	<p>Die Verblindung der Untersucher ist kaum möglich, da die DMR spezifisch durchgeführt werden muss. Allerdings könnte man eine</p>

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
sowie die Endpunkterheber verblindet sein.	nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Einteilung in ein verblindetes und unverblindetes Studienteam fordern. So hätte der einschließende und nachbetreuende Arzt sowie die Studienschwester keine Kenntnis von der durchgeführten Prozedur. Dieses Verfahren wurde bereits aufgezeigt (z.B. Hollenbach 2018 BMC Gastro WET-trial).
Die patientenindividuelle Nachbeobachtung soll mindestens 12 Monate nach der Intervention betragen.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Nachbeobachtungsdauer überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Wir stimmen dem G-BA zu, um die Langzeiteffekte der Methode besser beurteilen zu können.

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Es sollten Endoskopiezentren mit Erfahrung in bariatrischen endoskopischen Therapieverfahren an solch einer Studie teilnehmen. Eine Mindestzahl von 10 wäre zu fordern. Die Rekrutierung dieser Anzahl an Zentren sollte in Deutschland kein Problem darstellen.
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Ebenfalls mindesten 10.
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Breiter gefasste Ein-/Ausschlusskriterien mit Einschluss von Patienten mit insulinpflichtigem Typ-II-Diabetes. Hierdurch könnte in kurzer Zeit eine große Patientenanzahl eingeschlossen werden.
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder	Aus unserer Sicht müsste berücksichtigt werden, wie sich der Hersteller der DMR nach Abschluss des RCT positioniert. Da unseres Wissens

Fragebogen

Ergänzende Fragen	
laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	nach Fractyl der einzige Hersteller des DMR-Ballons ist, besteht ein Marktmonopol. Eine ähnliche Erfahrung musste nach Rücknahme des CE-Zertifikats des Endobarriers® gemacht werden.
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.	Es sind keine speziellen Ausstattungen der Räumlichkeiten notwendig. Die Prozedur kann in einem Raum durchgeführt werden, der für ERCPs genutzt wird. Eine Endoskopie-Einheit sowie eine Röntgenanlage müssen vorhanden sein. Anzahl und Ausbildung des Assistenpersonals ist mit einer ERCP vergleichbar. Der interventionelle Endoskopiker muss in einer DMR geschult sein.
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Unter Einbeziehung unserer bereits o.g. Kommentare kann diese Frage positiv beantwortet werden.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Vor erneuter Durchführung eines RCTs sollten noch weitere Machbarkeitsstudien zeigen, dass auch Patienten mit insulinpflichtigem Typ-II-Diabetes von einer DMR profitieren (z.B. durch Insulinvermeidung, HbA1c-Verbesserung o.ä.) oder dass bei Patienten mit leitliniengerechter Diabetestherapie mit 2 oder mehr oralen Antidiabetika die Notwendigkeit einer Insulintherapie vermieden werden kann.

Fragebogen



Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts maßgeblich. Diese wiederum hängt maßgeblich von der Operationalisierung des primären Endpunkts (hier: Typ-2-Diabetes-Remission) ab.</p> <p>Unter Annahme einer Effektstärke von beispielsweise 20 % (30 % Remission in der Interventionsgruppe, 10 % Remission in der Kontrollgruppe) basierend auf Effektstärken wie sie in klinischen Studien zur metabolischen Chirurgie beobachtet werden [7], jedoch unter Berücksichtigung der in dieser Erprobungsstudie vergleichsweise breit definierten Studienpopulation, z. B. keine Einschränkung des BMI, ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie (100 bis < 500).</p>	<p>Ohne eine statistische Berechnung in extenso (wäre abhängig von verschiedensten Zielparametern) durchgeführt zu haben, sehen wir die Notwendigkeit einer Randomisierung von ca. 200 Patienten.</p>
Schätzung der Overheadkosten und der Dauer der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier: 200 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5500 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,1 Millionen € berechnen.</p>	<p>Wir können die etwaige Kalkulation so nachvollziehen, aus unserer Sicht können die 5500 € für Einschluss, Behandlung, Nachkontrollen, Vergütungspauschale und Laborkosten dann aber nicht die Kosten für den DMR-Katheter enthalten. Diese müssten noch addiert werden.</p>

Literaturliste

Einschätzung zum Thema „Endoskopische duodenale Thermoablation bei Diabetes mellitus Typ 2“

Literaturliste

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	Rajagopalan H, Cherrington AD, Thompson CC, Kaplan LM, Rubino F, Mingrone G, Becerra P, Rodriguez P, Vignolo P, Caplan J, Rodriguez L, Galvao Neto MP.
	TI:	Endoscopic Duodenal Mucosal Resurfacing for the Treatment of Type 2 Diabetes: 6-Month Interim Analysis From the First-in-Human Proof-of-Concept Study.
	SO:	Diabetes Care. 2016 Dec;39(12):2254-2261. doi: 10.2337/dc16-0383. Epub 2016 Aug 12.
	AU:	Haidry RJ, van Baar AC, Galvao Neto MP, Rajagopalan H, Caplan J, Levin PS, Bergman JJ, Rodriguez L, Deviere J, Thompson CC.
	TI:	Duodenal mucosal resurfacing: proof-of-concept, procedural development, and initial implementation in the clinical setting.
	SO:	Gastrointest Endosc. 2019 Oct;90(4):673-681.e2. doi: 10.1016/j.gie.2019.03.024. Epub 2019 Mar 29.
	AU:	de Moura EGH, Ponte-Neto AM, Tsakmaki A, Aiello VD, Bewick GA, Brunaldi VO.
	TI:	Histologic assessment of the intestinal wall following duodenal mucosal resurfacing (DMR): a new procedure for the treatment of insulin-resistant metabolic disease.
	SO:	Endosc Int Open. 2019 May;7(5):E685-E690. doi: 10.1055/a-0862-0263. Epub 2019 May 3.
	AU:	van Baar ACG, Holleman F, Crenier L, Haidry R, Magee C, Hopkins D, Rodriguez Grunert L, Galvao Neto M, Vignolo P, Hayee B, Mertens A, Bisschops R, Tijssen J, Nieuwdorp M, Guidone C, Costamagna G, Deviere J, Bergman JJGHM.
	TI:	Endoscopic duodenal mucosal resurfacing for the treatment of type 2 diabetes mellitus: one year results from the first international, open-label, prospective, multicentre study.
	SO:	Gut. 2020 Feb;69(2):295-303. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318349. Epub 2019 Jul 22.
	AU:	van Baar ACG, Beuers U, Wong K, Haidry R, Costamagna G, Hafedi A, Deviere J, Ghosh SS, Lopez-Talavera JC, Rodriguez L, Galvao Neto MP, Sanyal A, Bergman JJGHM.
	TI:	Endoscopic duodenal mucosal resurfacing improves glycaemic and hepatic indices in type 2 diabetes: 6-month multicentre results.
	SO:	JHEP Rep. 2019 Nov 5;1(6):429-437. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.10.006. eCollection 2019 Dec.
	AU:	van Baar ACG, Haidry R, Rodriguez Grunert L, Galvao MPN, Bisschops R, Hayee BH, Costamagna G, Deviere J, Bergman JJGHM.

	TI:	Duodenal mucosal resurfacing: Multicenter experience implementing a minimally invasive endoscopic procedure for treatment of type 2 diabetes mellitus.
	SO:	Endosc Int Open. 2020 Nov;8(11):E1683-E1689. doi: 10.1055/a-1244-2283. Epub 2020 Oct 22.
	AU:	van Baar ACG, Meiring S, Smeele P, Vriend T, Holleman F, Barlag M, Mostafavi N, Tijssen JGP, Soeters MR, Nieuwdorp M, Bergman JGGM.
	TI:	Duodenal mucosal resurfacing combined with glucagon-like peptide-1 receptor agonism to discontinue insulin in type 2 diabetes: a feasibility study.
	SO:	Gastrointest Endosc. 2020 Dec 24:S0016-5107(20)35100-2. doi: 10.1016/j.gie.2020.12.021.
	AU:	de Oliveira GHP, de Moura DTH, Funari MP, McCarty TR, Ribeiro IB, Bernardo WM, Sagae VMT, Freitas JR Jr, Souza GMV, de Moura EGH.
	TI:	Metabolic Effects of Endoscopic Duodenal Mucosal Resurfacing: a Systematic Review and Meta-analysis.
	SO:	Obes Surg. 2021 Mar;31(3):1304-1312. doi: 10.1007/s11695-020-05170-3. Epub 2021 Jan 8.
	AU:	Mingrone G, van Baar AC, Devière J, Hopkins D, Moura E, Cercato C, Rajagopalan H, Lopez-Talavera JC, White K, Bhambhani V, Costamagna G, Haidry R, Grecco E, Galvao Neto M, Aithal G, Repici A, Hayee B, Haji A, Morris AJ, Bisschops R, Chouhan MD, Sakai NS, Bhatt DL, Sanyal AJ, Bergman JGGM; Investigators of the REVITA-2 Study.
	TI:	Safety and efficacy of hydrothermal duodenal mucosal resurfacing in patients with type 2 diabetes: the randomised, double-blind, sham-controlled, multicentre REVITA-2 feasibility trial.
	SO:	Gut. 2021 Feb 17:gutjnl-2020-323608. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323608. Online ahead of print.
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



Funktion des Einschätzenden

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

Prof. Dr. med. Stephan Martin – Westdeutsches Diabetes- und Gesundheitszentrum (WDGZ),
Verbund Katholischer Kliniken Düsseldorf (VKKD)

Fragebogen

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes, bei denen die Betazellfunktion des Pankreas erhalten geblieben ist und deren Diabetes trotz oraler und/oder injizierbarer glukosesenkender Medikamente und/oder einer langwirksamen Insulintherapie schlecht kontrolliert wird, die Endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut in Ergänzung zur Standardbehandlung im Vergleich zur alleinigen Standardbehandlung bezüglich der Typ-2-Diabetes-Remissionsrate überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
<p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • erwachsene Patientinnen und Patienten • mit Typ-2-Diabetes, bei denen die Betazellfunktion des Pankreas erhalten geblieben ist <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • deren Diabetes trotz Ausschöpfung von leitliniengerechter medikamentöser und nichtmedikamentöser Behandlung schlecht kontrolliert wird. <p>Der Patienteneinschluss soll unabhängig vom Body-Mass-Index (BMI) erfolgen (siehe auch die Ausführungen zur Randomisierung).</p>		<p>Vorbemerkungen:</p> <p>In der angedachten randomisierten Studie sollte eine Kombination aus dem bereits evaluierten Düsseldorfer Lebensstil-Interventionsprogramm (DüsLIP) [1] und dem DMR Verfahren in einem Real-World-Design bei Patienten mit Typ 2 Diabetes untersucht werden.</p> <p>Die Studienzentren wäre gastroenterologische Abteilungen, in denen die Studienvsiten und auch die DMR Intervention und Nachsorge erfolgen. Die diabetologische Betreuung erfolgt tele-diabetologisch im Westdeutschen Diabetes- und Gesundheitszentrum (WDGZ), Verbund Katholischer Kliniken Düsseldorf (VKKD). In diesem Zentrum wurde das DüsLIP entwickelt und in mehreren unabhängigen klinischen Studien [1-3] evaluiert. Siehe dazu auch unser Studienkonzept [4].</p> <p>Eingeschlossen werden sollten Patienten mit Typ 2 Diabetes, die einen HbA1c > 7,5%, einen BMI von 27-40 kg/m² aufweisen und keine Therapie mit Hypoglykämie-auslösenden Medikamenten</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>(z.B. Insulin) erhalten. Um zu gewährleisten, dass nur Patienten mit Typ 2 Diabetes in die Studie aufgenommen werden und um zu vermeiden, dass Patienten in die Studie eingeschlossen werden, die an Diabetesmischformen leiden, wird ein BMI von 27 kg/m² als Untergrenze gesetzt. Als Obergrenze gilt ein BMI von 40 kg/m², bis zu dem das DMR-Verfahren zugelassen ist. Als Altersspektrum sind 18-70 Jahre angedacht. Mit diesen sehr weit gefassten Einschlusskriterien könnte das Verfahren bei einem breiten Spektrum von Patienten mit Typ 2 Diabetes eingesetzt werden und geprüft werden, welche Personengruppe besonders vom DMR-Verfahren profitiert.</p> <p>Wir schlagen vor, die Erkrankungsdauer zu limitieren, weil es eine Reihe von Anhaltspunkten gibt, dass eine lange Erkrankungsdauer die Chance auf eine Remission deutlich verringert. Daher würden wir eine Erstdiagnose Typ-2 Diabetes innerhalb der letzten 10 Jahre als Einschlusskriterium vorschlagen.</p> <p>In der Screeningvisite werden neben den üblichen metabolischen und kardiovaskulären Risikofaktoren (HbA1c, Lipide, BMI, Bauchumfang) auch ein Glukagontest durchgeführt um die Insulinrestfunktion abzuschätzen. Dieser Test wurde bei Typ 1 Diabetes im Vergleich zu einem Mixed Meal Test evaluiert. Aufgrund der Kürze von 6 Minuten wurde er insbesondere von älteren Personen präferiert [5]. Vor und 6 Minuten nach der i.v. Injektion von 1 mg Glukagon wird die Insulinsekretion gemessen. Als Einschlusskriterium sollte eine Insulinproduktion > 40 µU/ml verwendet werden.</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Im Rahmen der Studienplanung soll unter Einbindung entsprechender klinischer Expertise entschieden werden, ob die Studienteilnehmenden vor und/oder nach der Intervention auf eine bestimmte medikamentöse Antidiabetestherapie umzustellen sind.</p>		<p>Mit den o.g. Einschlusskriterien, die bestimmte Medikamente ausschliessen, ist das nicht erforderlich.</p> <p>Durch die Fortführung der Therapie läßt sich die Wirkung auf den Abfall des HbA1c analysieren.</p>
<p>Intervention</p>		
<p>Mittels Duodenoskopie wird</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Ballonkatheter appliziert, • die duodenale Schleimhaut durch Injektion einer Kochsalzlösung in die Submukosa abgehoben (submukosales Lifting), • über die Länge des Ballonkatheters im Rahmen einer wechselnden Füllung des Ballons mit kaltem und heißem Wasser im Zyklus kalt-heiß-kalt die duodenale Schleimhaut abladiert <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • das submukosale Lifting und die Ablation schrittweise wiederholt, bis das Duodenum von unmittelbar distal der Papilla Vateri bis 		<p>Patienten die alle Einschluss- und keine Ausschlusskriterien erfüllen werden anschließend im Verhältnis 2:1 (DMR + DüsLIP versus DüsLIP + Scheinbehandlung) randomisiert. In beiden Gruppen wird zunächst der endoskopische Eingriff durchgeführt (DMR oder Scheinbehandlung), dann erhalten - falls noch immer gewünscht - alle Patienten die DüsLIP-Intervention</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
zum Treitz'schen Band behandelt ist.		
Vergleichsintervention (Kontrolle)		
Die Vergleichsintervention ist eine Scheinbehandlung.	Welche Art von Scheinbehandlung zur Verblindung der Patientinnen und Patienten könnte hier unter Berücksichtigung des Schadenspotenzials vertretbar sein?	<p>Eine Scheinbehandlung ist zweckmäßig. Somit werden sowohl die Patienten, die Nachbehandler, Endpunteerhebenden und der Datenanalyst verblindet und man kann von einem doppelblinden Design sprechen.</p> <p>Nur der Gastroenterologe, der die Endoskopie durchführt, weiss ob DMR oder Scheinbehandlung vorlagen. Er ist aber in die weitere Nachsorge nicht involviert.</p> <p>Nach Abschluss der ersten Studienphase sollte bei den Teilnehmern des Scheinbehandlungsarms eine Entblindung vorgenommen und eine anschließende DMR-Behandlung angeboten werden. Im Anschluss daran würden die Teilnehmer wieder die Nachbehandlung mit DüsLIP erhalten und für weitere 12 Monate nachverfolgt werden.</p>
Endpunkte		
<p>Der primäre Endpunkt ist die Typ-2-Diabetes-Remission nach mindestens 12 Monaten.</p> <p>Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bisher keine einheitliche Operationalisierung dieses Endpunkts existiert und nicht</p>	In klinischen Studien zu anderen invasiven Verfahren zur Stoffwechselregulierung bei Typ-2-Diabetikern (metabolische Chirurgie) wird in vielen Fällen die Typ-2-Diabetes-Remission mindestens 12 Monate	<p>Da nur Patienten mit Medikamenten eingeschlossen werden, die keine Hypoglykämien auslösen, wird die vor Einschluss in die Studie laufende Therapie bis zu Monat 3 unverändert fortgeführt.</p> <p>Patienten mit einem HbA1c < 6,5% werden an Monat 3 durch das WDGZ die antidiabetischen Medikamente unter einem kon-</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>zwingend jede Operationalisierung der Typ-2-Diabetes-Remission Patientenrelevanz besitzt. Im Rahmen der Studienplanung sollte daher darauf geachtet werden, eine patientenrelevante Operationalisierung der Typ-2-Diabetes-Remission zu wählen. Diese beinhaltet aus Sicht des G-BA insbesondere, dass der Blutzuckerspiegel trotz eines Absetzens sämtlicher Antidiabetika im Normalbereich bleibt.</p>	<p>nach der Intervention als primärer Endpunkt betrachtet. Folglich sollte auch in der Erprobungsstudie die Typ-2-Diabetes-Remission nach mindestens 12 Monaten als primärer Endpunkt gewählt werden.</p> <p>Wie könnte eine patientenrelevante Operationalisierung der Typ-2-Diabetes-Remission formuliert werden?</p> <p>Halten Sie eine Nachbeobachtungsdauer von 12 Monaten nach der Intervention für die Erhebung des primären Endpunkts für angemessen?</p>	<p>tinuierlichen Glukosemonitoring mittels Freestyle Libre nach und nach abgesetzt. Ein ähnliches Vorgehen ist auch an Monat 6 und Monat 9 nach Intervention vorgesehen.</p> <p>Als primärer Endpunkt der Studie ist die Remissionsrate pro Gruppe, d.h. ein HbA1c < 6,5% ohne antidiabetische Medikation, nach 1 Jahr definiert. Hierbei ist der HbA1c besser zur als Messparameter zur Bewertung der Remission als der Blutzuckerspiegel, da die Blutzuckerspiegel nahrungsabhängig tageszeitlichen hohen Schwankungen unterliegen. Der HbA1c hingegen, umgangssprachlich auch Langzeitblutzucker genannt, stellt den prozentualen Anteil an glykosyliertem Hämoglobin dar. Da die roten Blutkörperchen eine ungefähre Lebensdauer von 120 Tagen haben, gibt der HbA1c-Wert eine bessere Übersicht über den Glukoseverlauf im Blut in den zurückliegenden 3 Monaten.</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind (unter anderem) zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität, • mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen, • gesundheitsbezogene Lebensqualität, • unerwünschte Ereignisse, insbesondere: 	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Als sekundäre Endpunkte dienen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des HbA1c zu Monat 3 • Rate an Normoglykämien nach 12 Monaten (HbA1c < 5,7%) • Veränderung der Leberenzyme • Abfall der Leber-Stiffness (es müsste geprüft werden, ob alle teilnehmenden gastroenterologischen Abteilungen dies messen können) • Veränderung des Körpergewichts • gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels standardisierter

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<ul style="list-style-type: none"> ○ symptomatische Hyper- und Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Veränderungen des HbA1c-Werts, ○ (weitere) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. <p>Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.</p>		<p>und evaluierter Fragebogen(ADSL, SF36)</p> <ul style="list-style-type: none"> • unerwünschte Ereignisse, insbesondere symptomatische Hyper- und Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Veränderungen des HbA1c-Werts, (weitere) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen, kardiovaskuläre und Gesamtmortalität
Studientyp und Beobachtungszeitraum		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Randomisierung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Vorgesehen ist eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie mit 2:1 Randomisierung.</p>
	<p>Halten Sie eine stratifizierte Randomisierung nach BMI und/oder nach Insulinpflicht für sinnvoll, um in Subgruppenauswertungen untersuchen zu können, ob sich die Ergebnisse zum einen zwischen Patientinnen und Patienten unterschiedlicher</p>	<p>Einschlusskriterium: BMI 27-40 kg/m² Stratifizierte Analyse nach BMI ist vorgesehen (BMI 27-29,9 vs. 30-34,9 vs. 35-40 kg/m²)</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	BMI-Kategorien und zum anderen zwischen Patientinnen und Patienten mit versus ohne Insulinpflicht unterscheiden?	
Neben den Studienteilnehmenden sollen auch die weiterbehandelnden Personen sowie die Endpunkterheber verblindet sein.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Es werden die Patienten, alle Nachbehandler, die Endpunkterheber sowie der Datenanalyst verblindet.
Die patientenindividuelle Nachbeobachtung soll mindestens 12 Monate nach der Intervention betragen.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Nachbeobachtungsdauer überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Die patientenindividuelle Nachbeobachtung beträgt 12 Monate. Patienten der Scheinbehandlungsgruppe, die nach Ablauf des ersten Jahres das Angebot zur DMR-Behandlung wahrnehmen, werden dann insgesamt 24 Monate beobachtet.

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Zentren mit erfahrenen Gastroenterologen (mehr als 500 ERCP / Jahr) und der Fähigkeit zur Nachbetreuung in Zusammenarbeit mit dem WDGZ sollte es mindestens 100 in Deutschland geben
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Wir denken, dass 15 gastroenterologische Zentren ausreichen, wenn diese ca. 2 Patienten pro Monat einschließen. Der Aspekt den Diabetes „besiegen“ zu können, wird sicher bei vielen Patienten Interesse wecken. Damit wären alle Patienten in 24 Monaten rekrutiert. Will man

Fragebogen

Ergänzende Fragen	
	die Rekrutierung beschleunigen, benötigt man mehr Zentren und muss dann höhere Studienkosten einplanen.
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Bewerbung im zulässigen Rahmen über Internet und soziale Medien. Durch die Chance „Diabetes zu besiegen“ kann bei entsprechender medialer Begleitung von einem hohen bis sehr hohen Interesse ausgegangen werden.
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)	Die UWI und der G-BA müssten dem Grunde nach zustimmen, dass eine zentrale Betreuung der Patienten über das WDGZ sowohl kosten- als auch zeiteffektiv ist. Somit steht das Zentrum für die zentrale Studienplanung bereits ein Stück weit fest. Bereits dieses Studienprotokoll wurde durch das Team des WDGZ erstellt. Hier würde auch der entsprechende Ethikantrag erstellt.
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.	Siehe oben. Gastroenterologie mit Erfahrung in komplexen endoskopischen Eingriffen.
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Durch die breiten Einschlusskriterien werden alle Typ-2 Diabetiker mit limitierter Erkrankungsdauer (bis zu 10 Jahre) und ohne potentiell Hypoglykämie-auslösende Medikamente eingeschlossen. Dies deckt sich zu einem sehr hohen Maße mit der Versorgungsrealität.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	-

Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts maßgeblich. Diese wiederum hängt maßgeblich von der Operationalisierung des primären Endpunkts (hier: Typ-2-Diabetes-Remission) ab.</p> <p>Unter Annahme einer Effektstärke von beispielsweise 20 % (30 % Remission in der Interventionsgruppe, 10 % Remission in der Kontrollgruppe) basierend auf Effektstärken wie sie in klinischen Studien zur metabolischen Chirurgie beobachtet werden [7], jedoch unter Berücksichtigung der in dieser Erprobungsstudie vergleichsweise breit definierten Studienpopulation, z. B. keine Einschränkung des BMI, ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie (100 bis < 500).</p>	<p>Wenn für eine Studie mit der Kombination von Düsseldorfer Lebensstil-Intervention und DMR Verfahren eine Fallzahlkalkulation gemacht werden soll, müssen zuerst Remissionsraten bei der Kontrollgruppe abgeschätzt werden.</p> <p>Wenn man eine Kohorte aus Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typ 2 Diabetes • Alter 18-70 Jahre • HbA1c > 7,5% • BMI 27-40 kg/m² • Restsekretion >40 µU/ml im Glukagontest • Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> o Hypoglökämie auslösende Antidiabetika wie Insulin, Sulfonylharnstoffe und Glinide o chronische Erkrankungen <p>auswählt, kann man von einer mittleren Diabetesdauer von 8-10 Jahren ausgehen. Wir schlagen vor (siehe Einschlusskriterien) die Erkrankungsdauer auf 10 Jahre zu limitieren. Bei der Anwendung des Düsseldorfer Lebensstil-Interventionsprogramm sind Gewichtsabnahmen von ca. 7-8 kg realistisch. Diese Gewichtsabnahme führte bei einer Diabetesdauer von 4 Jahren in der DiRECT Studie zu einer Remissionsrate von 30%. Daher ist in dieser Studienpopulation von einer realistischen Remissionsrate unter dem Düsseldorfer Lebensstil-Interventionsprogramm von 20% auszugehen.</p> <p>Es ist davon auszugehen, dass die Effektivität der Kombination vom</p>

Fragebogen



Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
	<p>DMR Verfahren in Kombination mit dem Düsseldorfer Lebensstil-Interventionsverfahren zu einer deutlichen Steigerung der Remissionsrate führen wird. Nachfolgend wurde eine sehr konservative Fallzahlkalkulation erstellt.</p> <p>Der Fallzahlkalkulation zugrunde gelegt ist die Annahme, dass durch die Anwendung des DMT Verfahrens die Remissionsrate auf 35 % gesteigert werden kann. Remission ist dabei definiert als das Erreichen eines HbA1c <6,5% ohne antidiabetische Medikation. Um einen solchen Unterschied bei einer 1:2-Randomisierung mit einer Power von 95% bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% messen zu können, werden für die Studie mindestens 522 komplette Datensätze, d.h. von 348 Personen in der Interventions- und von 174 Personen in der Kontrollgruppe benötigt. Da von einer Drop-out-Rate von 15% ausgegangen wird, sollten daher für die Interventionsgruppe 400 und für die Kontrollgruppe 200 Personen (insgesamt n=600) rekrutiert werden.</p>
Schätzung der Overheadkosten und der Dauer der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier: 200 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5500 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,1 Millionen € berechnen.</p>	<p>200 Studienteilnehmer sind zu wenig. Wie unsere Kalkulation zeigt, liegt man eher bei 600 Teilnehmern.</p> <p>Die Kosten einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution können wir nur schätzen, nachdem wir jedoch bereits sehr viele Elemente der Studienplanung aus unserer Erfahrung liefern können, gehen wir von sogenannten „Setup-Kosten“ von ca. € 350.000.- aus. Die Vergütung pro Patient und Zentrum muss sich an der Anzahl der „Visits“ festmachen</p>

Fragebogen

Schätzung der Overheadkosten und der Dauer der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
	<p>und wird bei ca. 5.000 € pro Patient (für max. 10 Visits) liegen. Die tediabetologische Überwachung im WDGZ kostet 2.500 € pro Studienteilnehmer. Hinzu kommen Kosten für das Monitoring, die Auswertung, dne Bericht und eine Publikation der Daten. Wir gehen davon aus, dass die Studie mit 600 Teilnehmern ca. 5,3 Mio. € kostet, oder ca. 8.900 € pro Teilnehmer.</p> <p>Es kann auch erwogen werden, die Patienten im Rahmen der Einwilligung um die Freigabe der Daten aus dem DMP zu bitten, da dem Grunde nach alle Daten für die Erfolgsmessung dort alle 3 Monate erhoben werden. Außer dem Qualitätsfragebogen, den die Patienten selbst ausfüllen, wären dort schon alle Daten vorhanden.</p> <p>Somit könnte man sowohl die Vergütung für die Zentren reduzieren als auch die Monitoringkosten sowie die Kosten bei der UWI für die Datenerfassung, da diese vollständig im WDGZ durchgeführt werden könnte.</p> <p>Wir schlagen vor, regelmäßige Zwischenauswertungen durchzuführen. Sollte sich eine Überlegenheit der Kombination von DüsLIP und DMR schon sehr bald zeigen, muss die Studie aus ethischen Erwägungen heraus abgebrochen werden und wird dann billiger.</p>

Literaturliste

Einschätzung zum Thema „Endoskopische duodenale Thermoablation bei Diabetes mellitus Typ 2“

Literaturliste [Westdeutsches Diabetes- und Gesundheitszentrum (WDGZ), Verbund Katholischer Kliniken Düsseldorf (VKKD)]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Kempf K; Altpeter B; Berger J; Reuß O; Fuchs M; Schneider M; Gärtner B; Niedermeier K; Martin S
	TI:	Efficacy of the Telemedical Lifestyle intervention Program TeLiPro in advanced stages of type 2 diabetes: a randomised controlled trial
	SO:	Diabetes Care /40/ (S863-871) /2017/
2	AU:	Kempf K; Röhling M; Niedermeier K; Gärtner B; Martin S
	TI:	Individualized meal replacement therapy improves clinically relevant long-term glycaemic control in poorly controlled type 2 diabetes patients
	SO:	Nutrients /10/ (S1022) /2018/
3	AU:	Röhling M; Martin K; Ellinger S; Schreiber M; Martin S; Kempf K.
	TI:	Weight reduction by the Low-Insulin-Method - a randomized controlled trial.
	SO:	Nutrients /12/ (S3004) /2020/
4	AU:	Stephan Martin
	TI:	Studienkonzept für DMR + DüsLIP
	SO:	Westdeutsches Diabeteszentrum, 2021
5	AU:	Greenbaum CJ; Mandrup-Poulsen T; Friedenberg McGee P; Battelino T; Haastert B; Ludvigsson J; Pozzilli P; Lachin JM; Kolb H; Type 1 Diabetes Trial Net Research Group; European C-Peptide Trial Study Group
	TI:	Mixed-meal tolerance test versus glucagon stimulation test for the assessment of beta-cell function in therapeutic trials in type 1 diabetes
	SO:	Diabetes Care / 31/10 (S1966-1971) /2008/
6	AU:	Lean MEJ; Leslie WS; Barnes AC; Brosnahan N; Thom G; McCombie L; Peters C; Zhyzhneuskaya S; Al-Mrabeh A; Hollingsworth KG; Rodrigues AM; Rehackova L; Adamson AJ; Sniehotta FF; Mathers JC; Ross HM; McIlvenna Y; Welsh P; Kean S; Ford I; McConnachie A; Messow CM; Sattar N; Taylor R
	TI:	Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial
	SO:	Lancet Diabetes Endocrinology /7/5/ (S344-355) /2019/

7	AU:	Taheri S; Zaghloul H; Chagoury O; Elhadad S; Ahmed SH; El Khatib N; Amona RA; El Nahas K; Suleiman N; Alnaama A; Al-Hamaq A; Charlson M; Wells MT; Al-Abdulla S; Abou-Samra AB
	TI:	Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEM-I): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial
	SO:	Lancet Diabetes Endocrinology /8/6/(S477-489) /2020/
8	AU:	Steven S; Taylor R
	TI:	Restoring normoglycaemia by use of a very low calorie diet in long- and short-duration Type 2 diabetes
	SO:	Diabetic Medicine /32/9/(S1149-1155) /2015/
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Überlegungen zu einer Studie

Um die Fragestellung von klinischen Remissionen bei der Anwendung des *duodenal mucosal resurfacing* (DMR)-Verfahrens zu untersuchen, sind folgende Grundüberlegungen zur Studienpopulation, sowie zu Ein- und Ausschlusskriterien notwendig:

Skizze eines Studienplans

In der angedachten, randomisierten, kontrollierten, doppel-blinden Studie sollte eine Kombination aus dem bereits evaluierten Düsseldorfer Lebensstil-Interventionsprogramm (DüsLIP) und dem DMR Verfahren in einem Real-World-Design bei Patienten mit Typ 2 Diabetes untersucht werden.

Als Studienzentren wären gastroenterologische Abteilungen geeignet, in denen die Studienvsiten und auch die DMR-Intervention und -Nachsorge erfolgen kann. Die diabetologische Betreuung erfolgt im Rahmen des Disease management Programms (DMP) weiterhin beim behandelnden Hausarzt bzw. Diabetologen. Im Rahmen des DüsLIP werden die Patienten telediabetologisch durch das Westdeutsche Diabetes- und Gesundheitszentrum (WDGZ) des Verbunds Katholischer Kliniken Düsseldorf (VKKD) betreut. In diesem Zentrum wurde das DüsLIP entwickelt und in mehreren unabhängigen klinischen Studien evaluiert [1-3]. Sämtliche Informationen zur Lebensstilintervention erhalten die Patienten durch entsprechende Schulungsvideos, die vom WDGZ zur Verfügung gestellt werden. Ein Beispiel eines solchen Schulungsvideos, einer anderen aktuell in Kooperation mit einer gastroenterologischen Fachabteilung laufenden Studie, ist unter dem nachfolgenden Link einsehbar: <https://www.youtube.com/watch?v=h6PVKKJ-g64>.

Aktuell wird vom WDGZ eine digitale, interaktive Informationsplattform entwickelt, bei der entsprechende Videos mit Fragen und weiteren Interaktionsmöglichkeiten wie Fotodokumentation von Mahlzeiten, körperlicher Aktivität und Gewichtsverläufen möglich sind. Diese kann an das Studiendesign angepasst werden.

Eingeschlossen werden sollten Patienten mit Typ 2 Diabetes, deren Diabetesdiagnose max. 10 Jahre zurückliegt, die einen HbA1c $\geq 7,5\%$, einen Body Mass Index (BMI) von 27-40 kg/m² aufweisen, bei denen die Betazellfunktion des Pankreas erhalten geblieben ist (Insulinproduktion ≥ 40 μ U/ml, nachgewiesen mittels Glukagontest) und keine Therapie mit potentiell Hypoglykämie-auslösenden Medikamenten wie Insulin, Sulfonylharnstoffen bzw. Gliniden erhalten. Als Altersspektrum sind 18-70 Jahre angedacht. Mit diesen sehr weit gefassten Einschlusskriterien könnte das Verfahren bei einem breiten Spektrum von Patienten mit Typ 2 Diabetes eingesetzt werden und geprüft werden, welche Personengruppe besonders vom DMR-Verfahren profitiert.

Die Studie wird doppel-blind durchgeführt, d.h. die Patienten selbst, die Mitarbeiter des WDGZ, die die telediabetologische Betreuung durchführen, die Endpunkterheber, sowie der Datenanalytiker, der die statistische Auswertung der Daten vornimmt, werden über die Gruppenzugehörigkeit der Patienten nicht informiert.

In der Screeningvisite werden neben den üblichen metabolischen und kardiovaskulären Risikofaktoren (HbA1c, Lipide, BMI, Bauchumfang) auch ein Glukagontest durchgeführt, um die Insulinrestfunktion abzuschätzen. Dieser Test wurde bei Typ 1 Diabetes im Vergleich zu einem Mixed Meal Test evaluiert. Aufgrund der Kürze von 6 Minuten wurde er insbesondere bei älteren Personen präferiert [4]. Vor und 6 Minuten nach der i.v. Injektion von 1 mg Glukagon sollte die Insulinsekretion gemessen werden. Als Einschlusskriterium gilt eine Insulinproduktion $\geq 40 \mu\text{U/ml}$.

Patienten, die alle Einschluss- und keine Ausschlusskriterien erfüllen, werden anschließend im Verhältnis 2:1 (DMR + DüsLIP versus Scheinbehandlung + DüsLIP) randomisiert. In beiden Gruppen wird zunächst der endoskopische Eingriff durchgeführt (DMR oder Scheinbehandlung), dann erhalten alle Patienten die DüsLIP-Intervention (siehe Abb.1).

Abbildung 1 Schema der DüsLIP-Ernährungsintervention



Da nur Patienten eingeschlossen werden, die keine potentiell Hypoglykämien-auslösenden Medikamente einnehmen, wird die vor Einschluss in die Studie laufende antidiabetische Therapie parallel zur DüsLIP-Intervention bis zu Monat nach dem endoskopischen Eingriff unverändert fortgeführt.

Patienten, die nach 3 Monaten einen HbA1c $< 6,5\%$ erreicht haben, setzen, begleitet durch das WDGZ und überwacht mittels kontinuierlichen Glukosemonitoring (Freestyle Libre), die antidiabetischen Medikamente nach und nach ab. Ein ähnliches Vorgehen ist auch nach 6 und 9 Monaten Intervention vorgesehen.

Der primäre Endpunkt der Studie ist die Remissionsrate (definiert durch Erreichen eines HbA1c $< 6,5\%$ ohne antidiabetische Medikation) nach 1 Jahr.

Als sekundäre Endpunkte dienen:

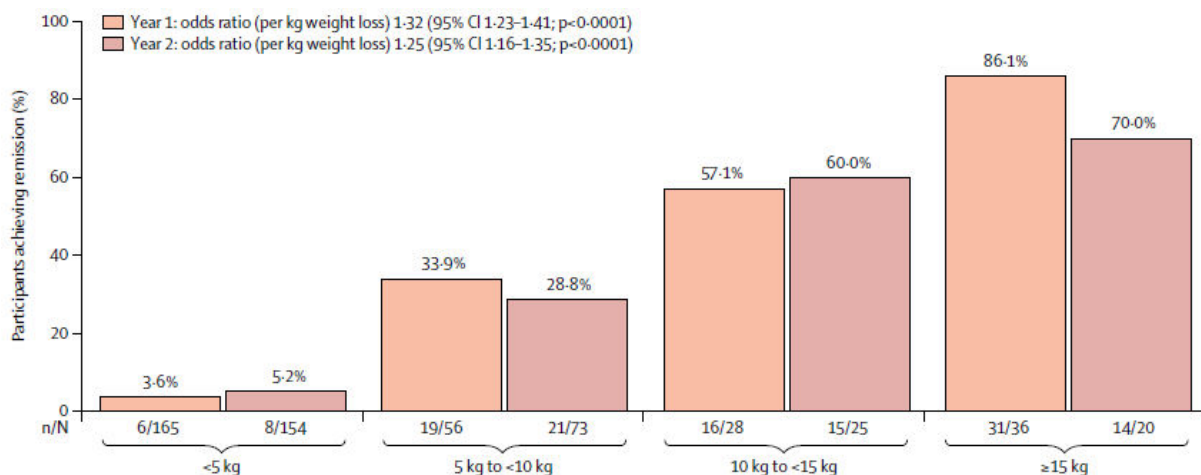
- Veränderung des HbA1c zu Monat 3
- Rate an Normoglykämien nach 12 Monaten (HbA1c < 5,7%)
- Veränderung der Leberenzyme
- Abfall der Leber-Stiffness Veränderung des Körpergewichts
- gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels standardisierter und evaluierter Fragebogen(ADSL, SF36)
- unerwünschte Ereignisse, insbesondere symptomatische Hyper- und Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Veränderungen des HbA1c-Werts, (weitere) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen, kardiovaskuläre und Gesamtmortalität

Nach Abschluss der ersten Studienphase sollte bei den Teilnehmern des Scheinbehandlungsarms eine Entblindung vorgenommen und eine anschließende DMR-Behandlung angeboten werden. Im Anschluss daran würden die Teilnehmer wieder die Nachbehandlung mit DüsLIP erhalten und für weitere 12 Monate nachverfolgt werden.

Bisherige Studien

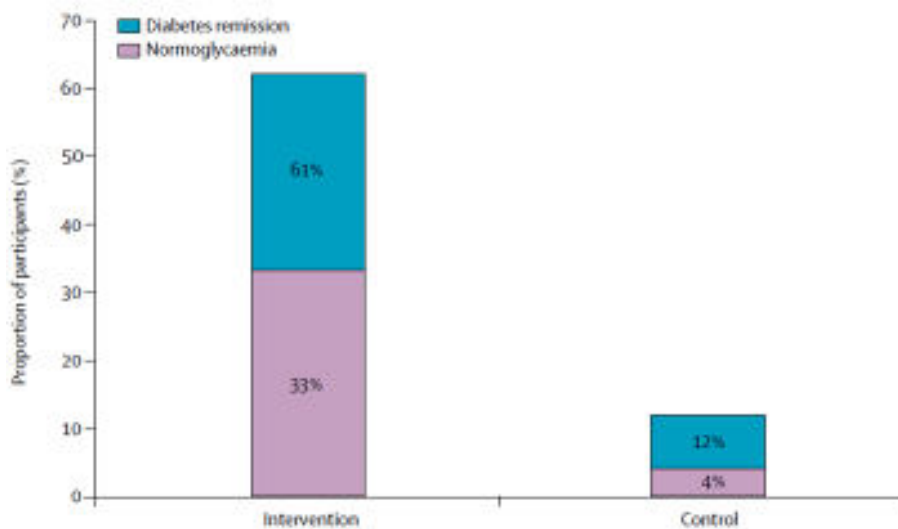
Klinische Remissionen sind bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und einer mittleren Diabetesdauer von 4 Jahren in der Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT) Studie [5] bei einer Gewichtsabnahme von 5-10 kg in ca. 30%, bei einer Gewichtsabnahme von 10-15 kg zu knapp 60% und bei mehr als 15 kg zu ca. 70% aufgetreten (siehe Abb.2).

Abbildung 2 Prozentualer Anteil der Patienten in Remission [5]



In der DIADEM-I Studie [6] sind bei einer mittleren Gewichtsabnahme von 10 kg bei einer Diabetesdauer von 2 Jahren 60% Remissionen aufgetreten (siehe Abb.3).

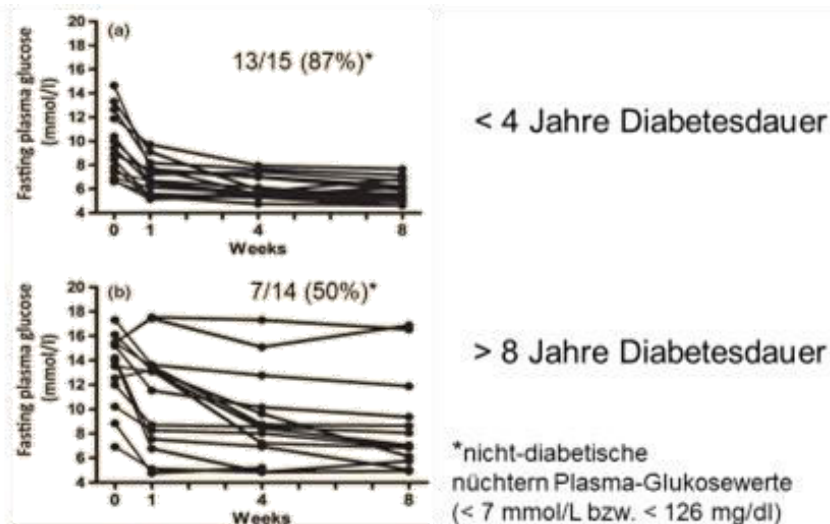
Abbildung 3 Prozentualer Anteil der Patienten in Remission [6]



Diese beiden Studien zusammengefasst zeigen, dass man bei einer Diabetesdauer von weniger als 5 Jahren bei einer Gewichtsabnahme von 5-10 kg von einer 50%igen Remissionswahrscheinlichkeit ausgehen kann.

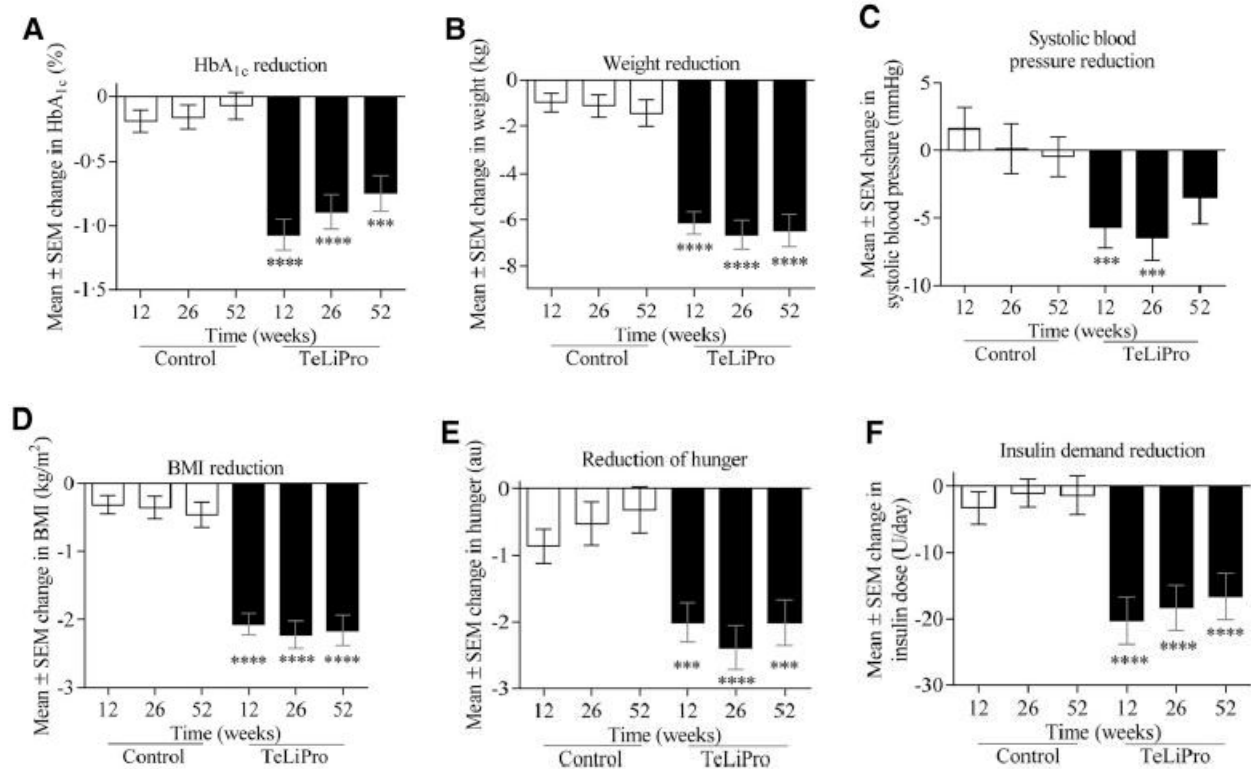
In Vorstudien zur DiRECT Studie [7] konnte die Gruppe um Roy Taylor zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit der Remission bei einer Diabetesdauer von mehr als 8 Jahren im Vergleich 4 Jahren von fast 90% auf 50% deutlich abnimmt (Abb.4).

Abbildung 4 Normalisierung der Plasmaglukose in Abhängigkeit der Diabetesdauer [7]



Das von uns entwickelte DüsLIP-Programm wurde in der TeLiPro-Studie [1] bei Personen angewandt, die im Mittel seit 11 Jahren an Typ 2 Diabetes erkrankt waren und Gewichtsabnahmen von 7 kg erreichen (Abb.5)

Abbildung 5 Erfolge des DüsLIP-Programms in der TeLiPro-Studie [1]



In einer weiteren Studie [2] mit einem Real-World-Design haben wir bei einer mittleren Diabetesdauer von 7,5 Jahren Gewichtsabnahmen von 7 kg erreicht. Der HbA_{1c} sank um 0,97% ab. Remissionen wurden in dieser Studie nicht erfasst. Aufgrund des Real-World-Design waren die Teilnehmer bei ihren Hausärzten in Behandlung und erhielten das Lebensstil-Interventionsprogramm nur als ergänzende Maßnahme. Daher wurden Medikamente nur sehr zögerlich abgesetzt. Einschlusskriterien in diese Studie waren Typ 2 Diabetes, Alter 25-79 Jahre, HbA_{1c} > 7,5%, BMI ≥ 27 kg/m² und ausgeschlossen wurden Personen mit anderen chronischen Erkrankungen. Insulintherapie wie auch Sulfonylharnstoffe waren bei dieser Studie zugelassen. In einer weiteren Untersuchung hatten wir diese Substanzen ausgeschlossen.

Abschätzung der Remissionsrate

Wenn für eine Studie mit der Kombination von DüsLIP- und DMR-Verfahren eine Fallzahlkalkulation gemacht werden soll, müssen zuerst Remissionsraten bei der Kontrollgruppe abgeschätzt werden.

Bei einer Kohorte aus Patienten mit Typ 2 Diabetes, im Alter 25-70 Jahren, mit HbA_{1c} ≥ 7,5% und BMI 27-40 kg/m² und als Ausschlusskriterien Therapie mit potentiell

Hypoglökämie-auslösenden Antidiabetika wie Insulin, Sulfonylharnstoffen oder Gliniden sowie anderen chronischen Erkrankungen würde man eine mittlere Diabetesdauer von 8-10 Jahren erwarten. Bei der Anwendung des DüsLIP sind Gewichtsabnahmen von ca. 7-8 kg realistisch. Diese Gewichtsabnahme führte bei einer Diabetesdauer von 4 Jahren in der DiRECT Studie zu einer Remissionsrate von 30%. Daher wird in dieser Studienpopulation, bei der die Diabetesdauer bis zu 10 Jahren betragen kann, bei der Anwendung von DüsLIP von einer Remissionsrate von 20 % ausgegangen.

Es ist davon auszugehen, dass die Effektivität der Kombination vom DMR-Verfahren in Kombination mit DüsLIP zu einer deutlichen Steigerung der Remissionsrate auf 35 % führen wird. Nachfolgend wurde eine sehr konservative Fallzahlkalkulation erstellt.

Der Fallzahlkalkulation zugrunde gelegt ist die Annahme, dass durch die Anwendung des DMR-Verfahrens die Remissionsrate auf 35 % gesteigert werden kann. Remission ist dabei definiert als das Erreichen eines HbA1c < 6,5% ohne antidiabetische Medikation. Um einen solchen Unterschied bei einer 1:2-Randomisierung mit einer Power von 95% bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% messen zu können, werden für die Studie mindestens 522 komplette Datensätze, d.h. von 348 Personen in der Interventions- und von 174 Personen in der Kontrollgruppe benötigt. Da von einer Drop-out-Rate von 15 % ausgegangen wird, sollten daher für die Interventionsgruppe 400 und für die Kontrollgruppe 200 Personen (insgesamt n=600) rekrutiert werden.

Literatur

1. Kempf K; Altpeter B; Berger J; Reuß O; Fuchs M; Schneider M; Gärtner B; Niedermeier K; Martin S. Efficacy of the Telemedical Lifestyle intervention Program TeLiPro in advanced stages of type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetes Care* /40/ (S863-871) /2017/
2. Kempf K; Röhling M; Niedermeier K; Gärtner B; Martin S. Individualized meal replacement therapy improves clinically relevant long-term glycaemic control in poorly controlled type 2 diabetes patients. *Nutrients* /10/ (S1022) /2018/
3. Röhling M; Martin K; Ellinger S; Schreiber M; Martin S; Kempf K. Weight reduction by the Low-Insulin-Method - a randomized controlled trial. *Nutrients* /12/ (S3004) /2020/
4. Greenbaum CJ; Mandrup-Poulsen T; Friedenberg McGee P; Battelino T; Haastert B; Ludvigsson J; Pozzilli P; Lachin JM; Kolb H; Type 1 Diabetes Trial Net Research Group; European C-Peptide Trial Study Group. Mixed-meal tolerance test versus glucagon stimulation test for the assessment of beta-cell function in therapeutic trials in type 1 diabetes. *Diabetes Care* /31/10 (S1966-1971) /2008/

5. Lean MEJ; Leslie WS; Barnes AC; Brosnahan N; Thom G; McCombie L; Peters C; Zhyzhneuskaya S; Al-Mrabeh A; Hollingsworth KG; Rodrigues AM; Rehackova L; Adamson AJ; Sniehotta FF; Mathers JC; Ross HM; McIlvenna Y; Welsh P; Kean S; Ford I; McConnachie A; Messow CM; Sattar N; Taylor R. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinology* /7/5/ (S344-355) /2019/
6. Taheri S; Zaghloul H; Chagoury O; Elhadad S; Ahmed SH; El Khatib N; Amona RA; El Nahas K; Suleiman N; Alnaama A; Al-Hamaq A; Charlson M; Wells MT; Al-Abdulla S; Abou-Samra AB. Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEM-I): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* /8/6/(S477-489) /2020/
7. Steven S; Taylor R. Restoring normoglycaemia by use of a very low calorie diet in long- and short-duration Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* /32/9/(S1149-1155) /2015/

Studienkalkulation DMR + DüsLIP vs. Sham + DüsLIP

Grunddaten / Annahmen		
Parameter	Wert	Info
Zentren		13
Dauer der Studie		48 Monate
Anzahl Patienten		600

Kalkulation			
Position	Einzelpreis	Anzahl	Gesamtpreis
Setup der Studie (Planung, Protokoll, Zentren finden, eCRF, Datenmanagement planen)	350.000,00 €	1	350.000,00 €
Initiierung / Zentrum (Verträge, Schulung eCRF, SIV)	10.000,00 €	13	130.000,00 €
Schulung / 5 Patienten / pro Zentrum	1.500,00 €	130	195.000,00 €
Vergütung Zentrum pro Patient (10 visits)	5.000,00 €	600	3.000.000,00 €
Vergütung WDGZ pro Patient (4 Jahre, 2 Nurses, 1 Arzt)	2.500,00 €	600	1.500.000,00 €
Monitoring Visits (UWI), alle 4 Monate jedes Zentrum	1.500,00 €	156	234.000,00 €
Auswertung: Statistik, Bericht	30.000,00 €	1	30.000,00 €
Publikation	15.000,00 €	1	15.000,00 €
Gesamtkosten			5.454.000,00 €
Kosten / Patient			9.090,00 €

**Deutsche Gesellschaft
für Allgemeinmedizin und Familienmedizin**

DEGAM e.V., Schumannstr. 9, 10117 Berlin

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen
Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Per E-Mail an: erprobung137e@g-ba.de; nachrichtlich: st-gba@awmf.org

Berlin, den 28. April 2021

**Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin
und Familienmedizin (DEGAM) über eine Richtlinie zur Erprobung:
Endoskopische duodenale Thermoablation bei Diabetes mellitus
Typ 2**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die DEGAM beurteilt das Verfahren äußerst kritisch. Die Besserung von Blutzuckerwerten stellt gegenüber dem Risiko einer Darmperforation oder auch späterer Strikturen keine relevante Nutzaussicht dar, zumal es genügend andere etablierte und wesentlich risikoärmere Interventionsmöglichkeiten gibt.^{1,2,3}

Letztlich lässt sich der Nutzen nur mit Langzeitstudien und hohen Patientenzahlen mit patientenrelevanten Endpunkten wie Morbidität und Mortalität nachweisen. Eine solche Studie erscheint uns ethisch ebensowenig vertretbar wie kleinere Studien ohne die statistisch belastbare Erfassung der oben genannten Parameter.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Martin Scherer



Prof. Erika Baum

¹ <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-001.html>

² https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/Interdisziplinaere%20Leitlinien/NVL-001_Typ-2-Diabetes/DEGAM%20Anwenderversion/NVL001%20Diabetes_av_DEGAM2021.pdf

³ https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-024_Risikoberatung%20kardiovaskul.%20Praevention/053-024I_Hausaerztliche_Risikoberatung_kardivaskulaere_Praevention_29-08-2018.pdf



DEGAM-
Bundesgeschäftsstelle

Schumannstr. 9
10117 Berlin

Tel.: +49 30 20 966 9800
Fax: +49 30 20 966 9899

geschaeftsstelle@degam.de
www.degam.de

Prof. Dr. Scherer
Präsident

Prof. Dr. Hummers
Vizepräsidentin

Prof. Dr. Schneider
Vizepräsident

Prof. Dr. Simmenroth
Schriftführerin

Prof. Dr. Baum
Schatzmeisterin

Prof. Dr. Heintze
Beisitzer

Dr. Jendyk
Beisitzer

Prof. Dr. Bergmann
Studium und Hochschule

Dr. Roos
Weiterbildung

Dr. Blumenthal
Fortbildung

Dr. Popert
Versorgungsaufgaben

Prof. Dr. Chenot
Qualitätsförderung

Prof. Dr. Joos
Forschung

Fröhlich
Geschäftsführer

Deutsche Apotheker-
und Ärztekbank, Frankfurt
IBAN DE93300606010101021753
BIC DAAEEDXXX

Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: Endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut bei Diabetes mellitus Typ 2

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ folgende Richtlinie zur Erprobung der endoskopischen Thermoablation der Duodenalschleimhaut bei Diabetes mellitus Typ 2 beschlossen:

I. Die Richtlinie zur Erprobung wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der endoskopischen Thermoablation der Duodenalschleimhaut bei Diabetes mellitus Typ 2

§ 1 Zielsetzung

¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der endoskopischen Thermoablation der Duodenalschleimhaut zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. ²Die für die Beantwortung dieser Frage in ihrer Konkretisierung nach § 2 notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. ³Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

§ 2 Fragestellung

Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen die Umstellung auf eine Insulintherapie als nächste Therapieeskalation ansteht, die endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut in Ergänzung zur leitliniengerechten Standardbehandlung im Vergleich zur alleinigen leitliniengerechten Standardbehandlung bezüglich der Remission des Diabetes mellitus Typ 2 überlegen ist.

§ 3 Population

¹In die Erprobungsstudie einzuschließen sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2,

- bei denen die Betazellfunktion des Pankreas erhalten geblieben ist,

- deren individuelles Therapieziel trotz mehrfacher Therapieeskalation nicht erreicht wird

und

- bei denen die erstmalige Umstellung auf eine Insulintherapie ansteht.

²Der Patienteneinschluss soll unabhängig vom Body-Mass-Index (BMI) erfolgen. ³Bei der Studienplanung soll geprüft werden, ob die Festlegung weiterer Ein- oder Ausschlusskriterien geeignet ist zur Förderung der in § 1 gesetzten Ziele. ⁴Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Satz 1 ermöglicht wird.

§ 4 Intervention und Vergleichsintervention

(1) Bei der Prüfindervention wird

GKV-SV/PatV	DKG/KBV
einmalig	∅

mittels Duodenoskopie

- ein Ballonkatheter appliziert,
- die duodenale Schleimhaut durch Injektion einer Kochsalzlösung in die Submukosa abgehoben (submukosales Lifting),
- über die Länge des Ballonkatheters im Rahmen einer wechselnden Füllung des Ballons mit kaltem und heißem Wasser im Zyklus kalt-heiß-kalt die duodenale Schleimhaut abladert

und

- das submukosale Lifting und die Ablation schrittweise wiederholt, bis das Duodenum von unmittelbar distal der Papilla Vateri bis zum Treitz'schen Band behandelt ist.

(2) Die Vergleichsintervention ist eine Scheinbehandlung.

(3) In beiden Studienarmen wird die leitliniengerechte medikamentöse – soweit erforderlich auch unter Hinzunahme von Insulin – und nichtmedikamentöse Behandlung durchgeführt.

§ 5 Endpunkte

(1) ¹Der primäre Endpunkt ist die Remission des Diabetes mellitus Typ 2 nach einem Beobachtungszeitraum von mindestens 12 Monaten nach der Intervention. ²Die Operationalisierung der Remission des Diabetes mellitus Typ 2 beinhaltet, dass die Patientinnen und Patienten

- über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten, der bis zum Ende des Beobachtungszeitraums anhält,
- unter Wahrung eines HBA1c-Zielwerts von < 6,5 % ohne antidiabetische Medikation auskommen.

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

- Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität,
- mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- Vermeidung einer Therapieeskalation mit Insulin,
- unerwünschte Ereignisse, insbesondere:
 - symptomatische Hyper- und Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Veränderungen des HbA1c-Werts,
 - (weitere) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

²Die Operationalisierung der Endpunkte sowie die Erhebung und die Operationalisierung weiterer Endpunkte sind jeweils zu begründen.

- (3) Sofern vorhanden, sind für alle Endpunkte validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

- (1) ¹Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. ²Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden. ³Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten soll stratifiziert nach ihrem BMI erfolgen.
- (2) ¹Der Beobachtungszeitraum beginnend ab Intervention soll mindestens 12 Monate umfassen. ²Eine darüberhinausgehende Nachbeobachtungszeit kann von der UWI festgelegt werden.
- (3) Die Studienteilnehmenden und die weiterbehandelnden Personen sowie die Personen, die die Endpunkte erheben, und die Personen, die die Endpunkte auswerten, sollen gegen die Intervention verblindet sein.
- (4) Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollen dokumentiert werden.

§ 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung

Es ist in jedem Studienzentrum sicherzustellen, dass die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen, anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.

§ 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

- (1) Im Auftrag an die UWI ist diese – unabhängig davon, ob die Erprobung durch den G-BA oder Hersteller oder Unternehmen durchgeführt wird – insbesondere zu verpflichten,
- a) ein Studienprotokoll zu erstellen und dieses sowie gegebenenfalls die Amendments unverzüglich nach Fertigstellung an den G-BA zur weitergehenden Information zu übersenden,

- b) die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie und bei Abweichungen gegenüber diesen Vorgaben eine Begründung bei Übersendung des Studienprotokolls darzulegen,
 - c) die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und den Eintrag regelmäßig zu aktualisieren und den G-BA hierüber zu informieren,
 - d) zur Durchführung der Erprobung nach den Anforderungen der Richtlinie und nach Maßgabe des Auftrags, einschließlich der datenschutzkonformen Erhebung, Speicherung und Nutzung der Daten und der Einholung von erforderlichen Genehmigungen,
 - e) Bericht zu erstatten an den G-BA bei Abweichungen von den Vorgaben in der Erprobungs-Richtlinie,
 - f) zur Auswahl der Leistungserbringer, Festsetzung und Auszahlung der angemessenen Aufwandsentschädigung an diese,
 - g) zur Auswertung der Studie,
 - h) unverzüglich nach Abschluss der Studie den Studienbericht, der entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist, zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den G-BA zu übermitteln,
 - i) dem G-BA das Recht einzuräumen, ihm auf seine Kosten eine nachträgliche Datenauswertung zur Verfügung zu stellen und
 - j) dem G-BA das Recht zur Veröffentlichung zumindest der Synopse des Studienberichts sowie weitergehender für seine Entscheidung relevanter Informationen aus dem Studienbericht und aus den nachträglichen Datenauswertungen einzuräumen.
- (2) ¹Wird die Studie vom G-BA durchgeführt, ist die UWI in diesem Fall zu verpflichten, an den G-BA zu festgelegten Meilensteinen Bericht zu erstatten. ²Außerdem ist die UWI in Ergänzung der Verpflichtung nach Absatz 1 Buchstabe j zu beauftragen, dass sie die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts durch den G-BA zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht und dem G-BA das Recht einräumt, im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse den Studienbericht zu veröffentlichen. ³Die UWI arbeitet vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammen und hat dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen.
- (3) ¹Wird die Studie durch Medizinproduktehersteller oder Unternehmen durchgeführt, sind diese verpflichtet, die Anforderungen dieser Richtlinie an die Durchführung und Auswertung der Erprobung zu beachten. ²Um sicherzustellen, dass eine durchgeführte Studie den Anforderungen dieser Richtlinie entspricht und geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, haben die durchführenden Medizinproduktehersteller und Unternehmen dem G-

BA das Studienkonzept zur Prüfung vorzulegen und zu erklären, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist. ³Bei positivem Ergebnis der Überprüfung bescheinigt der G-BA die Konformität des vorgelegten Studienkonzepts mit den Anforderungen dieser Richtlinie und dass damit die im Rahmen der Erprobung erbrachten Leistungen von der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) übernommen werden; andernfalls teilt er die bestehenden Defizite mit.“

II. Die Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V:
Endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut bei
Diabetes mellitus Typ 2

Vom T. Monat JJJJ

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Hintergrund	2
2.2	Zu § 1 Zielsetzung	2
2.3	Zu § 2 Fragestellung	3
2.4	Zu § 3 Population	3
2.5	Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention	3
2.6	Zu § 5 Endpunkte	4
2.7	Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	4
2.8	Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung.....	5
2.9	Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung.....	5
2.10	Würdigung der Stellungnahmen	7
3.	Bürokratiekostenermittlung	7
4.	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 Verfo	7
5.	Verfahrensablauf	8
6.	Fazit	8

1. Rechtsgrundlage

Stellt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) fest, dass für die zu bewertende Methode weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V), entscheidet er innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach § 137h Absatz 1 Nummer 3 SGB V über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen.

Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

Ist zu erwarten, dass in naher Zukunft Studien vorliegen werden, die geeignet sind, die notwendigen Erkenntnisse für eine abschließende Nutzenbewertung zu liefern, kann der G-BA gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 7 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung aussetzen. Für den Aussetzungsbeschluss gilt nach 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 8 VerfO das Stellungnahmerecht nach § 92 Absatz 7d SGB V.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Der G-BA hat im Rahmen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V mit Beschluss vom 18. März 2021 festgestellt, dass für die Methode Endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut bei Diabetes mellitus Typ 2 weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode als belegt anzusehen ist¹ und das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V der vorgenannten Methode eingeleitet. Zuvor hatte sich der G-BA versichert, dass keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien vorlagen, die grundsätzlich geeignet wären, derzeit oder in naher Zukunft einen Nachweis des Nutzens dieser Methode zu liefern.

Für die Erprobung legt der G-BA die Studienpopulation fest auf Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen die erstmalige Umstellung auf eine Insulintherapie als nächste Therapieeskalation ansteht. Diese Konkretisierung ist Folge der im Einschätzungsverfahren gewonnenen Erkenntnis, dass zwar der für die gegenständliche Fragestellung (s. § 2) gewählte Endpunkt „Remission des Diabetes mellitus Typ 2“ als angemessen betrachtet wird, aber nur in der vorgenannten Teilpopulation ein nachweisbarer Effekt darauf zu erwarten ist.

2.2 Zu § 1 Zielsetzung

Die in Satz 1 formulierte Zielsetzung dieser Erprobungs-Richtlinie (Erp-RL) verdeutlicht, dass die entsprechend der Vorgaben dieser Erp-RL zu konzipierende Erprobungsstudie geeignet sein muss, die in § 2 konkretisierte Fragestellung beantworten zu können. Damit wird dem

¹ <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/verfahren-137h/18>

G-BA eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Mit Satz 2 wird vorgeschrieben, dass eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) mit der Planung, Durchführung und Auswertung einer Studie beauftragt werden soll, die den Vorgaben dieser Erp-RL entspricht.

Die UWI wird mit Satz 3 verpflichtet, aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach § 1 Satz 1 erreicht werden kann.

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß § 1 Satz 4 bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvisiten und der Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 3 VerfO neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der UWI.

2.3 Zu § 2 Fragestellung

Die hier definierte Fragestellung ergibt sich aus dem Ergebnis der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V und der Auswertung des Einschätzungsverfahrens (s. Kapitel 2.1).

2.4 Zu § 3 Population

Die Studienpopulation baut auf der in der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 SGB V durch das Krankenhaus definierten Patientenpopulation auf. In dieser Erprobungs-Richtlinie werden jedoch nur solche Patientinnen und Patienten adressiert, die weder insulinpflichtig waren noch sind.

In der Informationsübermittlung werden die Patientinnen und Patienten, die für die gegenständliche Intervention infrage kommen, hinsichtlich ihres BMI nicht eingegrenzt; da in der Erprobungsstudie eine nach BMI stratifizierte Randomisierung erfolgen soll, wird diesem Vorgehen auch hier gefolgt (vgl. Begründung zu § 6 Absatz 1).

Bei der Studienplanung können weitere Ein- oder Ausschlusskriterien, wie z. B. Komorbiditäten, durch die UWI festgelegt werden. Dabei ist gemäß Satz 4 darauf zu achten, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Satz 1 nicht gefährdet wird.

2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Zu Absatz 1

Für das eingesetzte Medizinprodukt im Prüfinterventionsarm muss Verkehrsfähigkeit vorliegen und die Studienpopulation von der Zweckbestimmung umfasst sein.

GKV-SV/PatV	DKG/KBV
Die Prüfintervention wird im Rahmen der Studie bei den	∅

Probanden Interventionsgruppe nur einmal durchgeführt.	der jeweils	
--	----------------	--

Zu Absatz 2

Die Vergleichsintervention ist als Scheinbehandlung zu planen. Dies könnte beispielsweise die Einlage eines Endoskops in das Duodenum für 30 Minuten sein, da die Behandlungszeit der Thermoablation der Duodenalschleimhaut ca. 30 Minuten beträgt.

Zu Absatz 3

Im Rahmen der Studienplanung soll unter Einbindung entsprechender klinischer Expertise entschieden werden, ob die Studienteilnehmenden vor der Intervention auf eine bestimmte medikamentöse Antidiabetestherapie umzustellen sind. Zudem soll entschieden werden, ob die Studienteilnehmenden nach der Intervention auf eine bestimmte medikamentöse Antidiabetestherapie umzustellen sind. Dies soll in jedem Fall unter Berücksichtigung der leitliniengerechten Therapie geschehen. Eine Therapieeskalation mit Insulin soll unter Berücksichtigung des individuellen Therapieziels auch nach der Intervention möglich sein.

2.6 Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz 1

Primärer Endpunkt ist die Remission des Diabetes mellitus Typ 2. Die Festlegungen zur Operationalisierung und zum Beobachtungszeitraum dienen der Sicherstellung der Patientenrelevanz. Es wird erwartet, dass der Effekt auf die Remission nach mindestens 12 Monaten mit einer angemessenen Langfristigkeit geeignet ist, das Schaden-Nutzen-Verhältnis zu beurteilen.

Zu Absatz 2

Die gewählten sekundären Endpunkte ergänzen den primären Endpunkt durch weitere patientenrelevante Endpunkte und dienen zur weiteren Beurteilung möglicher Effekte. Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte obliegt der UWI, die diese jeweils zu begründen hat.

Der Endpunkt „Vermeidung einer Therapieeskalation mit Insulin“ soll zusätzlich erhoben werden. Er ergänzt den primären Endpunkt, da mit der Remission des Diabetes Mellitus Typ 2 auch eine Insulintherapie vermieden werden soll. Der Endpunkt fasst zudem Teilaspekte anderer ebenfalls erhobener Endpunkte zusammen.

Zu Absatz 3

Wo immer vorhanden, sind validierte Instrumente zur Erhebung der Endpunkte einzusetzen. Von besonderer Bedeutung ist dies bei subjektiven Endpunkten, d. h. solchen, die auf Befragung von Studienteilnehmenden, an der Behandlung beteiligten Personen oder Dritten beruhen.

2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Zu Absatz 1

In Satz 1 ist geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist, da jedenfalls dieser Studientyp ein ausreichend sicheres Erkenntnisniveau für eine spätere Methodenbewertung bietet. In Satz 2 wird

festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll. Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei monozentrischen Studien. Das liegt vornehmlich daran, dass der Einfluss lokaler Besonderheiten auf das Ergebnis reduziert wird. Zudem können schneller höhere Patientenzahlen rekrutiert werden. Die Randomisierung soll stratifiziert nach BMI erfolgen, da der BMI eine mögliche Störgröße für den erwarteten Effekt ist. Weitere Konkretisierungen des Designs sollen von der UWI vorgenommen werden.

Zu Absatz 2

Dieser Absatz regelt, dass eine ausreichend lange Beobachtungszeit für die Studie eingeplant werden soll, um hinreichende Informationen zu den Effekten der Intervention zu erhalten. Eine über die Erfassung des primären Endpunktes (mindestens 12 Monate nach Intervention) hinausgehende Beobachtung kann erfolgen, um langfristiger auftretende Effekte (z. B. auf unerwünschte Ereignisse) zu erfassen.

Zu Absatz 3

Die Studie ist mit angemessenen Maßnahmen zur Verblindung zu konzipieren und durchzuführen. Die Studienteilnehmenden und weiterbehandelnden Personen sowie Personen, die die Endpunkte erheben, sollen nicht über die Gruppenzugehörigkeit informiert sein. Auch bei denjenigen Personen, die die Endpunkte auswerten, soll eine vollständige Verblindung gewährleistet werden, um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit entstehen können, zu vermeiden.

Zu Absatz 4

Um eine mögliche Verzerrung bzw. das Ausmaß der Verzerrung auf den Effekt in beiden Gruppen abschätzen zu können, sollen die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte dokumentiert werden.

2.8 Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung

Bei der Durchführung von Erprobungsstudien des G-BA mit Medizinprodukten soll die Gute Klinische Praxis gemäß ISO 14155 (Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen - Gute Klinische Praxis) angewendet werden.

Die Gute Klinische Praxis ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Studien am Menschen. Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Studienteilnehmenden gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubhaft sind.

2.9 Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

Zu Absatz 1

Absatz 1 beschreibt die notwendigen Inhalte des Auftrags an die UWI. Die in Absatz 1 aufgeführten Auftragsinhalte gelten sowohl für die durch Hersteller oder Unternehmen als auch durch den G-BA beauftragte wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung. Nur bei Vorliegen eines den Anforderungen dieses Absatzes genügenden Vertrages mit der UWI ist die Erprobung als konform mit der Erprobungs-Richtlinie anzusehen

und kann damit als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) finanziert werden.

Nach Buchstabe a) soll die Übersendung des Studienprotokolls und der Amendments die rasche Abklärung von Zweifelsfragen ermöglichen; eine Gesamtprüfung auf Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie wird vom G-BA nicht von Amts wegen vorgenommen.

In Buchstabe b) wird die UWI verpflichtet, die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie gegenüber dem G-BA zur weitergehenden Information mit Übersendung des Studienprotokolls darzulegen. Zeitgleich hat die UWI Abweichungen von den Vorgaben zu begründen. Dies eröffnet nicht die Möglichkeit, von der Erprobungs-Richtlinie abzuweichen.

Nach Buchstabe c) ist die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization (WHO) akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und der Eintrag regelmäßig zu aktualisieren. Der G-BA ist hierüber zu informieren. Zu den akkreditierten Registern zählen derzeit insbesondere das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) und das [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov); eine vollständige Übersicht findet sich auf der Homepage der WHO (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/data-providers>). Durch die Registrierung wird der weltweite Überblick über laufende Studien unterstützt, der für die Transparenz der Studiendurchführung und auch für den G-BA insbesondere bei Methodenbewertungen wichtig ist.

Nach Buchstabe e) ist vorgesehen, dass Abweichungen von den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie im Laufe der Erprobung durch die UWI dem G-BA mitzuteilen sind.

Nach den Buchstaben f) und g) ist die UWI verpflichtet, die Leistungserbringer auszuwählen, die angemessene Aufwandsentschädigung festzusetzen und an diese auszuzahlen sowie die Studie auszuwerten.

Nach Buchstabe h) ist nach Abschluss der Studie der Studienbericht zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den G-BA ohne schuldhaftes Zögern zu übermitteln. Es wird zwingend vorgegeben, dass dieser entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist.

Gemäß Buchstabe i) ist dem G-BA die Möglichkeit einzuräumen, auf eigene Kosten Datenauswertungen bei der UWI durchführen zu lassen. Die Datenhoheit verbleibt bei den durch Unternehmen und Hersteller durchgeführten Erprobungen grundsätzlich bei diesen Sponsoren. Da jedoch gesichert sein muss, dass die Bewertung der Studie durch den G-BA dadurch nicht beeinträchtigt wird, muss er die durch den Studienbericht nicht eindeutig beantworteten relevanten Fragen aufklären können.

Synopse im Sinne des Buchstaben j) meint eine der ICH-E3-Leitlinie Annex I entsprechende Übersicht zu den wesentlichen Eckdaten und Ergebnissen der Studie. Durch die in Buchstabe j) vorgesehene Regelung sichert der G-BA die Verwertbarkeit der Erprobungsstudie, weil die Qualität der Studie sowie Einzelfragen unter Umständen nur mit den angeforderten Daten oder deren spezifischer Auswertung geprüft werden können. Der G-BA geht davon aus, dass die Studienergebnisse zeitnah nach der Übermittlung des Studienberichts an den G-BA zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift eingereicht werden.

Zu Absatz 2

Absatz 2 legt erweiterte Verpflichtungen für die UWI fest, die gelten, wenn die Beauftragung der UWI durch den G-BA erfolgt:

Die UWI hat über die vereinbarten Meilensteine dem G-BA gegenüber Bericht zu erstatten. Über Absatz 1 Buchstabe j) hinausgehend, hat der G-BA im Auftrag mit der UWI festzulegen, dass diese die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess

einreicht. Sie hat dem G-BA im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse das Recht zur Veröffentlichung des Studienberichts einzuräumen. Satz 3 legt fest, dass die UWI vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammenzuarbeiten und dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen hat. Die Verpflichtung ist ebenso im Vertrag mit der UWI zu regeln.

Zu Absatz 3

Absatz 3 stellt klar, dass die beteiligten Hersteller und Unternehmen sämtliche Anforderungen der Erprobungs-Richtlinie zu beachten haben, damit ihre Studie als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert wird.

Die Regelungen sehen vor, dass Medizinproduktehersteller und Unternehmen gehalten sind, in Abstimmung mit dem G-BA sicherzustellen, dass die Vorgaben nach § 137e Absatz 2 Satz 2 SGB V beachtet werden. Dem G-BA ist daher nach Absatz 3 Satz 2 das Studienkonzept und eine Erklärung, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist, vor Beauftragung einer UWI in deutscher Sprache vorzulegen. Damit erfolgt nicht erst nach Studienabschluss eine Prüfung der Konformität von Inhalt der Erprobungs-Richtlinie und Studiendurchführung und die Finanzierung im Leistungsanteil von der GKV wird bestätigt. Der G-BA bescheinigt nach positivem Prüfergebnis die Konformität. Weisen die vorgelegten Unterlagen hingegen noch Defizite auf, weil die Studie ausweislich der vorgelegten Unterlagen den Anforderungen der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V nicht entspricht oder nicht geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, wird dies dem vorliegenden Unternehmen oder Hersteller mitgeteilt, das beziehungsweise der daraufhin die verbesserten Unterlagen erneut zur Prüfung einreichen kann.

2.10 Würdigung der Stellungnahmen

Wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten

4. Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerfO

Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts maßgeblich. Diese wiederum hängt maßgeblich von der Operationalisierung des primären Endpunkts (hier: Remission des Diabetes mellitus Typ nach einem Beobachtungszeitraum von mindestens 12 Monaten nach der Intervention 2) ab.

Bei einer angenommenen Remissionsrate nach 12 Monaten von 35 % in der Interventionsgruppe und von 10 % in der Kontrollgruppe, basierend auf Effektstärken wie sie in klinischen Studien zur metabolischen Chirurgie beobachtet werden², ergibt sich eine

² Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen [online]. 2018 [Zugriff: 09.08.2021]. URL:

absolute Risikodifferenz von 25 %Punkten. Unter konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau $\alpha = 5 \%$; Power $[1-\beta] = 90 \%$) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie (etwa 150 Patientinnen und Patienten).

Für Studien mit mittlerer Fallzahl und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5500 € je Teilnehmerin und Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 825.000 € berechnen.

Ob die Prüfintervention im Rahmen der Studie nur einmal erfolgt oder auch wiederholt werden kann, hat für die geschätzte Remissionsraten erwartbar kaum relevante Auswirkungen, sodass hierfür keine separaten Fallzahlschätzungen erfolgen.

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
18.03.2021	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
29.03.2021		Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen (gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO) sowie zur Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller
26.08.2021	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
TT.MM.JJJJ	UA MB	<i>Mündliche Anhörung</i>
TT.MM.JJJJ	UA MB	<i>Würdigung der Stellungnahmen und abschließende Beratung der Beschlussempfehlung</i>
TT.MM.JJJJ	Plenum	<i>Abschließende Beratung und Beschlussfassung</i>

6. Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung der Methode Endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut bei Diabetes mellitus Typ 2.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Richtlinie zur Erprobung:**

Endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut bei Diabetes mellitus Typ 2

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

23.09.2021

Zu § 1 Zielsetzung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Allgemeine Stellungnahme: Die DEGAM sieht eine Studie zur Erprobung der endoskopischen Thermoablation der Duodenalschleimhaut bei Diabetes mellitus Typ 2 sehr kritisch.	Die bisherigen Daten zu dem Verfahren sind unzureichend, um das langfristige Gefährdungspotential und die Dauer der Effekte abschätzen zu können. Prinzipiell beinhaltet der Eingriff ein relevantes Risiko (Narkose, unklare Langzeitfolgen auf die Duodenalschleimhaut wie Perforationen, Motilitätsstörungen und Karzinomentwicklung) und es ist angesichts dieser Unsicherheit kaum ethisch zu vertreten, eine Megastudie aufzulegen, die patientenrelevante Endpunkte (insbesondere kardiovaskuläre Morbidität und Gesamtmortalität im Vergleich zu in der NVL Diabetes 2 beschriebenen Therapieoptionen) hinreichend sicher erfasst. Kleinere Studien können nicht die erforderliche Daten liefern. Dem gegenüber haben wir inzwischen Therapeutika mit klar nachgewiesenem Nutzen auf solche Parameter auch bei bisher unzureichend eingestellten Patientinnen und Patienten. https://www.iqwig.de/download/h20-04_endoskopische-thermoablation-der-duodenalschleimhaut-bei-typ-2-diabetes_bewertung-137h-sgb-v_v1-1.pdf

Zu § 2 Fragestellung und Studientyp

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

Zu § 3 Population	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

Zu § 4 Indextest und Referenzstandard	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

Zu § 5 Endpunkte	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

Zu § 6 Studienplanung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.

Die Anhörung findet voraussichtlich Ende September bzw. im Oktober 2021 statt.

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. · Postfach 2170 · 65011 Wiesbaden

Abteilung Methodenbewertung & veranlasste Leistungen
Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstr. 13
D-10587 Berlin

Generalsekretär

Prof. Dr. med. Georg Ertl

Geschäftsstelle Wiesbaden
Irenenstraße 1 · 65189 Wiesbaden

Tel.: 0611 2058040-0 · Fax: 0611 2058040-46

E-Mail: gertl@dgim.de

Internet: www.dgim.de

Dependance Berlin

Oranienburger Str. 22 · 10178 Berlin

Tel.: 030 24625900 · Fax 030 24625905

23.09.2021 GE/vk

Erprobung zur Bewertung des Nutzens der endoskopischen Thermoablation der Duodenalschleimhaut zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 137e SGB V.

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir nehmen Bezug auf Ihr Schreiben an die AWMF vom 26.08.2021.

Hinsichtlich wichtiger Einzelheiten zur Durchführung dieser Studie verweisen wir auf die Stellungnahmen unserer wissenschaftlichen Schwerpunkt-Gesellschaften DGVS und ggf. auch der DDG, die uns noch nicht vorliegen.

Wir erlauben uns lediglich einige allgemeine Bemerkungen:

- Wir gehen davon aus, dass die Studie gemäß den Richtlinien der International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use und Good Clinical Practice durchgeführt wird.
- Ein Endpunkt „Remission des Diabetes mellitus Typ 2 nach einem Beobachtungszeitraum von mindestens 12 Monaten nach Intervention“ erscheint uns – auch bei der vorgeschlagenen Operationalisierung – hoch gegriffen. Hier sollte diskutiert werden, ob nicht der Abfall eines Surrogatparameters (z.B. HbA1c) vernünftiger ist. Hierbei ist die genaue Erfassung von Zusatzmedikationen sehr wichtig.
- Es sollten, da es sich um mein neues invasives Verfahren handelt, Abbruchkriterien definiert werden, an denen sich das Safety Committee orientieren kann.

- Wie gehen davon aus, dass eine am Studienendpunkt orientierte Fallzahlschätzung stattfindet.

Mit freundlichen Grüßen

Ihr



Prof. Dr. med. Georg Ertl
Generalsekretär der DGIM



Prof. Dr. med Tilman Sauerbruch



**Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Richtlinie zur Erprobung:**

Endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut bei Diabetes mellitus Typ 2

Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e.V.

22.09.2021

Zu § 1 Zielsetzung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

Zu § 2 Fragestellung und Studientyp

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

Zu § 3 Population

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

Zu § 4 Indextest und Referenzstandard	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

Zu § 5 Endpunkte	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Testung auf Lactoseintoleranz	Die Laktase (Enzym zur Lactosespaltung) sitzt an den Bürstensaummembranvesikeln, wenn diese zerstört werden, kann dies zu einer sekundären Lactoseintoleranz führen, ähnlich wie dies z.B. bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen beobachtet wird.
Bestimmung des Calcium-, Natrium- und insbesondere Eisenstatus anhand valider Laborparameter zu mehreren Zeitpunkten.	Das Duodenum spielt eine zentrale Rolle bei der Resorption von Calcium, Natrium und Eisen. Gerade der Eisenstoffwechsel unterliegt kurzfristigen Versorgungsschwankungen und eine defizitäre Resorption kann zu einer Eisenmangelanämie führen. Daher ist eine engmaschige Kontrolle des Eisenstatus anhand verschiedener Blutparameter zu empfehlen.
Berücksichtigung weicher Endpunkte wie Geschmacksveränderungen	G-protein-coupled Rezeptoren (GPCR) auf L-Zellen sowie der intestinalen Bürstensaummembran dienen der Wahrnehmung der Geschmacksrichtungen süß, bitter, umami. Dies kann einen Einfluss auf die Lebensqualität der Proband*innen haben

Zu § 6 Studienplanung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.		
Die Anhörung findet voraussichtlich Ende September bzw. im Oktober 2021 statt.		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Wir nehmen nicht teil.



**Stellungnahme zum Entwurf eines Beschlusses des Gemeinsamen
Bundesausschusses über eine Richtlinie zu Versuchen:**

Endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut bei Diabetes mellitus Typ 2

Fractyl Health - Hersteller
21.09.2021

Zu § 1 Zielsetzung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Keine Änderungen vorgeschlagen	./.

Zu § 2 Fragestellung und Studientyp	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Stellungnahme: Die Frage muss neu überdacht werden. Eine Überlegenheit hinsichtlich des Endpunktes "Remission des Diabetes mellitus" (siehe auch dort vorgeschlagene Änderungen) "bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen die Umstellung auf Insulintherapie die "nächste Therapieeskalation" ist. Es ist nicht zu erwarten, dass der Vergleich der leitliniengerechten Standardtherapie mit und ohne zusätzliche endoskopische Thermoablation einen signifikanten Anteil an Remissionen zeigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ziel der Studie ist es, die Frage zu beantworten, ob bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen die Umstellung auf eine Insulintherapie die nächste Eskalationsstufe der Therapie ist, die endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut zusätzlich zur leitliniengerechten Standardbehandlung allein im Hinblick auf die Vermeidung dieser Therapieeskalation überlegen ist. Insbesondere soll geklärt werden, ob eine Überlegenheit hinsichtlich der Etablierung einer guten glykämischen Kontrolle ($HbA1c \leq$</p>	<p>Derzeit gibt es keine zugelassene pharmakologische Therapie, die eine dauerhafte Diabetes-Remission ohne den Einsatz von Medikamenten garantiert. Alle pharmakologischen Therapien erfordern per se den Einsatz von Medikamenten. Die bariatrische Chirurgie - bei der Verfahren zum Einsatz kommen, die um ein Vielfaches invasiver sind als die endoskopische Thermoablation - weist eine gewisse Rate von Patienten auf, die nach dem Eingriff in Remission (d. h. normoglykämisch und ohne Medikamentenbedarf) sind. Allerdings sind diese hochinvasiven Verfahren mit einer nicht umkehrbaren anatomischen Umstellung verbunden, die die Nahrungsaufnahme der Patienten massiv einschränkt. Daraus resultiert ein gewichtsreduzierender Effekt, der neben der hormonellen Umstellung (z.B. beim Roux-en-Y-Bypass) zur Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage beiträgt.</p> <p>Wegen dieses kombinierten Effekts: massive Gewichtsreduktion und Verbesserung der hormonellen Situation können die Ergebnisse der bariatrischen Chirurgie nicht auf mögliche Auswirkungen der DMR übertragen werden, da die DMR kein so drastischer Eingriff ist wie die</p>

Zu § 2 Fragestellung und Studientyp	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>7,0%) bei gleichbleibender oder reduzierter Medikation erreicht werden kann. "</p>	<p>bariatrische Chirurgie und nicht zu einer signifikanten Gewichtsreduktion führt.</p> <p>Die Studie Revita T2Di richtet sich speziell an eine Hochrisikogruppe, die trotz der Notwendigkeit, Insulin zu ihrer Mehrfachmedikation mit oralen Antidiabetika hinzuzufügen, keine gute Blutzuckereinstellung erreichen kann.</p> <p>Bei diesen Patienten kann in der Therapiegruppe mit Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die endoskopische Thermoablation (DMR) die Notwendigkeit einer Insulintherapie zuverlässig verringert und/oder beseitigt und gleichzeitig eine gute Blutzuckereinstellung ($HbA1c \leq 7,0\%$) erreicht wird, die den Vorgaben der Nationalen Versorgungsleitlinie Diabetes (NVL) entspricht (Bundesärztekammer (BÄK) et al.)</p> <p>Bei einigen Patienten kann die zusätzliche antidiabetische Medikation (d.h. orale Medikamente) sogar reduziert werden.</p>

Zu § 3 Population	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Keine Änderungen vorgeschlagen, die Population scheint gut geeignet.</p> <p>Allerdings sollte auch die Hochrisikopopulation der mit Insulin behandelten Patienten mit schlechter Blutzuckerkontrolle berücksichtigt werden, die sowohl von der Absetzung des Insulins als auch von der Kontrolle des Blutzuckerspiegels profitieren werden.</p>	<p>Insbesondere die Tatsache, dass hier Patienten im Mittelpunkt stehen, denen sonst eine Eskalation zur Insulintherapie droht, erscheint uns sehr angemessen. Die Eskalation oder Vermeidung hat an sich schon eine hohe Patientenrelevanz. Dies deckt sich mit der Auffassung von FDA und DDG. Neben dem erhöhten Risiko für hypoglykämische Komplikationen sinkt die Lebensqualität der Patienten und die Therapie mit Insulin geht mit einer Gewichtszunahme einher. Insulin ist also eine wirksame, aber unerwünschte Therapie (Dalal et al. 2017; Mauricio et al. 2017; Levin et al. 2015; Boels et al. 2021)</p>

Zu § 4 Indextest und Referenzstandard	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Stellungnahme: Intervention und Vergleichsintervention sind gut beschrieben.</p> <p>Keine Änderungsvorschläge, aber Hinweise und Klarstellungen zur Sicherheit und Verträglichkeit der endoskopischen thermischen Ablation der Duodenalschleimhaut.</p>	<p>Revita DMR ist ein Verfahren zur hydrothermalen Ablation der Duodenalschleimhaut mit minimaler Invasivität. Die bisherigen kollektiven Sicherheitsauswertungen der Revita® DMR haben gezeigt, dass das Verfahren sicher und gut verträglich ist. Bei den insgesamt 288 Revita® DMR-Eingriffen, die bisher im Rahmen von 7 klinischen Studien (4 von Fractyl gesponserte Studien, davon 2 randomisiert-kontrollierte und 2 Open-Label-Studien; 3 vom Prüfarzt initiierte Studien (IIS), davon 1 randomisiert-kontrollierte</p>

Zu § 4 Indextest und Referenzstandard	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>und 2 Open-Label-Studien) durchgeführt wurden, wurden keine langfristigen gerätebezogenen- oder verfahrensbedingten AEs gemeldet. Das Verfahren wird von hochqualifizierten und geschulten Endoskopikern durchgeführt, die über Erfahrung mit anderen ähnlichen oder komplexeren Verfahren mit Führungsdraht verfügen, wie z. B. der endoskopischen retrograden Darstellung der Gallengänge und z. B. der Bergung von Gallensteinen (ERCP). In Bezug auf das prozedurale und periprozedurale Risiko in diesem Umfeld kann das Sicherheitsprofil von Revita® DMR in etwa mit dem eines oberen gastrointestinalen endoskopischen Verfahrens verglichen werden. Das IQWiG stellt in seinem Bericht fest (H20-04, Seite 22), dass die DMR eine „besondere Invasivität“ aufweise. Hier liegt offensichtlich ein Missverständnis vor.</p> <p>Wir denken, dass es dazu gekommen sein könnte, weil DMR unter den §137h fällt, wo "besonders invasiv" gesetzlich definiert ist. Danach gilt jede Methode, die Energie an lebenswichtige Organe abgibt und deren Funktion verändert, als "besonders invasiv". Insbesondere wird die „besondere Invasivität“ mit als Begründung für den Endpunkt „Diabetes Remission“ herangezogen (siehe dazu auch unsere Ausführungen zu §5 – Endpunkte).</p> <p>Darüber hinaus zitiert das IQWiG auch aus dem ursprünglichen Antrag, in dem wir in der Erläuterung darauf hingewiesen haben, dass DMR entwickelt wurde, um die Effekte der bariatrischen Chirurgie, insbesondere die Hormonumstellung im Zwölffingerdarm, zu "imitieren". Das bedeutet nicht, dass DMR nach der medizinischen Definition von Invasivität - nicht nach der rechtlichen aus §137h - genauso invasiv ist wie die bariatrische Chirurgie! Vielmehr wollten wir mit dieser Formulierung eigentlich nur erläutern, wie die Idee zur DMR entstanden ist. Die DMR „imitiert“ mit der wenig invasiven, endoskopischen Thermoablation der Duodenalschleimhaut den hormonmodulierenden Effekt der bariatrischen Chirurgie, nicht jedoch den gewichtsreduzierenden.</p> <p>Es ist uns sehr wichtig, allen an dieser Entscheidung Beteiligten transparent darzustellen, dass die DMR ein sehr sicheres und in der Tat minimal-invasives Verfahren ist und nicht wie die bariatrische Chirurgie kategorisiert werden sollte. Nur weil sie unter die gesetzliche Definition des §137h fällt, sagt dies nichts über die tatsächliche Belastung für den Patienten aus.</p>

Zu § 4 Indextest und Referenzstandard

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>Bei der Mehrheit der Patienten traten in den ersten Tagen nach dem Eingriff nur leichte behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (UEs) auf, die selbstbegrenzend und vorübergehend waren. Gastrointestinale UEs sind bei endoskopischen Verfahren des oberen Verdauungstrakts üblich, und die im Zusammenhang mit Revita DMR gemeldeten waren selten, leicht und von kurzer Dauer. Gastrointestinale Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit dem Revita DMR-Verfahren berichtet wurden, entsprachen denen, die für andere endoskopische Verfahren im oberen Gastrointestinaltrakt berichtet wurden, wobei Bauchschmerzen, Blähungen, Übelkeit und Diarrhö am häufigsten während des gesamten klinischen Entwicklungsprogramms berichtet wurden. Das gastrointestinale Nebenwirkungsprofil ist vielen pharmakologischen Interventionen zur Behandlung von Typ-2-Diabetes nicht unähnlich bzw. in mancher Hinsicht günstiger als diese.</p> <p>Es gibt keine Hinweise auf unerwartete Sicherheitssignale, die die Studienpatienten einem unangemessenen Sicherheitsrisiko aussetzen. In keiner klinischen Studie, in der das Revita® System verwendet wurde, gab es gerätebezogenen schwere unerwünschte oder Todesfälle.</p> <p>Im Zusammenhang mit dem Revita DMR-Verfahren wurden nur wenige hypoglykämische Ereignisse gemeldet, die als leicht eingestuft wurden und deren Schweregrad zwischen DMR und Scheinbehandlung vergleichbar war. In den bisherigen klinischen Studien zur Revita DMR wurden keine Fälle von Malabsorption, Pankreatitis oder Infektionen gemeldet. Endoskopische Folgebiopsien in mehreren Studien haben keine Anzeichen für eine Schädigung der Duodenalschleimhaut im Langzeitverlauf nach der Gewebeheilung ergeben.</p> <p>Die Raten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) im Zusammenhang mit dem Gerät und/oder dem Verfahren sind niedrig und haben in den bisher durchgeführten Studien an Häufigkeit abgenommen. Insbesondere wurde in den vier von Fractyl gesponserten Studien eine Rate von 4,8 % verfahrens- bzw. gerätebezogener SUEs beobachtet, wobei die meisten aus der frühen Phase der klinischen Entwicklung mit einer älteren Version des Revita DMR-Katheters stammten. Besonders bemerkenswert ist, dass in den zuletzt durchgeführten Studien PILOT und R2 eine Rate</p>

Zu § 4 Indextest und Referenzstandard	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>von 0 % bzw. 2,4 % an gerätebezogenen- bzw. verfahrensbedingten SUEs zu verzeichnen war. Zu den bisher in allen 7 Studien (einschließlich IIS) gemeldeten DMR-bezogenen SUEs gehören: 2x Perforation des Zwölffingerdarms (durch den Prüfarzt), 1x Zwölffingerdarmgeschwür, 1x akute Hypoglykämie, 1x CRP-Erhöhung, 3x Duodenalstenose (alle mit Katheter der vorherigen Generation), 1x Atelektase im rechten Unterlappen mit Hypoxämie und 1x starke epigastrische Schmerzen mit Fieber.</p> <p>Einzelheiten zu den als nicht schwerwiegend eingestuften SAEs und unerwünschten Ereignissen (AEs) finden Sie im beigefügten Sicherheitsbericht C-50009-2 (C-50009-2_Safety_Update_Report_Signed_23April2020), den wir dieser Stellungnahme beifügen.</p> <p>Wichtig ist, dass es seit der Einführung von Design-, Schulungs- und Verfahrensänderungen keine gerätebezogenen SUEs gab und dass in der Entwicklungsgeschichte von Revita in den Händen gut ausgebildeter Gastroenterologen nie gerätebezogene SUEs aufgetreten sind. Die verfahrensbedingten SUEs ähneln denen, die bei anderen interventionellen endoskopischen GI-Verfahren auftreten, und sind im Allgemeinen mild und vorübergehend. Sowohl die Duodenalstenose als auch die Darmperforation können einerseits durch den derzeit verwendeten, verbesserten Katheter zu 100 % vermieden werden und andererseits durch den weiteren Einsatz von qualifizierten und gut ausgebildeten Endoskopikern, die mit der Durchführung von Eingriffen mit Endoskopen und Führungsdraht (z. B. ERCPs) vertraut sind.</p> <p>Insgesamt hat Fractyl in mehreren Studien fast 300 Patienten mit dem Revita® System behandelt. Das Revita® System hat sich bei diesen Patienten als sicher und gut verträglich erwiesen, ohne dass es zu langfristigen unerwünschten Ereignissen durch das Gerät oder das Verfahren kam. Somit kann man klar feststellen, dass die DMR ein sehr risikoarmer Eingriff ist, der in seiner Invasivität in keiner Weise mit der bariatrischen Chirurgie vergleichbar ist, nicht einmal mit der laparoskopischen Chirurgie. Dies ist ein weiterer Grund, warum nicht die gleichen Erwartungen an einen primären Endpunkt gestellt werden sollten wie bei der Chirurgie.</p> <p>Im Zusammenhang mit dem Index-Test stellt sich auch die Frage nach der Notwendigkeit, die DMR zu wiederholen, oder nach der Dauerhaftigkeit der Wirkung. In den früheren Studien wurden die Teilnehmer 18 oder 24 Monate lang</p>

Zu § 4 Indextest und Referenzstandard	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>nachbeobachtet, und die therapeutische Wirkung der DMR hat über diesen Zeitraum hinweg angehalten. In der ersten Humanstudie wurde das Verfahren - wie geplant - bei 6 Teilnehmern nach 6 Monaten wiederholt, um die Auswirkungen verschiedener Kathetermodelle zu testen.</p> <p>Es ist geplant, in der aktuellen Studie (hier: T2Di) eine Langzeitnachbeobachtung zu den Fragen der Dauerhaftigkeit der Intervention und möglicher Wiederholungsinterventionen von 5 Jahren durchzuführen. Dies kann auch Gegenstand von sekundären Endpunkten in der Studie sein (siehe dort).</p> <p>Schließlich schlagen wir vor, nach 48-52 Wochen den Patienten in der Scheinbehandlungsgruppe die DMR anzubieten (cross-over). Nach unseren Erfahrungen erhöht die Aussicht auf einen Cross-over die Teilnahmefreudigkeit der Patient:innen und erleichtert den zügigen Einschluss in die Studie.</p>

Zu § 5 Endpunkte	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Stellungnahme:</p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nicht realistisch - Eine Remission (HbA1c < 6,5 %) und eine medikamentenfreie Behandlung sind bei DMR allein nicht zu erwarten. - Insbesondere in der ausgewählten Population, die bereits mehrere Therapieeskalationen durchlaufen hat und für die nun die Zugabe von Insulin in Betracht gezogen wird. <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nachvollziehbar, nur sollte die Vermeidung einer Therapieeskalation nicht sekundär, sondern Teil des primären Endpunktes sein. <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HbA1c < 7,0 % ohne weitere Eskalation der Therapie, insbesondere bei zusätzlicher Gabe von Insulin nach 12 Monaten <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Als patientenrelevanter Endpunkt wird der sekundäre Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität im Hinblick auf die Fallzahlplanung als 	<p>DMR hat das primäre Ziel, einen endokrinologischen "Reset" der wichtigen neurohormonellen Signalzellen des Zwölffingerdarms herbeizuführen, der den Erhalt der Betazellfunktion zur Insulinausschüttung ermöglicht und damit die diabetische Stoffwechsellage nachhaltig und deutlich verbessert. Damit soll u.a. erreicht werden, dass die Patienten eine gute glykämische Einstellung (HbA1c \leq 7,0%) erreichen und um gleichzeitig den Bedarf an Insulintherapie zu reduzieren bzw. zu eliminieren, was das Nebenwirkungsprofil der Pharmakotherapie verbessert, und somit ausreichend vor den Spätfolgen des Diabetes geschützt sind. Die Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes (NVL) empfiehlt, die Patienten je nach individuellem Risiko in einem Korridor von 6,5% - 7,5% zu halten. Daher scheinen 7,0 % eine gute Wahl zu sein, die im Einklang mit der deutschen nationalen Leitlinie zur Behandlung und zum Management von Diabetes steht (Bundesärztekammer (BÄK) et al.)</p> <p>Die bisherigen Ergebnisse der DMR (derzeit rund 300 Teilnehmer in verschiedenen Studien) zeigen eine sehr gute Senkung des HbA1c-Wertes, eine gute Blutzuckereinstellung (HbA1c \leq 7,5 %) bei unveränderter oder reduzierter antidiabetischer Medikation und dass eine Eskalation auf Insulin vermieden werden kann.</p>

Zu § 5 Endpunkte	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>gepowertes Endziel konzipiert, um sicherzustellen, dass die Studie eine robuste Aussage mit hoher Ergebnisqualität zu diesem Endpunkt treffen kann.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Darüber hinaus sollte eine Nachbeobachtung der Auswirkungen des primären Endpunkts, einschließlich der eventuellen Notwendigkeit einer Wiederholung des Verfahrens, über einen Zeitraum von insgesamt 5 Jahren durchgeführt werden. - Alle anderen Endpunkte können unverändert übernommen werden 	<p>In unserer aktuellen T2Di-Studie, die von der FDA genehmigt wurde, schließen wir sogar Patienten ein, die bereits Insulin erhalten und DMR nutzen, um sie von dieser Therapie zu entwöhnen und eine gute Blutzuckerkontrolle mit anderen Medikamenten zu erreichen.</p> <p>Eine Remission, wie sie im Entwurf der Studienleitlinie beschrieben wird, wurde in den bisher durchgeführten Studien zur DMR jedoch nur selten erreicht. Dies liegt insbesondere daran, dass die Mehrheit aller Typ-2-Diabetiker übergewichtig oder adipös ist und eine Remission nur bei gleichzeitiger nachhaltiger Gewichtsreduktion erreicht wurde (sowohl in RCTs zu entsprechenden Programmen als auch zur bariatrischen Chirurgie). Der Zeitraum von 12 Monaten ist erstaunlich lang, die meisten chirurgischen Studien haben 3-6 Monate als Endpunkt.</p> <p>Allerdings: Wir möchten noch einmal klarstellen, dass DMR eine minimal-invasive Methode ist und es daher nicht angemessen ist, Endpunkte aus Studien zur bariatrischen Chirurgie auf eine Studie zu übertragen, die den Nutzen von DMR untersucht.</p> <p>Wollte man mit der DMR eine Remission erreichen, müsste man begleitende Maßnahmen in Form eines strukturierten Gewichtsreduktionsprogramms - in beiden Gruppen gleich - einbeziehen. Dies würde aber dazu führen, dass im Grunde 2 Maßnahmen in der Studie stattfinden und die Zurechnung der Effekte zur DMR - dem eigentlichen Studiengegenstand - möglicherweise verzerrt wird. Nach unserer Kenntnis lehnen die medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften auch eine Kombination von zwei oder mehr Interventionen ab, da damit der Effekt von DMR nicht gemessen werden kann.</p> <p>Gleichzeitig erkennen wir an, dass deutsche Erprobungsstudien im Einklang mit den Anforderungen von G-BA/IQWiG patientenrelevante Endpunkte erfordern.</p> <p>Auch wenn wir, die FDA, andere internationale Behörden und die medizinische Wissenschaft nicht mit G-BA/IQWiG übereinstimmen, dass der Verzicht auf Insulin an sich kein patientenrelevanter Endpunkt oder valides Surrogat ist, schlagen wir gerne vor, die gesundheitsbezogene Lebensqualität als gepowerten sekundären Endpunkt in die Studie</p>

Zu § 5 Endpunkte	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>aufzunehmen. Durch die Ausstattung der Studie mit einer entsprechenden Power (Teilnehmerzahl) kann dann die Frage, ob ein patientenrelevanter Endpunkt erreicht wurde, mit ausreichender Ergebnissicherheit beantwortet werden und erfüllt die Anforderungen des G-BA.</p> <p>Für Fractyl Health ist eine Studie in der Größenordnung der hier geplanten Studie auch international von größter Wichtigkeit und Bedeutung.</p> <p>Tatsächlich haben wir bereits eine sehr ähnliche Studie mit der gleichen Population in unserer mittelfristigen Planung. Da aber Deutschland, insbesondere der G-BA und das IQWiG, im Gegensatz zu sehr vielen anderen Behörden in der Welt (z.B. FDA) die Vermeidung der Insulinpflicht bei guter glykämischer Kontrolle nicht als patientenrelevant anerkennen, wollen wir die Studie mit einem international anerkannten primären Endpunkt versehen und für den G-BA einen sekundären gepowerten Endpunkt hinzufügen, der die Frage der Patientenrelevanz mit hoher Ergebnissicherheit beantwortet.</p> <p>Wir sind sicher, dass damit die Interessen aller Beteiligten gut berücksichtigt und gewahrt werden und somit eine erfolgreiche Erprobung der DMR in Deutschland durchgeführt werden kann.</p>

Zu § 6 Studienplanung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Stellungnahme: Absatz (4):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die hier aufgeführten Fakten sind nicht genau genug spezifiziert und es besteht die Gefahr, dass in den beiden Gruppen unterschiedliche "weitere therapeutische Interventionen" eingesetzt werden, die dann die Ergebnisse in der Studiauswertung verzerren (Confounding). <p>Vorgeschlagene Änderung: Absatz (4):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten im Vorfeld auf ihr Verzerrungspotenzial analysiert werden. - Interventionen mit hohem Verzerrungspotenzial müssen entweder 	<p>Es gibt eine Reihe von therapeutischen Maßnahmen, wie z. B. die Gabe bestimmter antidiabetischer Medikamente oder strukturierte Programme zur Gewichtsreduktion, die in Bezug auf Aufwand und Wirkung eine große Bandbreite aufweisen.</p> <p>Wir halten eine bloße Dokumentation nicht für ausreichend. Die Maßnahmen müssen analysiert und auf ihr Verzerrungspotenzial hin untersucht werden.</p> <p>Wird ein Verzerrungspotenzial festgestellt, müssen die Maßnahmen entweder in beiden Gruppen (Interventions- und Kontrollgruppe) gleich häufig durchgeführt werden, vorzugsweise als (fakultative) Maßnahme im Protokoll definiert werden, oder - wenn das Verzerrungspotenzial zu hoch ist - aus der Studie ausgeschlossen werden.</p>

Zu § 6 Studienplanung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt werden (indem sie im Protokoll angegeben werden) oder bereits im Studiendesign ausgeschlossen werden, um eine Verzerrung der Ergebnisse zu minimieren.	

Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<u>Keine</u> Stellungnahme / Änderungsvorschläge	./.

Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Stellungnahme: <ul style="list-style-type: none"> - Die Anforderungen werden begrüßt und sind sinnvoll - Als Hinweis an den G-BA soll hier bereits signalisiert werden, dass Fractyl Health an der Durchführung der Studie interessiert ist. 	Wie bereits erwähnt, planen wir bereits eine Studie, die der in dieser Stellungnahme vorgeschlagenen Studie sehr ähnlich ist. Wenn für die Studie in Deutschland und für die anderen Zentren in Europa und den USA die gleichen Bedingungen bestehen, können die Ergebnisse gemeinsam interpretiert und die Kosten für die CRO (gemeinsames Protokoll, gemeinsame Sicherheitsstandards usw.) reduziert werden, wodurch Synergieeffekte erzielt werden können.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

inspiring-health GmbH im Auftrag von Fractyl Health USA, dem Hersteller des DMR		
Die Anhörung wird voraussichtlich Ende September oder im Oktober 2021 stattfinden.		
Optionen zur Teilnahme	Einladung	Ihr Feedback zur Teilnahme
Wir werden uns beteiligen.	Eine separate Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil
Wir können zum jetzigen Zeitpunkt nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen werden.	Eine separate Einladung wird Ihnen zugesandt	./.
Wir sind nicht beteiligt. Wir möchten uns auch nicht an einer Änderung des Termins für diese Anhörung beteiligen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	./.

A. Literaturverzeichnis

Boels, Anne Meike; Rutten, Guy; Cleveringa, Frits; van Avendonk, Mariëlle; Vos, Rimke 2021: Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Is Associated With Barriers to Activity and Worse Health Status: A Cross-Sectional Study in Primary Care. In: *Frontiers in endocrinology* 12, S. 573235. DOI: 10.3389/fendo.2021.573235.

Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Konsultationsfassung, 2. Auflage.

C-50009-2_Safety_Update_Report_Signed_23April2020.

Dalal, Mehul R.; Kazemi, Mahmood; Ye, Fen; Xie, Lin 2017: Hypoglycemia After Initiation of Basal Insulin in Patients with Type 2 Diabetes in the United States: Implications for Treatment Discontinuation and Healthcare Costs and Utilization. In: *Advances in therapy* 34 (9), S. 2083–2092. DOI: 10.1007/s12325-017-0592-x.

Levin, Philip A.; Zhou, Steve; Gill, Jasvinder; Wei, Wenhui 2015: Health Outcomes Associated with Initiation of Basal Insulin After 1, 2, or ≥ 3 Oral Antidiabetes Drug(s) Among Managed Care Patients with Type 2 Diabetes. In: *Journal of managed care & specialty pharmacy* 21 (12), S. 1172–1181. DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.12.1172.

Mauricio, Dídac; Meneghini, Luigi; Seufert, Jochen; Liao, Laura; Wang, Hongwei; Tong, Liyue et al. 2017: Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in Europe and the USA. In: *Diabetes, obesity & metabolism* 19 (8), S. 1155–1164. DOI: 10.1111/dom.12927.

Wortprotokoll



Gemeinsamer
Bundesausschuss

einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: Endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut bei Diabetes mellitus Typ 2 (BVh-20-004)

Vom 14. Oktober 2021

Vorsitzende:	Frau Dr. Lelgemann
Beginn:	12:01 Uhr
Ende:	12:50 Uhr
Ort:	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM):
Frau Prof. Baum

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM):
Herr Prof. Dr. Sauerbruch

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):
Herr PD Dr. Hollenbach

Fractyl Health, vertreten durch inspiring-health GmbH:
Herr Dr. Rajagopalan
Herr Prof. Dr. Wilke

Medical Interpreters (Dolmetscheragentur für inspiring-health GmbH):
Herr Staudacher, Frau Hopp, Herr Münker

Beginn der Anhörung: 12:0 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Einen schönen guten Tag, ich darf Sie im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu unserer zweiten Anhörung am heutigen Vormittag begrüßen, und zwar geht es um unsere Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e Abs. 1 SGB V: Endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut bei Diabetes mellitus Typ 2, zurückgehend auf einen Antrag oder ein Bewertungsverfahren nach § 137h.

Ich begrüße alle Anzuhörenden und die Dolmetscher. Einen schönen guten Morgen!

Einige formale Vorbemerkungen zu dieser Anhörung; die meisten von Ihnen kennen das schon bestens. Wir erzeugen von dieser Anhörung eine Aufzeichnung und anschließend ein Wortprotokoll. Ich gehe davon aus, dass Sie damit einverstanden sind.

Dann die Vorbemerkung, dass wir – das kann ich Ihnen wirklich versichern – Ihre schriftlichen Stellungnahmen, für die wir uns bedanken, zur Kenntnis genommen und gewürdigt haben. Es ist also nicht erforderlich, dass Sie den gesamten Inhalt Ihrer Stellungnahme wiedergeben, sondern sich auf die ganz wesentlichen Punkte fokussieren. Auch mit diesem Verfahren haben wir uns wirklich schon intensiv beschäftigt, weil es auch für uns natürlich Herausforderungen sind, hier adäquat zu entscheiden.

Wenn Sie sich zu Wort melden wollen, tun Sie dies bitte am besten über den Chat oder, falls dies nicht möglich ist, per Handzeichen.

Wir können beginnen. Ich glaube, wir haben maximal 45 Minuten Zeit. – Ich übergebe als Erstes an Frau Prof. Baum für die DEGAM. Bitte, Frau Prof. Baum, Sie haben das Wort.

Frau Prof. Baum (DEGAM): Herzlichen Dank. – Ich spreche für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Beim Diabetes haben wir ja eine Menge von Therapieoptionen, die teilweise auch kombinierbar sind, von der Formula-Diät bis zu den verschiedenen Insulinen. Dieses neue Verfahren soll ja vor allen Dingen für Therapieversager eingesetzt werden. Das sind insbesondere Menschen, die auch eine schwierige Adhärenz haben, von daher also schon eine sehr schwierige Gruppe.

Dann muss man bedenken: Thermoablation bedeutet letztlich doch eine Schädigung einer primär intakten Schleimhaut, und es ist sehr unklar, wie weit wir da dann langfristige Schäden auch setzen. Ich denke an Mobilität, Motilitätsstörungen, ich denke auch an ein erhöhtes Risiko von Krebserkrankungen.

Von daher: Wenn man da eine Studie auflegt, reichen eben nicht ein bis zwei Jahre, sondern man braucht tatsächlich eine große Studie, die langfristig durchgeführt wird, einfach um im Sinne der Patientensicherheit da auch genügend sicher etwas über Nutzen und Risiko sagen zu können.

Von daher haben wir also große Bedenken, dass eine solche Studie überhaupt vernünftig durchführbar und machbar ist. Deshalb die dringende Warnung, sich das sehr, sehr gut zu überlegen, bevor man da Patienten zu rekrutieren versucht.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Herzlichen Dank, Frau Baum, auch für die klaren Worte. – Dann übergebe ich als Nächstes an Herrn Prof. Sauerbruch für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM): Wir haben uns am Rande damit beschäftigt, weil wir ja die Dachgesellschaft für die Gastroenterologie und die Endokrinologie und Diabetologie sind.

Es ist ein neues Verfahren, es ist natürlich invasiv, wie gerade auch von der Allgemeinmedizin ausgeführt wurde. Aber wenn man sich anschaut, dass beispielsweise bei der schweren

Adipositas ja auch Bypassoperationen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes eingesetzt werden, dann wäre das ja ein mindestens so großer, wenn nicht viel größerer Eingriff. Wir sind also der Meinung, man sollte das zumindest in einer guten Studie prüfen.

Entscheidend ist bei so einer Prüfung, dass die Abbruchkriterien hinsichtlich der Sicherheit des Verfahrens sehr gut definiert sind. Das scheint mir sehr wichtig zu sein.

Und es ist klar, dass man bei einer solchen Prüfung nicht die harten Endpunkte, das heißt kardiovaskuläre Endpunkte beim Diabetes mellitus Typ 2, prüfen kann, sondern man sich auf Surrogatparameter einigen müsste. Das wäre das Entscheidende für das Studiendesign, und hier möchte ich auf die Endokrinologen, die Diabetologen und die Gastroenterologen verweisen.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, Herr Prof. Sauerbruch, auch für die Kürze der Stellungnahme. – Dann gebe ich gleich einmal an die Gastroenterologen und hier an Herrn Dr. Hollenbach weiter. Bitte.

Herr PD Dr. Hollenbach (DGVS): Wir haben uns intensiv mit dem Verfahren und den bisherigen Studien beschäftigt, denn das fällt natürlich in unser Fachgebiet und vor allem in die interventionelle Endoskopie. Hier darf ich zunächst auf die Punkte von Frau Baum von der Allgemeinmedizin eingehen:

Die Sicherheitsbedenken sehe ich an dieser Stelle nur teilweise gerechtfertigt. Es gibt mehrere Untersuchungen hierzu. Es gibt auch eine prospektiv randomisierte Studie, die gezeigt hat, dass die Sicherheitsbedenken eigentlich vernachlässigbar sind.

Und es gibt auch mehrere Untersuchungen, die belegt haben, dass die Schleimhaut im Duodenum nach wenigen Wochen nahezu vollständig revitalisiert ist und sich wiedergebildet hat und nur in sehr, sehr seltenen Fällen von langfristigen Schäden auszugehen ist.

Von daher muss das natürlich, wie Sie alle schon richtig sagten, noch in prospektiven Studien geprüft werden, aber diese großen Sicherheitsbedenken teile ich an der Stelle nicht. – Dies zu diesem Punkt.

Der zweite Punkt ist, dass es natürlich schon eine Studie gibt, die das Ganze prospektiv untersucht und prinzipiell gesagt hat, dass gewisse Effekte erkennbar sind, die noch weiter geprüft werden. Von daher können wir seitens unserer Fachgesellschaft eine erneute Studie mit klar definierten Endpunkten nur befürworten.

Wir bitten zu beachten, dass man auch keine unrealistischen Erfolgserwartungen schüren darf. Bisher wurden immer Diabetiker eingeschlossen, die als nächsten Schritt einer Insulintherapie bedürften, weil sie nur unzureichend eingestellt sind. Und natürlich ist es unrealistisch, zu sagen, dass diese nach der Behandlung von ihrem Glukosehaushalt so weit stabil sind, dass sie keine weitere Diabetes-Therapie mehr im Anschluss benötigen. Das ist eher unrealistisch.

Es gibt – zusammengefasst – viele Fragen, die noch nicht geklärt sind und uns insgesamt ermutigen sollten, so eine erneute Studie anzugehen.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, Herr Dr. Hollenbach. – Dann würde ich zunächst an Herrn Prof. Wilke oder Herrn Dr. Rajagopalan von Fractyl Health weitergeben.

Herr Prof. Dr. Wilke (Fractyl Health, vertr. durch inspiring-health GmbH): Ich würde zunächst Herrn Rajagopalan bitten, Stellung zu nehmen, und dann habe ich noch zwei Punkte.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Okay. – Bitte.

Herr Dr. Rajagopalan (Fractyl Health, vertr. durch inspiring-health GmbH):

(Wiedergabe des gesprochenen Wortes durch Simultandolmetscher)

Guten Tag zusammen! Vielen Dank dafür, dass Sie sich die Zeit nehmen, die Dokumente zu lesen und diese wichtige Diskussion zu führen; das wissen wir sehr zu schätzen.

Mein Name ist Harith Rajagopalan. Ich bin Kardiologe und habe am Johns Hopkins Krankenhaus studiert und meine klinischen und kardiovaskulären Studien am Hopkins Krankenhaus gemacht.

Ich habe Fractyl ins Leben gerufen, weil ich eine persönliche Geschichte und Verbindung zu Diabetes Typ 2 habe, insbesondere bezüglich dessen, was die kardiovaskulären Erkrankungen mit Diabetes in meiner Klinik angeht.

Sie wissen, dass es zwei Arten der Behandlung von Typ-2-Diabetes gibt. Es gibt eine präventive Herangehensweise, was den Lebensstil angeht, was bei manchen Patienten wirkungsvoll sein kann, bei manchen Patienten oft aber nicht wirkungsvoll genug.

Es gibt eine symptomatische Therapie. Es gibt verschiedene Medikamente, und alle Medikamente beziehen sich auf die Symptome, auf die Senkung des Blutzuckers. Aber im Jahre 2019 wurde durch eine Studie gezeigt, dass der progressive Naturdiabetes dadurch nicht verändert werden kann.

Eine bariatrische Chirurgie kann den Verlauf vom Diabetes Typ 2 verändern, aber ich will noch einmal darauf eingehen: Die Invasivität von bariatrischer Chirurgie im Vergleich zur Minimalinvasivität der endoskopischen Thermoablation der Duodenalschleimhaut ist zu betrachten. Bei der DMR kommen die Patienten morgens zur Endoskopie, das Verfahren wird in weniger als einer Stunde durchgeführt, die Patienten verbringen etwa eine Stunde im Aufwachraum, und dann gehen sie – am gleichen Tag – nach Hause.

Wir haben ungefähr 300 Patienten beobachtet, bis zu 500 Patienten in der jahrelangen Nachbeobachtung und haben keine Spätfolgen, keine Spätkomplikationen dieses Eingriffs gesehen.

Wenn die gastrointestinalen Endoskopiker in Europa oder den USA entsprechend trainiert waren, ließen sich in der Beobachtung keine schweren Komplikationen feststellen. Und wir sind sehr daran interessiert, auch eine langfristige Nachverfolgung der Patienten anzustreben, um sicherzustellen, dass nicht nur die Wirksamkeit gewährleistet ist, sondern auch die Sicherheit sowohl in der akuten Phase als auch bei der langfristigen Nachbeobachtung. Das ist unser Plan.

Das heißt, der erste wichtige Punkt, den ich ansprechen möchte, ist, dass wir glauben, dass Revita bisher gezeigt hat, dass es eine potenziell sichere und gut tolerierte Prozedur ist, die nicht so invasiv ist wie eine bariatrische Operation.

Zweitens könnten wir vielleicht die progressive Natur des Typ-2-Diabetes verhindern. Das ist bisher nicht gelungen. Obwohl der Verlust der Betazellfunktion nicht ausreichend ausgeglichen werden kann, sodass eine Remission etabliert werden könnte, ist es so, dass Patienten mit Typ-2-Diabetes eine so starke Insulininsuffizienz haben, dass wir glauben, dass die Remission keine angemessene Erwartung ist. Auch sollte ein Vergleich mit der bariatrischen Operation nicht angestellt werden, denn die Invasivität ist nicht annähernd so hoch, und wir haben keine entsprechenden Komplikationen gesehen.

Der dritte Punkt, den wir bringen möchten, ist, dass es objektive Evidenz in der Literatur gibt, dass es drei Punkte in der Zeit der Behandlung eines Patienten gibt, die patientenrelevant sind, was Typ-2-Diabetes angeht. Das Erste ist der Diagnosezeitpunkt von Typ-2-Diabetes. Das Zweite ist der Zeitpunkt der Einleitung der Insulintherapie, und das Dritte ist das Auftreten einer Komplikation bei Typ-2-Diabetes.

Wenn wir also über harte Endpunkte nachdenken – das hat ja auch mit Komplikationen zu tun –, stimmen wir zu, dass das eine wichtige Frage ist. Auch bei der langfristigen Nachbeobachtung werden wir diese Frage perspektivisch beobachten. Aber das ist nicht etwas, was wir in nächster Zukunft machen können, sondern das müsste sehr langfristig

angelegt sein. Zwar ist eine Remission nicht möglich, aber wir glauben, dass es möglich ist, uns die Diagnose von Typ-2-Diabetes genau anzuschauen, den Bedarf der Insulin-Einleitung zu betrachten und auch die Komplikationen.

Wir haben mit führenden Spezialisten auf der ganzen Welt daran gearbeitet, das Revitalite-programm (?) einzuführen. Wir werden Revita weiterstudieren und uns bei Patienten die Lage anschauen, die bereits auf Insulin sind. Und wir werden uns auch Patienten anschauen, die bisher leitliniengerechte Therapien nicht erfolgreich empfangen haben, und werden uns das Potenzial von Revita hinsichtlich der Vermeidung einer Entwicklung von Prädiabetes zu Diabetes anschauen. Das ist sozusagen die Hochrisiko-Prädiabetes-Studie; das wird Revita 3 sein. Wir werden alle diese drei Patientenpopulationen anschauen, werden dieses Jahr Tausende von Patienten rekrutieren. Das wird uns die nächsten Jahre beschäftigen. Aber ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass dieses Programm in Zusammenarbeit mit Experten aus Europa und den USA entwickelt wurde, auch Expertinnen und Experten aus Deutschland, sowohl Endoskopiker als auch Diabetesspezialisten, und in Absprache mit dem G-BA.

Ich denke, wir haben ein Programm, das sehr robust ist und sicherlich auch bei der Beantwortung patientenrelevanter Fragen sehr wichtig sein wird. – Vielen Dank, das ist erst einmal alles.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank für die ausführliche Stellungnahme. – Herr Prof. Wilke, Sie möchten ergänzen?

Herr Prof. Dr. Wilke (Fractyl Health, vertr. durch inspiring-health GmbH): Ja, ich möchte zwei Dinge ergänzen, einmal um da Klarheit zu schaffen, falls bei der Übersetzung irgendetwas nicht angekommen ist:

Also ich denke, der Punkt ist, den wir auch klarmachen wollten, dass die Vermeidung einer Insulintherapie oder das Absetzen einer Insulintherapie – das ist ja die bereits laufende Studie T2Di –, sozusagen kein Insulin zu brauchen, in der internationalen Diabetologen-Community durchaus als patientenrelevant gilt, und es könnte eventuell sein, dass wir da mit den Meinungen beim G-BA auseinanderliegen. Wir sind uns aber sehr sicher, dass das einfach auch international Stand der Wissenschaft ist.

Insulin zu nehmen oder nicht zu nehmen ist ein patientenrelevanter Faktor und deswegen denken wir, dass das auch ein geeigneter Endpunkt ist.

Und um weitere Patientenrelevanz hinzuzufügen, haben wir auch angeboten – das haben Sie natürlich gelesen –, einen sekundären Endpunkt zur Lebensqualität hinzuzunehmen, und hoffen sehr, dass das dann insgesamt ein Studiendesign im Paket wird, das eine supergute Erprobung in Deutschland ermöglicht.

Dann möchte ich noch einmal betonen – Herr Rajagopalan hatte es ja gesagt –, dass es ein internationales Programm gibt und dass sozusagen die deutsche Erprobungsstudie eins zu eins zum internationalen Programm und zu den Themen und Endpunkten passt, die international von Klinikern und Patientinnen und Patienten gewollt werden. Deswegen ist es so wichtig, dass wir da zusammenkommen, dass die deutsche Erprobungsstudie nicht etwas völlig Exotisches wird, sondern wir das wirklich in das Gesamtprogramm einbetten. Ansonsten ist es ja auch von den Kosten her fast nicht zu tragen.

Zu den Kosten möchte ich noch einen letzten Punkt bringen; Frau Lelgemann, bitte nicht schimpfen: Das müssen wir im Auge behalten. Wir haben die sehr unangenehme Situation, dass momentan die Finanzierung der Erprobungsstudien, so wie sie per Gesetz vorgesehen ist, völlig unklar ist und durch die momentane Entscheidungslage aufseiten des InEK – was Sie nicht beeinflussen können; ich weiß – nicht gegeben ist. Ich denke, es sollten aber alle Beteiligten mitwirken und alle Anstrengungen unternehmen, denn wenn wir jetzt etwas so Großartiges wie die große Erprobungsstudie für diese Technologie auf den Weg bringen,

könnte es womöglich an solch bürokratischem Klein-klein mit der Finanzierung scheitern. Das wäre sehr schade.

Ich habe die Rückmeldung von allen Zentren, mit denen wir bisher zu einer Teilnahme als Studienzentrum im Gespräch sind: Wenn das nicht bezahlt wird, gibt es keine Möglichkeit für uns, in die Studie einzusteigen. – Das wollte ich noch einmal als Statement bringen. Sie wissen das schon, Frau Lelgemann, das sage ich ja immer.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, Herr Prof. Wilke. – Wenn ich es richtig sehe, ist das BMG auch zugeschaltet. Das müssen wir, glaube ich, weiterleiten. – Vielen Dank.

Dann eröffne ich die Runde für Fragen oder zusätzliche Statements. Wer mag beginnen? – Möchten Sie sich zu Wort melden, Frau Prof. Baum? – Bitte.

Frau Prof. Baum (DEGAM): Ich muss dringend widersprechen, dass man solche Surrogatparameter wie Beginn oder Ende einer Insulintherapie hier als einen relevanten Endpunkt nimmt. Relevante Endpunkte für Patienten sind einfach Lebensqualität, sind unerwünschte Ereignisse.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank. – Dann habe ich eine Wortmeldung von der Patientenvertretung. Herr [REDACTED], bitte.

PatV.: Meine ersten Fragen richten sich vorrangig an Frau Baum. Müsste denn nach Ihrer Ansicht die Patientenpopulation eingeschränkt werden? Sie sprachen davon, dass sich die Therapie an die Patienten richten würde oder richten sollte, die eine eingeschränkte oder gar keine Adhärenz haben. Das wäre meine erste Frage.

Meine zweite Frage wäre im Hinblick auf die von Ihnen genannten Nebenwirkungen und Schäden – da hatten Sie katalogartig oder abschließend einige genannt: Wie sieht es denn mit den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen aus? Fielen sie darunter? – Das wären meine ersten beiden Fragen an Sie.

Frau Prof. Baum (DEGAM): Zunächst einmal: Da bin ich möglicherweise missverstanden worden. In der bisherigen Studie waren das ja Patienten, die schlecht einstellbar waren, und da war dann mein Rückschluss: Das sind natürlich auch überwiegend Patienten, die auch eine schwierige Adhärenz haben.

Es ist nicht so, dass man nur Patienten nimmt, die eine schlechte Adhärenz haben, aber wie gesagt: Es wurden halt einfach Patienten rekrutiert, und man wird auch jetzt am ehesten Patienten nehmen können, die schlecht einstellbar sind. Das sind überwiegend Menschen, die auch eine schwierige Adhärenz haben. – Also nur dieser Rückschluss.

Meine Liste mit den möglichen Langzeitnebenwirkungen ist in keiner Weise abschließend. Von daher wird man auch an chronische entzündliche Darmerkrankungen, längerfristige Resorptionsstörungen oder so etwas denken müssen. Das wird man sicher in den kurzfristigen Studien schon einmal beobachten und da Hinweise finden. Schwieriger wird es tatsächlich bei der Frage der Krebsentstehung.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, Frau Baum. – Dann übergebe ich an Herrn Dr. Hollenbach und dann an Herrn Prof. Wilke.

Herr PD Dr. Hollenbach (DGVS): Zwei kleine Anmerkungen von meiner Seite: Die pathophysiologische Grundlage, warum das Verfahren eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, wenn ich es richtig verstanden habe, als Folge auslösen soll, erschließt sich mir nicht. Ich wüsste nicht, warum gerade das passieren sollte. Sicherlich sollte man Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, bei denen vor allem auch der obere Verdauungstrakt betroffen ist, von dieser Behandlung ausschließen, weil man da nicht sicher sein kann, ob da nicht irgendwelche Wechselwirkungen auftreten. Aber dass das eine Komplikation der Therapie ist, halte ich vom Stand der Forschung her für ausgeschlossen.

Eine zweite Anmerkung zu dem Vortrag von Herrn Wilke und seinem Kollegen: Das ist natürlich ein Verfahren, das aus unserer Sicht nicht ambulant durchgeführt werden sollte, auch wenn es vielleicht jetzt so rüberkam. Das ist eine endoskopische Intervention, die sicherlich eines stationären Aufenthalts bedarf. – Das nur zur Klarstellung.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank. – Dann Herr Prof. Wilke.

Herr Prof. Dr. Wilke (Fractyl Health, vertr. durch inspiring-health GmbH): Zwei Anmerkungen:

Erstens: Im Studiendesign ist vorgesehen – Herrn Hollenbach hat es schon gesagt –, Patienten, die bereits eine chronisch entzündliche Darmerkrankung haben, auf jeden Fall auszuschließen. Und ich schließe mich auch Herrn Hollenbach an, dass die Vorgehensweise bei dieser Therapie nicht erkennen lässt, wie sie eine solche Erkrankung auslösen könnte. Aber Patienten, die so etwas schon haben, werden an dieser Studie nicht teilnehmen und die Therapie auch später wahrscheinlich nicht bekommen, weil man da auf Nummer sicher gehen will.

Zweitens zum Thema der Behandlung: Herr Dr. Rajagopalan hat, glaube ich, ausgeführt, dass das vielleicht später mal in einer Routine möglich ist. Wir haben in den jetzigen Studien alle Patienten dabehalten, weil bei einigen Patienten innerhalb von 48 Stunden schon ein deutlich blutzuckersenkender Effekt eintritt und man dann schon im Krankenhaus die Medikamente anpassen muss. – Aber vielleicht kann Herr Dr. Rajagopalan noch etwas dazu sagen.

Also: Die ambulante Behandlung ist noch in weiter Ferne. Das ist etwas, wovon wir uns wünschen, dass das später mal gehen wird.

Herr Dr. Rajagopalan, könnten Sie noch kurz etwas zum Thema Nachverfolgung der Patienten während der Studie – sicher ein, zwei Tage im Krankenhaus – sagen?

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Bitte kurz, weil wir sonst nicht mehr die Chance für weitere Fragen haben. Bitte.

Herr Dr. Rajagopalan (Fractyl Health, vertr. durch inspiring-health GmbH):

(Wiedergabe des gesprochenen Wortes durch Simultandolmetscherin)

Ja, absolut. Ich möchte nur sagen, dass wir die Patienten nachbeobachten. Das ist ein Verfahren, bei dem die Patienten im Krankenhaus nachbeobachtet werden. Das Sicherheitsprofil ist sehr ermutigend. Wir haben zwar die Medikamente gleich nach der Intervention anpassen müssen – das ist etwas sehr Wichtiges –, aber die ganzen Auswertungen der Technik haben gezeigt, dass dies ein sicheres Verfahren ist, das gut vertragen wird, sehr verträglich ist, und dass Nebenwirkungen selten und nicht häufig sind.

Frau Baum hat natürlich Recht: Eine längere Nachbeobachtung ist wichtig.

Dieses Verfahren wird nicht mit der Entstehung von Krebs vergesellschaftet. Wie gesagt: Krebs wird hier nicht als Risikofaktor im Verdauungstrakt angesehen. Krebs ist kein Risikofaktor bei diesem Verfahren.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank. – Dann würde ich an Frau [REDACTED] übergeben, GKV-SV. Bitte.

GKV-SV: Meine Frage geht in eine etwas andere Richtung, nämlich in Richtung Wiederholungsbehandlung, Wiederholung dieses Eingriffs. Habe ich die Gesamtheit der Stellungnahmen richtig verstanden, dass wir dazu noch gar nichts aus einer wirklichen Anwendung am Patienten wissen?

Zweitens: Wann werden wir dazu frühestens etwas wissen?

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank. – Wer mag antworten? Herr Hollenbach? Sie haben genickt.

Herr PD Dr. Hollenbach (DGVS): So, wie ich die Studien gelesen habe, kann ich da völlig zustimmen. Das waren einmalige Behandlungen. Es gibt bisher keine Erkenntnisse, die publiziert sind, was eine erneute Behandlung angeht. Sicher wird die zukünftige Datenlage auch zeigen, ob es Sinn macht, dieses Verfahren mehrfach anzuwenden.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank. – Dann habe ich eine weitere Frage von Herrn [REDACTED].

PatV.: Meine Frage richtet sich diesmal an Herrn Hollenbach. Herr Hollenbach, vielen Dank zunächst einmal für die Ausführungen zu den vorherigen Fragen. Sie sprachen von sehr seltenen Nebenwirkungen bisher. Wie ordnen Sie die zahlenmäßig ein?

Herr PD Dr. Hollenbach (DGVS): Da muss ich gestehen, die habe ich nicht alle im Kopf. Da müssten wir noch einmal in die Originalliteratur schauen, wenn Sie konkrete Zahlen haben möchten. Ich denke, ich habe es in meinen Ausführungen in den Stellungnahmen dargelegt, habe aber die genauen Zahlen leider nicht im Kopf, die Sie wissen möchten. Die sind aber aus der Literatur ersichtlich.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank. Und de facto muss man sagen, Herr [REDACTED]: Die liegen uns im Prinzip auch vor, weil wir ja auch die vorhandene Literatur ausgewertet haben. – Gut. Dann gibt es einen Ergänzungswunsch von Herrn Prof. Wilke.

Herr Prof. Dr. Wilke (Fractyl Health, vertr. durch inspiring-health GmbH): Zu der Frage zum Thema Wiederholungsbehandlung respektive: Wie lange hält diese Therapie an? Wir haben – wie auch in unserer Stellungnahme dargelegt – bisher tatsächlich keine Wiederholungsbehandlungen gesehen.

Die bisherigen Studien hatten immer 24 Monatsnachbeobachtungsendpunkte, also sechs Monate primärer Endpunkt oder zwölf Monate primärer Endpunkt und 24 Monate Nachbeobachtung. Es ist aber sowohl in der Studie T2Di, die ja schon angelaufen ist, als auch in der Revitalite-Studie vorgesehen, die wir dann mit den Erprobungsstudien synchronisieren wollen, als auch in der Prädiabetesrisikogruppenstudie, also in allen Studien vorgesehen, einen Reach out über fünf Jahre zu den Patienten zu machen. Dann können wir sehen, ob eine Wiederholungsbehandlung erforderlich wird.

Ich kann es mit Blick auf die Zeit ganz kurz auf den Punkt bringen; vielleicht kann Herr Rajagopalan ergänzen, wenn es gewünscht ist: Was man tut, ist im Prinzip durch das Abschilfern der obersten Schleimhautschicht, die diese hyperproliferativen Hormonzellen enthält, die Schleimhaut in einen Zustand zurückzusetzen, der bei einigen Diabetikern vielleicht schon zehn oder fünfzehn Jahre her ist, in einen Hormon-Exkretionszustand, der quasi ist wie vor dem Diabetes.

Wenn der Patient weiterhin schlecht eingestellt ist, ist es nicht auszuschließen, dass es zu einer Reproliferation kommt und dann wieder zu einer wieder ungünstigen Hormonlage und einer Erhöhung der sogenannten Insulinresistenz. Wann das der Fall ist, wissen wir nicht. Je besser der Patient eingestellt ist, umso länger wird die Behandlung anhalten. Davon können wir heute ausgehen, wenn wir die Pathomechanismen anschauen. Aber was wir noch nicht genau sagen können, ist, ob das fünf Jahre oder zehn Jahre hält.

Wir wissen, dass der Therapieeffekt bei allen Patientinnen und Patienten, die wir in die bisherigen Studien eingeschlossen haben, wo wir 24 Monatsdaten haben, über 24 Monate anhält. Wie lange er darüber hinaus anhält, ist tatsächlich nicht untersucht, soll aber ein Teil auch der Erprobungsstudie werden, sodass man alle Patienten über fünf Jahre verfolgt, eventuell auch nach einem Crossover, und guckt: Wer muss noch einmal kommen, und welche Faktoren führen dazu, dass er noch einmal kommen muss?

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, Herr Prof. Wilke. – Bevor ich an Sie weitergebe, Herr [REDACTED], gestatten Sie mir eine eigene Frage, zumal Sie eben noch einmal darauf abgehoben haben, dass Sie unsere Erprobungsstudie mit einer anderen Studie synchronisieren wollen und

ja auch eingangs beschrieben haben, dass es ein umfangreiches aufeinander aufbauendes Studienkonzept zur Evaluation dieser Methoden bereits gibt bzw. das auch weiter in Planung ist.

Ich stelle mir in der Tat die Frage – und verzeihen Sie mir diese –: Ist das eigentlich der richtige Zeitpunkt, diese Intervention durch den G-BA – und damit mittels Versichertengelder – in einer großen Studie evaluieren zu lassen? Ich habe da erhebliche Zweifel.

Konkret frage ich mich: Wäre es für uns nicht eigentlich angemessen, auch wenn das eine etwas andere Patientengruppe ist, zum Beispiel zunächst einmal auf die Ergebnisse einer jetzt laufenden Studie zu warten, diese auszuwerten und dann zu gucken: Welche Fragestellungen ergeben sich eigentlich, die dann am Ende dazu führen, dass wir möglicherweise diese Leistung als Regelleistung der gesetzlichen Krankenkassen aufnehmen?

Ich muss das an dieser Stelle einfach loslassen, denn wir sind ja keine Forschungsförderungseinrichtung, sondern hier geht es darum, dass wir eine Entscheidung treffen müssen: Gibt es eine Leistung für den Regelleistungskatalog? – Sorry, ich musste das an dieser Stelle einmal loswerden.

Auch alles, was jetzt hier vorgetragen worden ist, was ich natürlich begrüße – auch die aufeinander aufbauenden Studien etc. pp. –, hat diese Frage bei mir eher drängender gemacht, als sie weiter in den Hintergrund treten zu lassen.

Vielen Dank. – Aber ich übergebe jetzt zunächst an Herrn [REDACTED] von der Patientenvertretung. Dann folgt noch einmal Herr Prof. Wilke.

PatV.: Frau Lelgemann, vielen Dank für diesen Einwurf. Eigentlich zielt meine nächste Frage auch in diese Richtung. Ich habe im letzten übersetzten Beitrag – also in der ursprünglichen Anhörung vor den Fragen – ständig das Wort „Prädiabetes“ gehört. Inwiefern sind die Patientenpopulationen, die jetzt unsererseits erfasst sind, zumindest weitestgehend mit den Patienten identisch, die hier letztendlich erfasst sein sollen?

Sprechen wir denn im Zusammenhang mit Prädiabetes wirklich von der Stufe Prädiabetes, oder sprechen wir von den Patienten, die nach unseren medizinischen Standards auf der ersten Stufe des Therapiealgorithmus oder – darüber hinausgehend – von weiteren Stufen erfasst sind, einschließlich der gerade vor der Insulinisierung stehenden? Mir ist das nicht klar, und ich sehe hier eine große Differenz zu den in unserem Entwurf erfassten Patientenpopulationen.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, Herr [REDACTED]. – Wer möchte auf die Frage antworten? – Herr Wilke, Sie wären eh an der Reihe.

Herr Prof. Dr. Wilke (Fractyl Health, vertr. durch inspiring-health GmbH): Vielen Dank, Frau Dr. Lelgemann. – Ich beginne einmal mit der Antwort auf Herrn [REDACTED] Frage und würde dann gern etwas zu Ihrer Frage sagen.

Zunächst einmal: Der Hinweis auf die Patienten, die sich in dem Hochrisikobereich befinden, Diabetes zu bekommen, war ein Hinweis von Herrn Rajagopalan auf eine weitere Studie, die noch in einem sehr frühen Planungsstadium ist. Wir sprechen hier also nicht über die erprobungsstudiengeständliche Population.

Und zu Ihrer Frage, Frau Dr. Lelgemann: Ich denke, die Diskussion ist hochkomplex, das will ich gern zugestehen. Wir sind ja hier beieinander, weil wir einem gesetzlichen Programm folgen, das der Gesetzgeber aufgelegt hat.

Er hat gesagt: Ab einem bestimmten Reifegrad einer Technologie. Und wir sprechen hier über eine Technologie, wo es fünf Studien gibt, darunter eine RCT. Wir sprechen hier also nicht über Forschung – das möchte ich entschieden zurückweisen –, wir sprechen nicht über Forschungsfragestellungen, sondern über Fragestellungen, die im klinischen Einsatz relevant sind: Wo ist der beste klinische Einsatz für diese Technologie? – Und wir folgen hier einem

Gesetzesprogramm, das vorsieht, wenn eine Technologie einen bestimmten Reifegrad hat, dass diese Technologie dann in einem sehr eng gepackten Rahmen in Deutschland im Rahmen von Erprobungsstudien erprobt werden darf. Wir folgen hier einfach diesem Gesetzespfad.

Sie haben beschlossen, dass unsere Technologie durchaus in den Topf der Technologien gehören kann, die erprobt werden sollen. Darum bin ich tatsächlich etwas über Ihre Frage überrascht, um der Wahrheit die Ehre zu geben. Aber sicher haben Sie einen guten Hintergrund für diese Frage.

Gleichwohl will ich zugestehen, dass wir jetzt über eine sehr komplexe Therapie sprechen, die aber in ihrer hormonell-funktionalen Art und Weise, wie sie auf den Patienten wirkt, bereits sehr gut erforscht ist und wo wir auch die Sicherheitsaspekte dieser Therapie sehr, sehr gut erfasst haben, sodass wir sagen: Die ist auf jeden Fall sicher. Sie ist nicht schädlich und keinesfalls unwirksam. – Und das sind die Kriterien, die uns hier zusammengebracht haben. Mehr kann ich erst einmal nicht dazu sagen. Vielleicht können Sie gleich darauf antworten, Frau Lelgemann?

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Genau. Vielen Dank erst einmal für die Antwort. Ich habe auch die Wortmeldung von Herrn Sauerbruch gesehen – ich übergebe gleich an Sie –, habe aber noch eine Frage:

Wenn überhaupt Erprobung, dann macht es nur Sinn, wenn wir uns – das hatten Sie ja selbst angesprochen – optimal in das vorhandene Studienprogramm, welches auch aus anderen Studien als unseren Erprobungsstudien besteht, einsortieren.

Sie haben auch die gesetzlichen Vorgaben angesprochen, die übrigens bei uns dann auch dazu führen, dass wir bestimmte Vorgaben in unserer Erprobungsstudie machen, weil wir gar nicht mehr frei sind, andere zu wählen. Ich will das nur an dieser Stelle noch einmal sagen, weil wir ja in Teilen an die bei uns eingegangene Informationsübermittlung gebunden sind. Das hat übrigens auch etwas mit den Parametern für die Wirksamkeit, die wir dann anlegen, zu tun. – Nur um diesen Hinweis an dieser Stelle mal zu geben. Das ist also nicht frei ausgedacht, das ist dann das, was uns dieses gesetzliche Programm mehr oder weniger vorgibt.

Noch einmal meine Frage: Sie haben angesprochen, dass Sie unsere Erprobungsstudie mit einer anderen Studie synchronisieren wollen. Könnten Sie mir noch eine Antwort auf diese Frage geben, welche Studie Sie damit konkret meinen? Die Revita T2Di ist klar, die läuft, die ist mir bekannt, und ich weiß, dass Sie andere Studien planen. Mit welcher wollen Sie unsere Erprobungsstudie synchronisieren?

Herr Prof. Dr. Wilke (Fractyl Health, vertr. durch inspiring-health GmbH): Der Grund, warum wir den Endpunkt Insulinbedarf oder nicht Insulinbedarf als primären Endpunkt plus einen Lebensqualitätsendpunkt gepowert, sodass er auch eine Nutzensaussage nach den Statuten des G-BA ermöglicht, genau so vorgeschlagen haben, ist, dass die internationale Diabetes-Wissenschaft sagt: Insulin ist kein ideales Medikament. Und wir sind uns sehr sicher – es gibt genug Evidenz –, dass Insulin negativ auf die Lebensqualität wirkt und deswegen allein das Benötigen oder Nichtbenötigen von Insulin kein reiner Surrogatparameter ist, sondern durchaus ein klinisch relevanter Parameter.

Und die Revitalite Studie wird genau das in einem größeren Zusammenhang untersuchen. An der Stelle sei gesagt, dass – je nachdem, wie jetzt hier unsere Sachen ausgehen; wenn Sie tatsächlich dann von einer Erprobung zurücktreten, haben wir natürlich eine andere Situation – im Falle einer Erprobung sicher eher auch Fractyl diese Erprobung, die wissenschaftliche Institution aussuchen wollen wird. Das heißt, wir haben dann eine Planung für die Erprobungsstudie und für die Revitalite Studie. Und: Je mehr man von diesen beiden Studien voneinander benutzen kann, um so kostengünstiger wird die ganze Angelegenheit für den Studienoverhead. Das meinte ich mit Synchronisierung. Und deswegen auch zur Begründung: Wir wollen gerne auch einen patientenrelevanten Endpunkt darin haben, auch die Erprobungsstudie mit der entsprechenden Power ausstatten, damit der patientenrelevante

Endpunkt entsprechend ausgewertet werden kann. Aber der primäre Endpunkt soll das Benötigen von Insulin sein, und da muss ich ganz klar sagen – soweit es mir bekannt ist, leider haben wir heute niemanden von der Deutschen Diabetes Gesellschaft dabei, aber ich denke, die Diabetologen würden es unterstreichen –, dass sozusagen Insulin zu benötigen oder nicht zu benötigen, sich jeden Tag ein-, zwei oder dreimal zu spritzen, andauernd Blutzucker zu messen oder nicht, ein entscheidender patientenrelevanter Faktor ist. Das möchte ich noch einmal gesagt haben, und das meinte ich mit Synchronisierung.

Wenn wir in der deutschen Erprobungsstudie einen gepowerten sekundären Endpunkt haben, ist das Erfordernis von patientenrelevanten Endpunkten somit für die Nutzenbewertung des G-BAs erfüllt. Gleichzeitig kann man die deutschen Patienten dann in den Gesamtpool der Revitalite-Patienten international aufnehmen, weil man den gleichen primären Endpunkt hat. Das meinte ich mit Synchronisierung. Ist das klargeworden?

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Ja, vielen Dank für die Klarstellung. – Jetzt habe ich noch eine Wortmeldung von Herrn Prof. Sauerbruch, und dann müssten wir diese Anhörung leider beenden, weil wir dann eine weitere zu einem anderen Thema haben.

Herr Prof. Sauerbruch, bitte.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM): Ich habe noch eine Frage. Das Verfahren fällt ja unter § 137h. Wie erreicht man denn dann eine Vergütung, wenn man keine Studien in Deutschland macht? Das ist nur eine Frage, über die man noch einmal nachdenken sollte.

Noch ein Kommentar zu Frau Baum: Die relevanten Endpunkte bei solch kontrollierten Studien sind ja in der Regel krankheitsrelevante Endpunkte, und darüber muss man viel streiten, welchen Endpunkt man nimmt. Aber die Nebenwirkungen oder schweren Nebenwirkungen sind bei Studien in der Regel keine Endpunkte, sondern die müssen erfasst werden und man muss Abbruchkriterien definieren. Und man hat natürlich in einer guten Studie das entsprechende safety committee – das ist ganz wichtig. Selbstverständlich erfasst man diese schweren Endpunkte, und man muss die Kriterien definieren, wann man eine Studie dann sofort beendet.

Aber es ist ein neues Verfahren. Man sollte darüber nachdenken, um dann im Grunde solche Studien auch durchführen zu können.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, Herr Prof. Sauerbruch. Ich möchte auf das gesamte Thema Finanzierung und Zusammenhang des § 137h mit InEk-Beschlüssen jetzt bitte nicht eingehen. – Möchten Sie ganz kurz antworten, Frau Baum? – Dann würde ich das beenden. Bitte!

Frau Prof. Baum (DEGAM): Ja. Ich meinte mit den unerwünschten Ereignissen nicht nur etwas, was Komplikationen durch die Therapie sind, sondern insgesamt Morbidität, also zum Beispiel Herzinfarkt oder eine schwere Hypoglykämie, die fremde Hilfe erfordern. Solche Ereignisse meinte ich damit. Das sind patientenrelevante Endpunkte – nicht der Beginn einer Insulin-Therapie.

Jetzt wurde gesagt: Beginn einer Insulin-Therapie bildet sich in der Lebensqualität ab. – Ja. Dann: Wir gucken nach der Lebensqualität – aber nicht nach dem Beginn der Insulin-Therapie. – Wenn sich das tatsächlich in der Lebensqualität relevant abbildet, dann wird man das bei der Erfassung der Lebensqualität eben sehen. Aber ganz wichtig ist: Es dürfen wirklich nur echt patientenrelevante Endpunkte zählen, und dazu gehören eben auch solche Komplikationen der Grunderkrankung.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank. – Ich bedanke mich bei Ihnen allen ganz herzlich für diese konstruktive, gute kontroverse Diskussion über den Entwurf der Erprobungs-Richtlinie.

Ich muss diese Anhörung jetzt leider beenden. Sie möchten ein Schlusswort sprechen? – Es müsste allerdings sehr kurz sein, Herr Rajagopalan.

Herr Dr. Rajagopalan (Fractyl Health, vertr. durch inspiring-health GmbH):

(Wiedergabe des gesprochenen Wortes durch Simultandolmetscher)

Ja, ich werde mich sehr kurz fassen; vielen Dank.

In unseren klinischen Studien hatten wir patientenrelevante Lebensqualitätsmesspunkte, die darauf hinweisen, dass die Überlegenheit von Revita gegenüber dem Standard of care(?) gegeben ist. Sehr gern machen wir eine gepowerte Lebensqualitätsendpunktuntersuchung in den Studien, die wir durchführen.

Wir stimmen Frau Prof. Baum hinsichtlich der ... sehr zu. Wir haben entsprechende Services, also einen Lebensqualitätsservice und einen Patientenergebnis-Service, und wir denken, dass wir die angesprochenen Fragen entsprechend untersuchen und zusätzlich zur klinisch relevanten Progredienz der Krankheit beantworten werden. Wir denken, dass diese Daten für die Auswertung des Nutzens dieser Intervention sehr informativ sein werden. – Vielen Dank.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank. – Vielen Dank noch einmal an Sie alle. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag. Wünschen Sie uns gutes Gelingen bei der Formulierung des Studienkonzepts!

Schluss der Anhörung: 12:50 Uhr