



IQWiG-Berichte – Nr. 1029

Endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut bei Diabetes mellitus Typ 2

Bewertung gemäß § 137h SGB V

Auftrag: H20-04
Version: 1.1
Stand: 12.02.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut bei Diabetes mellitus Typ 2

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.12.2020

Interne Auftragsnummer

H20-04

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An der §-137h-Bewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Gunnar Plinke
- Thorsten Busan
- Naomi Fujita-Rohwerder
- Julia Kreis
- Ulrike Lampert
- Stefan Sauerland
- Christoph Schürmann

Schlagwörter: Ablationstechniken, Endoskopie – Gastrointestinale, Diabetes mellitus – Typ 2, Gerätezulassung, Risikoabschätzung, Nutzenbewertung

Keywords: Ablation Techniques, Endoscopy – Gastrointestinal, Diabetes mellitus – Type 2, Device Approval, Risk Assessment, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Kurzfassung	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Bewertung der übermittelten Unterlagen	3
2.1 Fragestellung	3
2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	3
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	6
2.2 Informationsbeschaffung	8
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken	8
2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	8
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	8
2.2.2 Suche in Studienregistern	8
2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	8
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	9
2.2.3 Studienselektion	9
2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	9
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	9
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	9
2.3 Studien zur angefragten Methode	9
2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	9
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	10
2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien	13
2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen	13
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	13
2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen	14
2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	14
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	14

2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien.....	14
2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	14
2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	15
3 Bewertung gemäß § 137h SGB V	17
4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie	18
4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie.....	18
4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie	21
5 Erfolgsaussichten einer Erprobung	24
6 Literatur	25

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung 11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aK	anfragendes Krankenhaus
AESI	Adverse Event of special Interest
BMI	Body-Mass-Index
DMR	Duodenal mucosal Resurfacing (endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
FPG	Fasting Plasma Glucose
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRI-PDFP	Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction
NAFLD	Non-alcoholic fatty Liver Disease (nicht alkoholische Fettlebererkrankung)
NASH	Non-alcoholic fatty Liver Steatohepatitis (nicht alkoholische Fettleberhepatitis)
PCOS	polyzystisches Ovarsyndrom
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-emergent adverse Events
UADE	Unanticipated adverse Device Effects
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut bei Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertungsunterlagen wurden dem IQWiG am 17.12.2020 übermittelt.

Die endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut bei Diabetes mellitus Typ 2 dient laut den übermittelten Informationen dazu, die Insulinresistenz zu reduzieren. So soll bei Patientinnen und Patienten, die trotz bisheriger antidiabetischer Therapie unzureichend eingestellt sind, die Blutzuckereinstellung verbessert und gleichzeitig die Insulindosis und die Gabe oraler Antidiabetika reduziert oder abgelöst werden können.

Zur Bewertung der endoskopischen Thermoablation der Duodenalschleimhaut bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 lagen insgesamt 4 Studien vor. Keine der 4 Studien (1 RCT, 3 Fallserien) berichtete neben der Rate (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten Daten.

Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h auf Basis der eingereichten Unterlagen weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode erkennen.

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich. Eine mittelgroße randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von endoskopischer duodener Thermoablation und konservativer Behandlung wäre erforderlich, um einen Unterschied in der Diabetes-Remissionsrate nachweisen zu können.

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut bei Diabetes mellitus Typ 2 beauftragt. Es handelt sich um eine Bewertung gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse. Die Bewertung erfolgte auf Basis der Unterlagen, die dem IQWiG am 17.12.2020 übermittelt wurden.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Aufgrund ergänzender sozialrechtlicher Erwägungen wurde eine Version 1.1 erstellt.

1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse

Die vorliegende Bewertung gemäß § 137h SGB V ist Teil des Gesamtverfahrens zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h SGB V.

Die §-137h-Bewertungen des Instituts stützen sich mindestens auf die gemäß 2. Kapitel § 33 und § 35 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [1] übermittelten Informationen. Diese umfassen die Informationen, die vom anfragenden Krankenhaus (aK) sowie vom Hersteller im Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (im Folgenden: Übermittlungsformular) und dessen Anlagen übermittelt wurden, und Informationen, die von anderen Krankenhäusern und betroffenen Medizinprodukteherstellern im Ergänzungsverfahren dem G-BA zur Verfügung gestellt wurden. Die Bewertungen erfolgen unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung des G-BA.

Weitere Erläuterungen zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V sowie die veröffentlichten Übermittlungsformulare finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die Bewertung gliedert sich in die folgenden Kapitel: Angelehnt an die Struktur des Übermittlungsformulars werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.6 jeweils zunächst die Angaben des aK sowie des Herstellers und anderer Krankenhäuser / Hersteller aus dem Ergänzungsverfahren zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Bewertung dargestellt. Kapitel 3 enthält die Schlussfolgerung zur Bewertung gemäß § 137h. Im Falle einer Erprobungskonzipierung werden in Kapitel 4 die

Eckpunkte einer Erprobungsstudie und in Kapitel 5 die Erfolgsaussichten einer Erprobung adressiert.

Bei Verweisen, die sich auf das Übermittlungsformular beziehen, ist zusätzlich der betroffene Abschnitt (I bis IV) angegeben. Verweise ohne Angabe eines Abschnitts I bis IV beziehen sich auf die vorliegende Bewertung.

2 Bewertung der übermittelten Unterlagen

Die folgenden Unterlagen wurden dem IQWiG für die vorliegende Bewertung übermittelt:

- Übermittlungsformular [2] einschließlich Anlagen.

Im Rahmen des Informationsergänzungsverfahrens des G-BA wurden keine weiteren Unterlagen eingereicht und übermittelt. Daher stammen sämtliche Unterlagen entweder vom aK oder vom Hersteller. Von wem welche Angaben stammen, wird im Folgenden nicht weiter differenziert.

Die vorliegende Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [3] erstellt.

2.1 Fragestellung

2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Fragestellung sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Indikation / Anwendungsgebiet

Zur Beschreibung des Anwendungsgebiets (Abschnitt II.2.3, S. 19f) enthält das Übermittlungsformular folgenden Eintrag:

„Anwendung bei folgenden Patientengruppen:

- *Verbesserung der Blutzuckereinstellungen bei 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*
- *Verringerung der Leberfette bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und nichtalkoholischer Fettleberkrankheit (wird derzeit in Studien untersucht)*
- *Verbesserung der Insulinsensitivität bei insulinresistenten Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS), da es bekannt ist, dass dieser Effekt die Ovulationsraten bei PCOS verbessert (wird derzeit in Studien untersucht)*

Der vorliegende Antrag konzentriert sich ausschließlich auf die Patientengruppe der Typ-2-Diabetiker.“

Das Übermittlungsformular enthält darüber hinaus Angaben zu verschiedenen Kontraindikationen, z. B. „mit Typ-1-Diabetes diagnostiziert oder mit einer kürzlich aufgetretenen Ketoacidose“, „mehr als ein schweres hypoglykämisches Ereignis innerhalb des letzten Jahres, definiert durch den Bedarf an Hilfe Dritter“, oder „frühere gastrointestinale (GI) Operationen, die die Fähigkeit zur Behandlung des Zwölffingerdarms beeinträchtigen könnten“ (Abschnitt II.2.3, S. 20).

Das eingereichte CE-Zertifikat bezieht sich auf die Anwendung des Medizinprodukts bei metabolischen Erkrankungen.

Intervention

Als Intervention wird im Übermittlungsformular die „endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut zur Reduktion der Insulinresistenz“ bzw. „Duodenal Mucosal Resurfacing (DMR)“ genannt (Abschnitt I.4.2, S. 9 und Abschnitt IIIB.2, S. 60).

Nach Darstellung im Übermittlungsformular ist das DMR-System „eine Therapieoption mit einem völlig neuen Wirkprinzip [...]“ (Abschnitt II.4.1, S. 24) und entwickelt worden „[...] um den metabolischen Nutzen der Duodenalausschlusskomponente der bariatrischen Chirurgie zu imitieren und dadurch eine insulinsensibilisierende Wirkung hervorzurufen“. Es wird spezifiziert, dass „die Ablation der Schleimhaut offenbar in der Heilung zu einer veränderten, ‚normalen‘ Hormonsekretion der neugebildeten Schleimhaut“ führe, sodass „die ursprüngliche Hormonsituation wiederhergestellt“ werde (Abschnitt II.2.2, S. 18). Diese Ablation sei vorgesehen als „Ergänzung zu Diät und Bewegung“ (Abschnitt II.2.1a, S. 16).

Laut Übermittlungsformular besteht das DMR-System „aus dem Katheter, einem Leitungssset, einer Konsole und einer Konsolenversorgungsleitung. Der Katheter ist ein Medizinprodukt der Klasse IIB“ (Abschnitt II.2.1.a, S. 16 und Abschnitt II.3.1, S. 21).

Bei der endoskopischen Thermoablation wird laut Übermittlungsformular in einem ersten Schritt der Katheter über einen Führungsdraht transoral in den Zwölffingerdarm eingeführt. Es erfolgt eine „Injektion von Kochsalzlösung in die Submukosa des Duodenums, um eine thermische Barriere zu schaffen, während gleichzeitig die Schleimhaut mit der Kochsalzlösung angehoben wird, um eine einheitlichere Oberfläche für die Ablation zu schaffen“. Anschließend werde das mukosale Oberflächengewebe mit erhitztem Wasser ablatiert, das in einem Ballon zirkuliert (Abschnitt II.2.1a, S. 16).

Dabei wird ein „vollständiges DMR-Verfahren“ definiert als „die Ablation des anatomischen Abstands des Duodenums von unmittelbar distal der Papilla Vateri bis zum Treitz'schen Band“, und weiter wird ausgeführt: „Diese Ablationen (in der Regel mindestens 5) sollten ohne Überlappung und unter Minimierung der Lücken zwischen den abgetragenen Schleimhautbereichen durchgeführt werden. [...] Die gesamte Behandlung wird in Allgemeinanästhesie (Vollnarkose) durchgeführt“ (Abschnitt II.2.1a, S. 16).

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

In Abschnitt II.4.1a (S. 23) wird ausgeführt, die Methode könne „die Blutzuckereinstellung verbessern und gleichzeitig die Insulindosis und die Gabe oraler Antidiabetika durch Erhöhung der Insulinsensitivität reduzieren oder ablösen“. Dabei hänge der Grad der Anpassung der Medikation von der Überwachung des HbA1c-Wertes durch Arzt und Patient ab.

Für die bisherige Versorgung wird im Übermittlungsformular auf das Therapieschema der Nationalen VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2 Diabetes verwiesen und angegeben, dass „[...] die Therapie bei Typ-2-Diabetes bislang überwiegend medikamentös durchgeführt [wird]. Dabei werden orale Antidiabetika und Insuline s.c. in Mono- oder Kombinationstherapie eingesetzt. [...] Welche Medikamente zum Einsatz kommen, ist abhängig von der jeweiligen Fallkonstellation“ (Abschnitt II.4.2b, S. 23).

In Abschnitt II.1.3 (S. 15) wird als weitere zur Verfügung stehende Therapieoption die bariatrische Chirurgie genannt, die laut aK einen positiven Einfluss auf den HbA1c-Wert bzw. den Glukosestoffwechsel hat. Laut Übermittlungsformular werden zudem endoskopische Verfahren „[...] seit gut 15 Jahren entwickelt und versuchen teilweise chirurgische Techniken von endoluminal zu imitieren“. Es werde dabei der Malabsorptionseffekt genutzt.

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Als Vorteil der Methode im Vergleich zu bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode wird im Abschnitt II.5 (S. 25) beschrieben, dass diese Methode den Patientinnen und Patienten eine „Reihe von Verbesserungen ermöglicht, insbesondere wenn – wie bereits in Studien gezeigt – die Dauertherapie mit Insulin beendet werden kann [...]“. In diesem Zusammenhang wird ausgeführt, dass die Langzeitgabe von Insulin die kardiovaskuläre Morbidität erhöhen könne und mit einer Reihe von teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen einhergehe, insbesondere interventionsbedürftigen hypoglykämischen Ereignissen. Zudem „besteht die Möglichkeit, die DMR einzusetzen, wenn sich die diabetische Stoffwechsellage von Patienten trotz maximaler oraler antidiabetischer Therapie 6 Monate lang nicht verbessert und andernfalls der Beginn einer Insulintherapie ansteht“.

Konkret führe die Methode laut aK „nicht nur zu einer Senkung der Blutglukosespiegel, einer Verbesserung des HbA1c, sondern auch zu Senkungen des Leberfettanteils, zu einem moderaten Gewichtsverlust und Verbesserung bei chronischen Entzündungszuständen. Es kommt zu einer Senkung der Triglyzerid und HDL Spiegel, was zu einer Senkung des kardiovaskulären Risikos beiträgt“. Das aK gibt an, dass „[...] die erzielten Verbesserungen im Glukose- und Leberfettstoffwechsel dauerhaft sind, mindestens aber 18 Monate anhalten“ (Abschnitt IIA.4.2, S. 36).

Die angefragte Methode wird im Übermittlungsformular als ein „sehr sicheres Verfahren“ bezeichnet, „bei dem keinesfalls eine Schädlichkeit nachgewiesen gilt“ (Abschnitt IIIA.5.8, S. 58) und begründet dies mit einer niedrigen Gesamtrate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) (Abschnitt IIIA.4.2, S. 36).

Im Übermittlungsformular wird mehrmals (Abschnitt IVA.1, S. 63; Abschnitt IIA.5.8, S. 68) auf eine derzeit laufende Studie verwiesen, die „[...] vom Design her (RCT) und dem patientenrelevanten primären Endpunkt (Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen einen HbA1c von $\leq 7,0$ % erreichen UND kein Insulin mehr benötigen) geeignet [ist], um den Nutznachweis

zu erbringen“. Der G-BA werde daher gebeten, die Entscheidung zu einer Erprobungsstudie auszusetzen, bis die Ergebnisse dieser Studie vorliegen (Abschnitt IVA.1, S. 63).

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Indikation / Anwendungsgebiet

Das aK beschreibt im Übermittlungsformular zunächst die Anwendung der Methode bei 3 Patientengruppen; diese finden sich so auch in der mitgelieferten Bedienungsanleitung [4]. Ausweislich der Angaben im Übermittlungsformular und der Bedienungsanleitung wird die Intervention bei diesen Patientengruppen mit jeweils unterschiedlichen Zielsetzungen durchgeführt.

Im Übermittlungsformular folgt unmittelbar auf diese Aufzählung eine Einschränkung „ausschließlich auf die Patientengruppe der Typ-2-Diabetiker“. Diese Einschränkung wird im Rahmen der vorliegenden Bewertung so interpretiert, dass sich die Informationsübermittlung ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes bezieht, 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, mit dem Therapieziel der Normalisierung des Blutzuckerspiegels.

Diese Einschätzung wird dadurch gestützt, dass bei der Informationsbeschaffung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gemäß den Kriterien für den Einschluss von Studien ausschließlich Studien mit Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen wurden, während solche Studien, die Patientinnen und Patienten mit NAFLD1 (nicht alkoholische Fettlebererkrankung) bzw. NASH (nicht alkoholische Fettleberhepatitis) oder PCOS untersuchten, ausgeschlossen wurden (Abschnitt IIIA.5.1, S. 37); auch wurden im Übermittlungsformular Ergebnisse nur im Zusammenhang mit dem Glukosestoffwechsel, nicht jedoch zum Leberstoffwechsel, in die Ergebnistabellen extrahiert.

Intervention

Zwar wird im Übermittlungsformular angegeben, dass der Eingriff unter „Allgemeinanästhesie (Vollnarkose)“ durchgeführt werde. Allerdings findet sich im Studienprotokoll der Studie Revita T2Di [6] der Hinweis, dass die Intervention unter Vollnarkose oder Sedierung („general anesthesia or conscious sedation“) durchgeführt werden könne. Es wird daher für die Bewertung davon ausgegangen, dass beide Narkose-Verfahren zum Einsatz kommen können.

Die übrigen Angaben zur Intervention im Übermittlungsformular sind nachvollziehbar.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Das aK führt im Übermittlungsformular neben der medikamentösen Behandlung auch bariatrische und endoskopische Eingriffe als bisher zur Verfügung stehende Optionen im

¹ Das Akronym NAFLD bezeichnet ein Spektrum von Lebererkrankungen, die durch vermehrte Fettspeicherung in der Leber charakterisiert sind und umfasst u. a. auch NASH [5].

Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung auf. Es ist anzunehmen, dass sich das aK dabei auf metabolische Eingriffe bezieht, bei denen die Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage im Mittelpunkt steht. Allerdings werden solche Eingriffe gemäß der aktuellen S3-Leitlinie Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen [7] erst ab einem Body-Mass-Index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ in Erwägung gezogen. Da das aK keinerlei Eingrenzungen der Patientenpopulation hinsichtlich des Vorliegens von Adipositas oder Angaben zum BMI macht, könnten metabolische Eingriffe überhaupt nur für einen Teil der beschriebenen Population infrage kommen. Zudem spielen metabolische Eingriffe derzeit nur eine untergeordnete Rolle im GKV-Erstattungskontext. Insgesamt werden diese deshalb nicht als Vergleichsintervention betrachtet.

Die medikamentöse Therapie gemäß der Nationalen Versorgungsempfehlung zur Therapie von Typ-2-Diabetes [8] stellt damit die relevante Vergleichsintervention in der angegebenen Patientenpopulation dar.

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Die vom aK beschriebenen Endpunkte Senkung des HbA1c-Werts, Verringerung des Leberfettanteils sowie die Verbesserung der Triglyzerid- und HDL-Werte sind nicht als patientenrelevant anzusehen und werden in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt. Es wird davon ausgegangen, dass die im Zusammenhang genannte „Verbesserung bei chronischen Entzündungszuständen“ anhand von Laborwerten definiert wird und damit ebenfalls nicht patientenrelevant ist.

Der weiterhin genannte Endpunkt Gewichtsverlust wird für die vorliegende Fragestellung als nicht patientenrelevant gewertet, da im Übermittlungsformular keine Eingrenzungen der Patientenpopulation hinsichtlich des BMI getroffen wurden. Der Wegfall einer Insulingabe ist ein Surrogatendpunkt für die Vermeidung insulin-vermittelter, insbesondere hypoglykämischer Komplikationen. Auch ist die wegfallende Notwendigkeit einer Insulinbehandlung eine Teilkomponente, um hierüber eine Remission des Diabetes zu definieren, und wird isoliert betrachtet nicht als patientenrelevant gewertet.

Dagegen werden die im Übermittlungsformular genannten Endpunkte kardiovaskuläre Morbidität, interventionsbedürftige hypoglykämische Ereignisse sowie (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse als patientenrelevant betrachtet.

Für die Fragestellung wurden damit insbesondere folgende patientenrelevante Endpunkte identifiziert:

- Remission des Typ-2-Diabetes
- Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität
- mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen
- kardiovaskuläre Morbidität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse, insbesondere
 - symptomatische Hyper- und Hypoglykämien²
 - SUEs

2.2 Informationsbeschaffung

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie zur Studienselektion (Abschnitt IIIA.5) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken

2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Suche in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) gefordert. Diese wurde gemäß den Angaben im Übermittlungsformular durchgeführt. Neben der dargestellten Suche in Abschnitt IIIA.5.2 (S. 37f) wird eine Suchstrategie für PubMed in einem separaten Dokument vorgelegt.

2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die im Übermittlungsformular dargestellte Recherche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die bibliografische Recherche sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie in CENTRAL in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Die Suche wurde mit dem Schlagwort „Diabetes, Type 2“ stark eingeschränkt. Um jedoch die Suche in ausreichender Sensitivität umzusetzen, sind üblicherweise Schlagwörter und eine Variation von Freitextbegriffen zu berücksichtigen.

2.2.2 Suche in Studienregistern

2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov sowie ICTRP Search Portal gefordert. Diese wurde gemäß den Angaben im Übermittlungsformular durchgeführt.

² Die Interpretation der Ereignisse zu symptomatischen Hypoglykämien erfolgt unter Berücksichtigung der Veränderungen des HbA1c-Werts.

2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die im Übermittlungsformular dargestellte Suche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Suche in Studienregistern sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchen in ClinicalTrials.gov und ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So wurde keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Intervention berücksichtigt. Für die Suchen wurde lediglich die Suchphrase „duodenal mucosal resurfacing“ verwendet und auf sensitivere Kombinationen dieser Suchbegriffe (z. B. duodenal AND resurfacing) sowie auf die Nutzung von Synonymen wie etwa „duodenal remodeling“ verzichtet.

Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz sind. Beispielsweise wird aufgrund der fehlenden Synonyme der Registereintrag (NCT01927562) zu einer im Studienpool (Abschnitt IIIA.5.5, Tabelle 2, S. 44) aufgeführten Studie nicht durch die Suchen gefunden.

2.2.3 Studienselektion

2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Im Übermittlungsformular werden Angaben zur Studienselektion in Abschnitt IIIA.5.1 (S. 37) gemacht und die Auswahl der Studien der bibliografischen Recherche gemäß PRISMA-Statement an Hand eines Flussdiagramms in Abschnitt IIIA.5.2 (S. 39) dargestellt. Auch die vorgenommene Selektion der Studienregistersuche ist in Abschnitt IIIA.5.3 (S. 40 und S. 42) dargestellt.

2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die vorgenommene Selektion ist nachvollziehbar. Es ist davon auszugehen, dass aus dem Ergebnis von bibliografischer und Studienregisterrecherche die relevanten Studien vollständig selektiert wurden.

2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung

Die Recherche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Die Suchen in CENTRAL und in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und ICTRP Search Portal sind nicht sensitiv genug.

2.3 Studien zur angefragten Methode

2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zu den als relevant eingestuften Studien in Abschnitt IIIA sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studienpool und Studiencharakteristika

Im Übermittlungsformular werden in der Übersicht über den resultierenden Studienpool, der sich aus den vorgenannten Suchschritten ergibt, 5 Studien mit dazugehörigen Dokumenten aufgeführt (Abschnitt IIIA.5.5, Tabelle 2, S. 44): First-in-Human (FIH), Revita 1, Revita 2, Revita T2Di, INSPIRE. (Für die den Studien zugeordneten Dokumente siehe Tabelle 1.)

1 weitere Studie (US-Pilot) wird nur in der Auflistung der Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen, genannt (Abschnitt IIIA.5.6.2, Tabelle 4, S. 48f), nicht jedoch in der Studienpooltabelle.

Dem Übermittlungsformular zufolge liegen für 4 dieser Studien (FIH, Revita 1, Revita 2, INSPIRE) bereits Ergebnisse vor (Abschnitt IIIA.5.6.1, Tabelle 3, S. 45ff). Laut Hersteller handelt es sich dabei um 3 einarmige Studien (FIH, Revita 1, INSPIRE) und 1 randomisierte Sham-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie (Revita 2) (Abschnitt IIIA.5.6.1, Tabelle, S. 45ff). Diese wurden laut Übermittlungsformular in europäischen Staaten, Chile und Brasilien durchgeführt, umfassten zwischen 16 und 120 Personen und wendeten die angefragte Methode bei Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes an.

Laut Übermittlungsformular (vgl. Abschnitt IIIA.5.8, S. 57f) wird für den Endpunkt „positive Beeinflussung der diabetischen Stoffwechsellage“ die Ergebnissicherheit als „hoch“ eingeschätzt, für den Endpunkt „Verzicht auf Insulin (bei verbesserter Stoffwechsellage)“ als „niedrig“.

Die 2 Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen (Revita T2Di, US-Pilot), werden als randomisierte Sham-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studien beschrieben. Diese werden laut Übermittlungsformular in den USA und Europa bei 428 bzw. 18 Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes durchgeführt (Abschnitt IIIA.5.6.2, Tabelle 4, S. 48ff).

2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Studienpool

Tabelle 1 liefert einen zusammenfassenden Überblick über die in Abschnitt IIIA genannten Studien und deren Relevanz für die vorliegende Bewertung. Die Angaben zur Evidenzstufe wurden jeweils ergänzt.

Ausschließlich 1 der 4 vorgelegten Studien, zu denen bereits Ergebnisse vorlagen, wurde für die vorliegende Bewertung herangezogen: Revita 2.

Die übrigen 3 Studien (FIH, Revita 1, INSPIRE), zu denen Ergebnisse vorliegen, wiesen eine niedrigere Evidenzstufe auf (Fallserien) und erhoben neben (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen keine patientenrelevanten Endpunkte. Insgesamt konnten diese Studien keine Erkenntnisse über die vorliegende RCT hinaus liefern. Deswegen werden sie für die Bewertung nicht herangezogen und auch nicht detaillierter dargestellt. Diese Studien wurden ausschließlich cursorisch auf mögliche Hinweise zu schädlichen Effekten geprüft.

Die 2 Studien, zu denen keine Ergebnisse vorliegen (Revita T2Di, US-Pilot), werden im Folgenden zwar berücksichtigt und dargestellt, sie können aktuell aber keine Erkenntnisse zur Bewertung der Methode liefern.

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung

Studie (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / nein)	Kommentar
Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen		
1 RCT (Evidenzstufe Ib)		
Revita 2 [9-12] NCT02879383 [13]	ja	
3 nicht vergleichende Studien (Evidenzstufe IV)		
First-in-Human (FIH) [14-18] NCT01927562 [19]	nein	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht; keine patientenrelevanten Endpunkte neben (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen erhoben
INSPIRE [20] NTR6674 [21]	nein	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht; keine patientenrelevanten Endpunkte neben (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen erhoben; keine Vollpublikation verfügbar
Revita 1 [17,18,22-25] NCT02413567 [26]	nein	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht; keine patientenrelevanten Endpunkte neben (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen erhoben
Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen		
2 RCTs (Evidenzstufe Ib)		
Revita-T2Di [6] NCT04419779 [27]	nein	keine Ergebnisse verfügbar
US-Pilot ^a NCT03653091 [28]	nein	keine Ergebnisse verfügbar
a. Die Studie wurde nur in der Tabelle 4 des Übermittlungsformulars aufgelistet, nicht jedoch in der Tabelle 2 (Studienpool), sodass diese hier ergänzt wurde.		
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VerFO: Verfahrensordnung		

Studiencharakteristika

Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen

In der randomisierten, doppelblinden Studie **Revita 2** wurde die duodenale Thermoablation im Vergleich zu einer Sham-Behandlung untersucht [9]. Durchgeführt wurde die Studie zwischen 2017 und 2020 an 9 Zentren in Europa (Belgien, Italien, Niederlande und Vereinigtes Königreich) und 2 Zentren in Brasilien [13]. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes und unzureichend kontrolliertem Blutzucker im Alter von 28 bis 75 Jahren, bei denen die Betazellfunktion der Pankreas noch erhalten war und die ein oder mehrere orale Antidiabetika einnahmen und dabei einen HbA1c-Wert zwischen 7,5 % und 10,0 % aufwiesen.

Die Patientinnen und Patienten mussten einen BMI ≥ 24 und ≤ 40 haben. Die Einnahme von Insulin oder Glucagon-like-Petide-1 (GLP-1)-Analoge sowie vorherige chirurgische Eingriffe am Gastrointestinaltrakt waren Ausschlussgründe [9].

Sämtliche Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen durchliefen vor dem Eingriff eine 4-wöchige Run-in-Phase, um die unzureichende Blutzuckerkontrolle trotz Compliance bezüglich der medikamentösen Therapie und gleichzeitiger Ernährungsberatung im Vorfeld des Eingriffs zu bestätigen. Sämtliche Studienteilnehmer wurden entsprechend dem Versorgungsstandard der Diabetesbehandlung betreut. Insgesamt wurden anschließend 109 Patientinnen und Patienten 1:1 randomisiert. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer sowohl der Interventionsgruppe als auch der Kontrollgruppe wurden bis zur Woche 24 nachbeobachtet und danach entblindet; dann hatten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Kontrollgruppe die Möglichkeit, ebenfalls die Intervention zu erhalten [9].

Primäre Endpunkte der Studie waren die Veränderung des HbA1c-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline sowie die absolute Veränderung der MRI-PDFF (Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction) von Baseline zu 12 Wochen bei Patientinnen und Patienten mit MRI-PDFF $> 5\%$ zu Baseline [9].

Sekundäre Endpunkte umfassten neben zusätzlichen Operationalisierungen der primären Endpunkte die Gewichtsveränderung, HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance) und FPG (Fasting Plasma Glucose). Unerwünschte Ereignisse wurden anhand SUEs, UADEs (Unanticipated adverse Device Effects), TEAEs (Treatment-emergent adverse Events) und AESIs (Adverse Events of special Interest) bis zum Zeitpunkt von 24 Wochen erhoben [9].

Laut vorläufigem Studienbericht führten Protokollverletzungen in den 2 brasilianischen Studienzentren dazu, dass die Ergebnisse der Brasilien- und Europa-Population ausschließlich separat dargestellt wurden [9].

Schon aufgrund der nachträglichen Änderungen des Analyseplans und der damit verbundenen ungeplanten separaten Auswertung der Europa- und Brasilienpopulation ist von einem endpunktübergreifenden hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Damit ist – abweichend von der Einschätzung im Übermittlungsformular – die qualitative Ergebnissicherheit für die in der Studie erhobenen Endpunkte als mäßig anzusehen.

Die in der Studie Revita 2 eingeschlossenen Personen bilden nur einen Teil der im Übermittlungsformular angegebenen Population ab. Es wurden ausschließlich Patienten und Patientinnen eingeschlossen, deren Typ-2-Diabetes trotz oraler Antidiabetika schlecht kontrolliert wird, nicht jedoch auch solche, die zuvor mit injizierbaren glukosesenkenden Medikamenten und / oder einer langwirkenden Insulintherapie behandelt wurden. Aus einer Auswertung von GKV-Routinedaten geht hervor, dass etwa ein Viertel der Personen mit diagnostiziertem Typ-2-Diabetes und antidiabetischer Medikation mit Insulin behandelt werden [29].

Studien zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen

Die randomisierte, doppelblinde Studie US-Pilot untersucht die duodenale Thermoablation im Vergleich zu einer Sham-Behandlung. Durchgeführt wird die Studie zwischen 2018 und 2021 in 6 Zentren der Vereinigten Staaten, die insgesamt 18 Personen mit Typ-2-Diabetes im Alter von 28 bis 65 Jahren mit einem HbA1c-Wert von 7,5 bis 9,5 % und einem BMI ≥ 28 und ≤ 40 einschließen. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer sowohl der Interventionsgruppe als auch der Kontrollgruppe werden bis zur Woche 24 nachbeobachtet und danach entblindet. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Kontrollgruppe haben dann die Möglichkeit, ebenfalls die Intervention zu erhalten. Die erhobenen Endpunkte entsprechen weitestgehend der Studie Revita 2 [28].

Die Studiencharakteristika der Studie Revita T2Di werden in Kapitel 4 dargestellt und kommentiert.

2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien**2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen**

In Tabelle 5 (Abschnitt IIIA.5.6.4, S. 51) wurden die Ergebnisse zu folgenden dichotomen Endpunkten (Name der Studie) berichtet:

- Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert $\leq 7,0$ % erreichen (Revita 2)
- Anteil der Patienten, die kein Insulin mehr benötigen (INSPIRE)

In Tabelle 6 (Abschnitt IIIA.5.6.4, S. 53) werden die Ergebnisse zu folgendem kontinuierlichen Endpunkt (Name der Studie) berichtet:

- „Entwicklung des HbA1c-Werts nach DMR“ mit unterschiedlichen Operationalisierungen (FIH, Revita 1, Revita 2)

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen wurden in den einschlägigen Tabellen des Übermittlungsformulars nicht extrahiert bzw. dargestellt.

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Bei den oben genannten Endpunkten und deren Operationalisierungen handelt es sich um nicht patientenrelevante Endpunkte (vgl. Abschnitt 2.1.2). Ergebnisse zu diesen Endpunkten sind daher nicht geeignet, den Nutzen oder die Schädlichkeit / Unwirksamkeit der zu bewertenden Methode zu belegen und wurden deshalb für die Bewertung nicht herangezogen.

Es wurde anhand des vorläufigen Studienberichts [9] geprüft, ob zur Studie Revita 2 darüber hinaus Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen. Die Prüfung ergab, dass die weiteren in der Studie erhobenen Endpunkte (Ausschüttung von C-Peptiden, Glukagon, Glukose und Insulin; FPG; Gewichtsveränderung; HOMA-RI; MRI-PDFF) ebenfalls nicht

patientenrelevant sind. Lediglich die Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen sind als patientenrelevant zu bewerten und wurden extrahiert.

Für die SUEs wurde im vorläufigen Studienbericht lediglich eine separate Auswertung für die Europa-Population (DMR / Sham: % (n/N) [p-Wert]: 7,7 (3/39) / 2,7 (1/37) [0,528]) und Brasilien-Population (DMR / Sham: % (n/N) [p-Wert]: 11,8 (2/17) / 0 (0/16) [0,212]) nach 24 Wochen dargestellt. Der Unterschied war in beiden Populationen nicht statistisch signifikant. Auch bei gemeinsamer Betrachtung der Ergebnisse beider Populationen war der Unterschied nicht statistisch signifikant (DMR / Sham: % (n/N) [p-Wert]: 8,9 (5/56) / 1,9 (1/53) [0,122])³. Die Ergebnisse der AESIs zu Hypo- und Hyperglykämien waren nicht verwertbar, da diese im Studienbericht nicht definiert wurden, bzw. keine Schwellenwerte vorlagen.

2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen

2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zu anderen aussagekräftigen Unterlagen für die Bewertung, jenseits der systematisch ermittelten Literatur, in Abschnitt IIIA.5.7, sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Es wurde 1 Publikation zitiert [31], in der die Autorinnen und Autoren laut Angaben im Übermittlungsformular „[...] die Bedeutung des Duodenums bei der hormonellen Regulation von Insulinresistenz“ beschreiben. „Neben den pathophysiologischen Erläuterungen werden auch aktuelle Verfahren wie die DMR beleuchtet und ihr (zukünftiger) Nutzen bei der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer Erkrankungen (z. B. NAFLD) als sehr vielversprechend bewertet.“

2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Bei der Publikation handelt es sich um einen Kommentar, der keine zusätzlichen relevanten Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens bzw. der Schädlichkeit oder Unwirksamkeit der Methode liefert.

2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien

2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Im Abschnitt IIIA.5.8 (S. 57f) stellt der Hersteller den Kenntnisstand zur Methode zusammenfassend dar:

So ermögliche die angefragte Methode „eine sichere und effektive hydrothermale Ablation der Duodenalschleimhaut bei Patienten mit Typ-2-Diabetes“. Dabei zeige sich „eine anhaltende Reduktion (bis zu zwei Jahre) des HbA1c sowie eine Verbesserung der Herz- und Leberparameter“, was auf eine „[...] Verbesserung der allgemeinen metabolischen Gesundheit“

³ Angaben im Text sind eigene Berechnungen; p-Wert: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [30])

hindeute. Dabei könne „bei fast allen Patienten, die auf DMR ansprechen, [...] die antidiabetische Medikation reduziert werden“.

Die glykämische Verbesserung, messbar durch die Senkung der Nüchtern-Plasmaglukose und HbA1c-Werts, werde „[...] in den Wochen nach dem Eingriff festgestellt, ist im Vergleich zu einem Sham-Verfahren statistisch signifikant und scheint mindestens 2 Jahre lang wirksam zu sein“. Im Übermittlungsformular wird angegeben, dass die Wirkung vergleichbar mit „individuellen pharmakologischen Interventionsansätzen“ sei und sich „durch eine einzelne Point-in-Time-Intervention“ erzielen lasse. In diesem Zusammenhang wird herausgestellt, dass die Methode „keine Bemühungen des Patienten zur Einhaltung der Behandlung erfordert, um diesen Nutzen zu erzielen“, im Unterschied zu täglichen Einnahme zusätzlicher Medikamente. Da „die Medikamenten-Compliance ein Haupthindernis für die Blutzuckereinstellung in der T2D-Population“ darstelle, könne sich die DMR als „wichtige neue Therapie“ erweisen zur Reduktion von „Morbidität und Endorganschäden“.

Es wird beschrieben, dass die DMR „eine Verbesserung des Blutzuckerspiegels und eine Verbesserung der Lebererkrankung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes bewirkt“ habe. Auch wird darauf verwiesen, dass die DMR „eine Verbesserung der Lebererkrankung durch signifikante und anhaltende Verbesserungen der hepatischen Transaminasen sowie eine Verringerung des Leberfettgehalts durch MRI-PDF“ nachgewiesen habe und vergleichbar sei „mit den besten Therapien in der späten Entwicklungsphase für NAFLD/NASH“.

Darüber hinaus wird im Übermittlungsformular auf die INSPIRE-Studie verwiesen, die gezeigt habe, dass die duodenale Thermoablation in Kombination mit einem Glucagon-ähnlichen Peptid-Agonisten (GLP-1) es den Patientinnen und Patienten ermögliche, Insulin zu reduzieren oder zu eliminieren.

Für den Endpunkt „positive Beeinflussung der diabetischen Stoffwechsellage“ wird die Ergebnissicherheit als hoch eingeschätzt; für den – aus Sicht des Herstellers – patientenrelevanten Endpunkt „Verzicht auf Insulin (bei verbesserter Stoffwechsellage)“ sei die Ergebnissicherheit bisher niedrig, die Daten allerdings „äußerst vielversprechend“; die laufende Studie REVITA-T2Di untersuche genau diesen Endpunkt. Darüber hinaus weise DMR ein „ausgezeichnetes Sicherheitsprofil“ auf.

Insgesamt bestehe aus Sicht des Herstellers für die angefragte Methode „sogar das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsmethode“, da die hierfür nötigen Kriterien alle erfüllt seien.

2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Zur Bewertung der Methode endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut bei Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 137h lagen insgesamt 4 Studien mit Ergebnissen vor. Dabei handelte es sich um 1 RCT (Revita 2) sowie 3 Fallserien (FIH, INSPIRE und Revita 1).

Die Bewertung erfolgte in Hinblick auf die Frage, ob die Methode 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, zu einer Verbesserung der Diabeteserkrankung führt.

Bewertung der Studie Revita 2

Die Studie Revita 2 untersuchte die duodenale Thermoablation im Vergleich zu einer Sham-Behandlung bei 109 Patientinnen und Patienten, deren Blutzucker trotz der Einnahme oraler Antidiabetika unzureichend kontrolliert war. Damit wurde nur ein Teil der im Übermittlungsformular angegebenen Population abgebildet, da nicht auch solche Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die zuvor mit injizierbaren glukosesenkenden Medikamenten und / oder einer langwirkenden Insulintherapie behandelt wurden. Die Auswirkungen der Methode auf den Glukosestoffwechsel wurde nach 24 Wochen anhand von Endpunkten untersucht, die nicht als patientenrelevant anzusehen sind (vgl. Abschnitt 2.1.2). Die vorhandenen Daten zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die Daten zu Hypo- und Hyperglykämien waren nicht verwertbar. Die Ergebnissicherheit ist schon aufgrund von nachträglichen Änderungen des Analyseplans und den damit verbundenen ungeplanten Auswertungen als mäßig anzusehen.

Weitere im Übermittlungsformular genannte Studien

Bei den Studien FIH, INSPIRE und Revita 1 handelte es sich jeweils um Fallserien; somit wiesen sie eine geringere Ergebnissicherheit auf als die Studie Revita 2. Auch in diesen 3 Studien wurden, neben (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen, keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben. Für die Studie INSPIRE lag zudem keine Vollpublikation vor. Insgesamt waren diese 3 Studien nicht geeignet, Aussagen zum Nutzen bzw. zur Schädlichkeit oder zur Unwirksamkeit der Methode über die oben genannte Studie Revita 2 hinaus zu treffen.

3 Bewertung gemäß § 137h SGB V

Die vorliegenden Bewertungsunterlagen beziehen sich auf eine Bewertung gemäß § 137h SGB V für die Methode endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

Zur Bewertung der endoskopischen Thermoablation der Duodenalschleimhaut bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 lagen insgesamt 4 Studien vor. Keine der 4 Studien (1 RCT, 3 Fallserien) berichtete neben der Rate (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten Daten.

Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h auf Basis der eingereichten Unterlagen weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode erkennen.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie

Hinsichtlich möglicher Eckpunkte einer Erprobungsstudie wird im Übermittlungsformular zum größten Teil auf Ausführungen verzichtet und stattdessen auf das mit den Unterlagen eingereichte Studienprotokoll der Studie Revita T2Di [6] verwiesen. Zum aktuellen Zeitpunkt wurden noch keine Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen [27]. Laut Übermittlungsformular sei Revita T2Di geeignet, den Nutzen der angefragten Methode zu zeigen, sodass die Durchführung einer zusätzlichen Erprobungsstudie in Deutschland nicht mehr erforderlich sei. Die für eine mögliche Erprobungsstudie relevanten Eckpunkte sind daher dem Studienprotokoll zu Revita T2Di entnommen und im Folgenden zusammenfassend dargestellt. Dabei wird ausschließlich die im Protokoll als „Pivotal Stage“ bezeichnete Studie herangezogen (siehe Erläuterung im Abschnitt „Studientyp“).

Studienpopulation

Laut Studienprotokoll ist die Studienpopulation definiert als Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker trotz Gabe von Basalinsulin unzureichend kontrolliert ist und deren Diabetes Management bisher erfolglos mittels Lebensstiländerung, Diät und mindestens 2 oralen Antidiabetika erfolgte. Es werden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die trotz der Behandlung mit Metformin (bis zu 2000 mg oder maximal tolerierte Dosis) und Basalinsulin (20 bis 60 Einheiten pro Tag) in stabiler Dosierung für mindestens 12 Wochen vor dem Baseline-Besuch einen unzureichend kontrollierten Blutzucker haben. Es werden eine Reihe von weiteren Ein- und Ausschlusskriterien definiert, z. B. Alter ≥ 21 und ≤ 70 Jahre, BMI ≥ 28 und ≤ 40 kg/m², HbA1c-Wert $\geq 7,5$ und $\leq 9,5$ % am Ende der Run-in-Phase.

Intervention und Vergleichsintervention

Bei der Intervention handelt es sich um eine endoskopische Thermoablation der Duodenalschleimhaut (DMR). Die Gesamtdauer des Verfahrens beträgt etwa 60 Minuten. Es wird entweder unter Vollnarkose oder Sedierung (gemäß Standardprotokoll des Studienzentrums) durchgeführt.

Bei der Vergleichsintervention handelt es sich um eine Scheinbehandlung, die laut Studienprotokoll darin besteht, den Katheter des DMR-Systems im Zwölffingerdarm zu platzieren und ihn dort für mindestens 30 Minuten inaktiviert zu belassen, ohne Betätigung des Geräts.

Nach der Intervention erhalten alle Patientinnen und Patienten eine Kombinationstherapie aus Metformin und Empagliflozin als Sockeltherapie.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie ist gemäß Angaben im Studienprotokoll definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten, die in Woche 24 nach der Intervention einen HbA1c-Wert $\leq 7,0$ % erreichen und in Woche 24 kein Insulin mehr benötigen. Als Sicherheitsendpunkte werden Hypoglykämien sowie verschiedene Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen erhoben.

Studientyp

Die Studie Revita T2Di wird im Studienprotokoll als prospektive, randomisierte, doppelblinde, Sham-kontrollierte multizentrische Studie bezeichnet.

Studienplanung

Ziel der Studie Revita T2Di ist es zu untersuchen, ob bei insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern mit erhaltener Betazellfunktion und unzureichender Kontrolle des Blutzuckers mittels Kombinationstherapie aus DMR, Metformin, SGLT2i-Inhibitor und Lebensstiländerung eine adäquate Glukoseregulierung erreicht werden kann.

Gemäß der Detaillierung im Studienprotokoll besteht die Studie aus 2 Stufen. Bei Stufe 1 („Training Stage“) handelt es sich um eine 1-armige unverblindete Studie, die dazu dient, Studienzentren für die Durchführung der Intervention im Rahmen von Stufe 2 („Pivotal Stage“) zu qualifizieren. Studienzentren, die die Stufe 1 erfolgreich durchlaufen, dürfen mit der Patientenrekrutierung innerhalb von Stufe 2 beginnen. Stufe 2, eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, Sham-kontrollierte Studie, soll laut Studienprotokoll an bis zu 35 Studienzentren innerhalb und außerhalb der USA durchgeführt werden, wobei mindestens 50 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer an Studienzentren innerhalb der USA rekrutiert werden sollen.

In Abhängigkeit von ihrer antidiabetischen Vortherapie werden die Patientinnen und Patienten während einer 8-wöchigen Auswaschphase auf eine medikamentöse Therapie mit Metformin in Kombination mit Insulin glargin umgestellt. Alle anderen vor Studienbeginn verwendeten oralen Antidiabetika werden abgesetzt. Eine 4-wöchige Run-in-Phase dient der weiteren Selektion der Patientinnen und Patienten. Nur solche Patientinnen und Patienten, die während dieser Phase Metformin in Kombination mit Insulin glargin in einer stabilen Dosis erhalten (keine Änderung der Insulindosis um > 10 %) und eine ausreichende Adhärenz aufweisen, kommen für einen Studieneinschluss infrage.

Gemäß Studienprotokoll wird mindestens 24 Stunden vor Durchführung der Intervention bei allen Patientinnen und Patienten das Insulin glargin abgesetzt. Bestätigt sich die Eignung der Patientin oder des Patienten für die Intervention (DMR oder Scheinbehandlung) während der Endoskopie, erfolgt der Studieneinschluss. Die Patientinnen und Patienten werden im Verhältnis 1:1 den Studienarmen randomisiert zugeteilt. Eine Stratifizierung erfolgt nach Region (USA und außerhalb der USA), der Ausgangs-Insulindosis (20 bis 39 Einheiten pro Tag und 40 bis 60 Einheiten pro Tag) sowie dem Ausgangs-HbA1c-Wert (7,5 bis 8,4 % und 8,5 bis 9,5 %). Sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die behandelnden Endokrinologinnen

und Endokrinologen sind bis zur Nachbeobachtung nach 48 Wochen verblindet. Die Personen, die die Intervention endoskopisch durchführen, sind unverblindet.

Innerhalb der ersten 30 Tage nach der Intervention darf eine Insulingabe ausschließlich als Notfallmedikation im Falle von Hyperglykämien (FPG \geq 270 mg/dl) erfolgen, beginnend mit 10 Einheiten Insulin glargin. Falls sich nach mehr als 30 Tagen nach der Intervention bei Patientinnen und Patienten eine unzureichende Kontrolle des FPG- und / oder des HbA1c-Werts zeigt, erfolgt eine Wiederaufnahme der Insulintherapie (Kriterien für die Titration gemäß Studienprotokoll). Die medikamentöse Therapie mit Metformin in stabiler Dosis wird während der gesamten Studie fortgesetzt. Zusätzlich erhalten alle Patientinnen und Patienten ab dem ersten Tag nach der Intervention den SGLT2-Inhibitor Empagliflozin (Anfangsdosis 10 mg). Bis Tag 15 erfolgt eine Dosiserhöhung auf 25 mg pro Tag (maximal tolerierte Dosis). In den ersten 2 Wochen nach der Intervention erhalten alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer eine studienspezifische Diät. Im Anschluss wird die antidiabetische Standarddiät wiederaufgenommen.

Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe erhalten die Möglichkeit, sich nach 48 Wochen einer DMR-Prozedur zu unterziehen.

Sachliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

Alle Endoskopie-Teams erhalten laut Angaben im Studienprotokoll eine detaillierte Schulung in der Nutzung des DMR-Systems und Durchführung des DMR-Verfahrens. Um die Qualität der Durchführung der DMR-Prozedur in der RCT („Pivotal Stage“) zu gewährleisten, dürfen nur solche Studienzentren Patientinnen und Patienten rekrutieren, deren Endoskopie-Teams im Rahmen der in Stufe 1 durchgeführten 1-armigen Studie („Training Stage“) gezeigt haben, dass sie angemessen geschult und in der Lage sind, die DMR-Prozedur kompetent durchzuführen.

Fallzahlabschätzung

Die Fallzahlplanung basiert laut Studienprotokoll auf der Annahme, dass 40 % der Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe und 20 % der Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe 24 Wochen nach der Intervention einen HbA1c-Wert \leq 7,0 % erreichen und kein Insulin mehr benötigen. Unter Berücksichtigung einer Drop-out-Rate von 10 % werden 144 Patientinnen und Patienten pro Studienarm benötigt (Power: 90 %, einseitiges Signifikanzniveau: 2,5 %).

Studiendauer

Die gesamte Studiendauer einschließlich behördlicher Genehmigung, Rekrutierung, Nachbeobachtung und Datenanalyse wird im Studienprotokoll auf 40 Monate geschätzt.

Studienkosten

Das Übermittlungsformular enthält keine Angaben zu den Studienkosten, da aus Sicht des aK keine Erprobungsstudie in Deutschland erforderlich sei.

4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Im Folgenden wird die im Übermittlungsformular vorgeschlagene Studie in ihren Eckpunkten kommentiert, gefolgt von einer zusammenfassenden Darstellung der Konsequenzen.

Studientyp

Eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) durchzuführen, ist nachvollziehbar und sinnvoll. Ebenfalls nachvollziehbar und sinnvoll ist die vorgeschlagene Verblindung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer sowie der weiterbehandelnden Personen. Auch alle Endpunkterheber sollten verblindet sein. Eine Verblindung der Personen, die die Endoskopien durchführen, ist aufgrund der Art der Prüfintervention nicht möglich.

Zielpopulation

Die Studie Revita T2Di schließt ausschließlich insulinpflichtige Personen mit Typ-2-Diabetes ein. Des Weiteren dürfen in die Studie Revita T2Di nur Personen mit einem BMI zwischen 28 und 40 kg/m² eingeschlossen werden. Gemäß den Angaben im Übermittlungsformular ist der Einsatz des DMR-Verfahrens jedoch nicht nur bei insulinpflichtigen Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes vorgesehen. Des Weiteren werden die Patientinnen und Patienten, die für das DMR-Verfahren infrage kommen, nicht hinsichtlich ihres BMI eingegrenzt. Folglich wird in der Studie Revita T2Di lediglich ein Teil der Zielpopulation betrachtet. In einer möglichen Erprobungsstudie sollte die Studienpopulation daher der im Übermittlungsformular definierten Zielpopulation entsprechen und somit Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes umfassen, „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“ (vgl. Abschnitt II.2.3, S. 19). Außerdem sollte der Patienteneinschluss unabhängig vom BMI erfolgen.

Intervention und Vergleichsintervention

Es ist nachvollziehbar, dass der Nutznachweis der Prüfintervention DMR im Vergleich zu einer Scheinbehandlung erbracht werden soll. Eine Scheinbehandlung als Vergleichsintervention erscheint angemessen. Da jedoch auch eine Scheinbehandlung, wie sie in der Studie Revita T2Di beschrieben ist, Schadenspotenzial besitzt, sollte geprüft werden, inwiefern in einer möglichen Erprobungsstudie auch eine weniger intensive / invasive Scheinbehandlung die Verblindung der Patientinnen und Patienten gewährleisten könnte. Ob die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer wie in der Studie Revita T2Di vor und / oder nach der Intervention auf eine bestimmte medikamentöse Antidiabetestherapie umzustellen sind, sollte im Rahmen der Studienplanung unter Einbindung entsprechender klinischer Expertise entschieden werden. Die Begleittherapie sollte gemäß den Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes erfolgen [8].

Den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern der Kontrollgruppe könnte die Behandlung mittels DMR im Anschluss an die Erprobungsstudie angeboten werden, um die Rekrutierung in die Studie zu verbessern.

Endpunkte

Beim primären Endpunkt der Studie Revita T2Di handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der 24 Wochen nach der Intervention erhoben wird und dessen Einzelkomponenten weder als patientenrelevant noch als valide Surrogate angesehen werden. Des Weiteren bleibt unklar, über welchen Zeitraum die beiden Komponenten des Endpunkts erfüllt sein müssen. Aufgrund der besonderen Invasivität des DMR-Verfahrens sollte der Behandlungseffekt von entsprechend hoher Relevanz und langer Dauer für die Patientinnen und Patienten sein. 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 [7]. Folglich sollte auch in der Erprobungsstudie die Typ-2-Diabetes-Remission nach mindestens 12 Monaten als primärer Endpunkt gewählt werden. Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, dass bisher keine einheitliche Operationalisierung dieses Endpunkts existiert [32] 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 insbesondere, dass der Blutzuckerspiegel trotz eines Absetzens sämtlicher Antidiabetika im Normalbereich bleibt.

Als sekundäre Endpunkte sollten insbesondere berücksichtigt werden:

- Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität
- mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu messen)
- unerwünschte Ereignisse, insbesondere
 - symptomatische Hyper- und Hypoglykämien⁴
 - SUEs

Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.

Studienplanung, Fallzahlabeschätzung, Studiendauer

Das Ziel der Erprobungsstudie ist es nachzuweisen, 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 DMR in Ergänzung zur

⁴ Die Interpretation der Ereignisse zu symptomatischen Hypoglykämien erfolgt unter Berücksichtigung der Veränderungen des HbA1c-Werts.

Standardbehandlung im Vergleich zur alleinigen Standardbehandlung bezüglich der Typ-2-Diabetes-Remissionsrate überlegen ist.

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. Die genaue Fallzahlplanung für die Erprobungsstudie muss daher im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen. 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).

Die Randomisierung sollte stratifiziert nach BMI erfolgen. In Subgruppenauswertungen sollte untersucht werden, ob sich die Ergebnisse zum einen zwischen Patientinnen und Patienten mit versus ohne Insulinpflicht und zum anderen zwischen Patientinnen und Patienten unterschiedlicher BMI-Kategorien unterscheiden.

Insgesamt ergibt sich, dass eine Erprobungsstudie nach etwa 4 Jahren aussagekräftige Ergebnisse erbringen kann.

Für die Studie ist eine Genehmigung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erforderlich.

Die Studie ist unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice (GCP) durchzuführen.

Studienkosten

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.

Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.

Zusammenfassung

Insgesamt wird die Studie Revita T2Di als nicht geeignet erachtet, einen Nutznachweis der angefragten Methode in der im Übermittlungsformular definierten Patientenpopulation zu erbringen. Eine Erprobungsstudie ist notwendig, um 1. auch für die Teilindikation des nicht insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ 2 aussagekräftige Daten generieren zu können und um 2. einen patientenrelevanten Endpunkt wie Typ-2-Diabetes-Remission mit entsprechender patientenrelevanter Operationalisierung für die primäre Studienhypothese auszuwählen

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich. Die Erfolgsaussichten der Erprobung werden dabei von den folgenden Rahmenbedingungen beeinflusst:

Die grundsätzliche Machbarkeit einer randomisierten kontrollierten Studie zur untersuchten Fragestellung wird durch die abgeschlossene Studie Revita 2 und die derzeit laufende Studie Revita T2Di gezeigt.

Der Erfolg der Erprobungsstudie wird vor allem durch die Anzahl geeigneter Studienzentren und die Bereitschaft zur Studienteilnahme bestimmt. Auf Basis der Konzeption der Studie Revita T2Di kann abgeleitet werden, dass die erfolgreiche Durchführung der Intervention maßgeblich von der Qualifizierung der Personen, die die Endoskopien durchführen, abhängt. Das DMR-Verfahren werde laut Übermittlungsformular auf erfahrene Endoskopie-Teams beschränkt sein, die zunächst ein umfassendes Schulungsprogramm erfolgreich absolviert haben müssen. Die derzeit laufende Studie Revita T2Di (Studie mit mittlerer Fallzahl) wird an bis zu 35 Studienzentren durchgeführt, was darauf hindeuten könnte, dass man mit einer Rekrutierung von weniger als 10 Patientinnen und Patienten pro Zentrum rechnet. Es wird jedoch angenommen, dass in Deutschland eine ausreichend hohe Zahl an Studienzentren für die Erprobungsstudie gewonnen werden kann, um innerhalb des geplanten Zeitrahmens eine genügend große Zahl von Patientinnen und Patienten zu rekrutieren. Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker trotz Lebensstiländerung, Diät und medikamentöser Therapie unzureichend kontrolliert ist, könnten mangels Behandlungsalternativen ein hohes Interesse an einer Studienteilnahme haben, auch wenn es sich um ein invasives Behandlungsverfahren handelt.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2020. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse; für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) [unveröffentlicht]. 2020.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
4. Fractyl Laboratories. Operator's Manual: Revita Duodenal Mucosal Resurfacing System; English [unveröffentlicht].
5. Roeb E, Steffen HM, Bantel H et al. S2k-Leitlinie nicht alkoholische Fettlebererkrankungen. Z Gastroenterol 2015; 53(7): 668-723. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1553193>.
6. Fractyl Laboratories. A Prospective, Randomized, Double-Blind, ShamControlled, Multi-Center Pivotal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Duodenal Mucosal Resurfacing Using the Revita System in Subjects with Type 2 Diabetes on Insulin therapy; RevitaT2Di Pivotal Study; Protocol Number: C-00044. [unveröffentlicht]. 2020.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen [online]. 2018 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/088-0011_S3_Chirurgie-Adipositas-metabolische-Erkrankungen_2018-02.pdf.
8. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes; Langfassung [online]. 2020 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-2aufkl-konsultation.pdf>.
9. Fractyl Laboratories. Evaluation of the Effect of Duodenal Mucosal Resurfacing (DMR) Using the Revita System in the Treatment of Type 2 Diabetes (T2D); Revita-2 Study; Study Protocol Number: C-30000; Interim Clinical Study Report 24-week final double-blind analysis [unveröffentlicht]. 2019.
10. Haidry R, Hayee B, Haji A et al. Successful Implementation of Duodenal Mucosal Resurfacing Endoscopic Procedure across Multiple Centers in a Study of Type 2 Diabetes Subjects. Gastrointest Endosc 2018; 87(6): AB263. <https://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2018.04.1565>.

11. Bergman J, Deviere J, Hopkins D et al. Topline results from REVITA-2: The first randomized, double-blind, sham-controlled, prospective, multicenter study of duodenal mucosal resurfacing (DMR) efficacy, safety, and impact on NASH biomarkers in T2D. *Hepatology* 2019; 70(6): 1478A-1479A.
12. Aithal G, Sakai N, Chouhan M et al. Endoscopic duodenal mucosal resurfacing improves hepatic fat fraction, glycemic and lipid profiles in type 2 diabetes. *Journal of Hepatology* 2019; 70(1): e70-e71. [https://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(19\)30200-4](https://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(19)30200-4).
13. Fractyl Laboratories. Effect of Duodenal Mucosal Resurfacing (DMR) Using the Revita System in the Treatment of Type 2 Diabetes (T2D) [online]. 2020 [Zugriff: 08.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02879383>.
14. Fractyl Laboratories. Evaluation of the Fractyl Duodenal Remodeling System for the Treatment of Type 2 Diabetes: Clinical Study Report C-10000 [unveröffentlicht]. 2019.
15. Cherrington AD, Rajagopalan H, Maggs D et al. Hydrothermal Duodenal Mucosal Resurfacing: Role in the Treatment of Metabolic Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2017; 27(2): 299-311. <https://dx.doi.org/10.1016/j.giec.2016.12.002>.
16. Rajagopalan H, Cherrington AD, Thompson CC et al. Endoscopic Duodenal Mucosal Resurfacing for the Treatment of Type 2 Diabetes: 6-Month Interim Analysis From the First-in-Human Proof-of-Concept Study. *Diabetes Care* 2016; 39(12): 2254-2261. <https://dx.doi.org/10.2337/dc16-0383>.
17. Van Baar ACG, Beuers U, Wong K et al. Endoscopic duodenal mucosal resurfacing improves glycaemic and hepatic indices in type 2 diabetes: 6-month multicentre results. *JHEP Rep* 2019; 1(6): 429-437. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.10.006>.
18. Van Baar ACG, Holleman F, Crenier L et al. Endoscopic duodenal mucosal resurfacing for the treatment of type 2 diabetes mellitus: one year results from the first international, open-label, prospective, multicentre study. *Gut* 2020; 69(2): 295-303. <https://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318349>.
19. Fractyl Laboratories. Initial Clinical Evaluation of an Endoscopic Therapy for Type 2 Diabetes [online]. 2020 [Zugriff: 08.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01927562>.
20. Spink Health. "Game-changing" procedure shown to discontinue insulin treatment in type 2 diabetics: A revolutionary endoscopic therapeutic procedure may lead to the discontinuation of insulin treatment in a significant number of people with type 2 diabetes, new research presented today at UEG Week 2020 Virtual has shown [online]. 2020 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: https://www.eurekalert.org/pub_releases/2020-10/sh-ps100520.php.
21. Academic Medical Center. Effect of intervention with DMR, GLP-1 and lifestyle intensification -in subjects with insulin dependent type 2 diabetes- on insulin requirement and metabolic parameters [online]. 2019 [Zugriff: 09.12.2020]. URL: <https://www.trialregister.nl/trial/6487>.

22. Fractyl Laboratories. Evaluation of the Fractyl Duodenal Remodeling System for the Treatment of Type 2 Diabetes; REVITA-1 Study; Study Protocol Number: C-20000; Interim Abbreviated Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2019.
23. Van Baar ACG, Nieuwdorp M, Crenier L et al. Duodenal mucosal resurfacing demonstrates sustained improvement in glycaemic parameters in type 2 diabetes: 12 month data. *Diabetologia* 2017; 60(Suppl 1): S398. <https://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4350-z>.
24. Van Baar A, Nieuwdorp M, Holleman F et al. Duodenal mucosal resurfacing elicits improvement in glycemic and hepatic parameters in type 2 diabetes: complete 1 year results from the first multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2018; 87(6): AB76-AB77.
25. Boskoski I, Orlandini B, Gallo C et al. Metabolic endoscopy by duodenal mucosal resurfacing: expert review with critical appraisal of the current technique and results. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 14(5): 375-381. <https://dx.doi.org/10.1080/17474124.2020.1757429>.
26. Fractyl Laboratories. Evaluation of Duodenal Mucosal Resurfacing in Subjects With Type 2 Diabetes [online]. 2020 [Zugriff: 08.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02413567>.
27. Fractyl Laboratories. Evaluation of the Efficacy and Safety of Duodenal Mucosal Resurfacing Using the Revita System in Subjects With Type 2 Diabetes on Insulin Therapy (REVITA-T2Di) [online]. 2020 [Zugriff: 09.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04419779>.
28. Fractyl Laboratories. Safety & Effectiveness of Duodenal Mucosal Resurfacing (DMR) Using the Revita System in Treatment of Type 2 Diabetes [online]. 2019 [Zugriff: 09.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03653091>.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten; Arbeitspapier [online]. 2019 [Zugriff: 07.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/GA16-03_Routinedaten-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2_Arbeitspapier_V1-1.pdf.
30. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
31. Van Baar ACG, Nieuwdorp M, Holleman F et al. The Duodenum harbors a Broad Untapped Therapeutic Potential. *Gastroenterology* 2018; 154(4): 773-777. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.02.010>.
32. Captieux M, Prigge R, Wild S et al. Defining remission of type 2 diabetes in research studies: A systematic scoping review. *PLoS Med* 2020; 17(10): e1003396. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003396>.