

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zu den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses

- über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Protonentherapie beim inoperablen hepatozellulären Karzinom,
- über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom:

## Verlängerung der Gültigkeitsdauer

Vom 27. November 2015

## Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Prüfung der Voraussetzungen</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2 Ergebnis der Prüfung in Bezug auf laufende Studien</b> .....	<b>5</b>
<b>2.3 Ergebnis der Prüfung in Bezug auf zwischenzeitlich verfügbare Ergebnisse</b> .....	<b>5</b>
<b>3. Würdigung der Stellungnahmen</b> .....	<b>6</b>
<b>4. Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>7</b>
<b>5. Verfahrensablauf</b> .....	<b>7</b>
<b>6. Fazit</b> .....	<b>8</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf.

Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der Gemeinsame Bundesausschuss eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V, sofern nach 2. Kapitel § 14 Abs. 1 VerfO keine Aussetzung aufgrund bereits laufender oder in naher Zukunft erwartbarer Studien in Frage kommt.

Soweit eine Aussetzung aufgrund laufender oder in naher Zukunft erwartbarer Studien beschlossen wird, kann der Gemeinsame Bundesausschuss nach 2. Kapitel § 14 Absatz 5 VerfO die Beratungen auch vor Ablauf der festgelegten Frist wieder aufnehmen; dies gilt insbesondere, wenn die für die Entscheidung erforderlichen Erkenntnisse bereits zu einem früheren Zeitpunkt vorliegen oder wenn erkennbar ist, dass auch bis zum Ablauf der Frist keine erhebliche Änderung des Kenntnisstandes erreicht werden wird.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der G-BA hat am 16. Juli 2009 für die Protonentherapie beim inoperablen hepatozellulären Karzinom (HCC) den Beschluss zur Aussetzung des Bewertungsverfahrens gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 der Verfahrensordnung (a. F.) des G-BA (VerfO) und den zugehörigen Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung (QS-Maßnahmen) der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem HCC gefasst. Die Beschlüsse sind am 1. Oktober 2010 in Kraft getreten. Anlage II der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) umfasst die Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind. Die o. g. Beschlüsse über die Aussetzung des Bewertungsverfahrens und über die QS-Maßnahmen sind bis zum 31. Dezember 2016 gültig.

Der Aussetzungsbeschluss war von der Erwartung getragen, dass der Nachweis des Nutzens mittels geeigneter Studien erbracht werden kann.

Eine konkrete Benennung von Studien war im Beschluss von 2009 in Bezug auf die Protonentherapie bei inoperablem HCC nicht erfolgt, da die Aussetzung auf der Erwartung gründete, dass in Protonentherapiezentren Studien durchgeführt werden würden. Aufgrund der regelmäßig erstellten internen Sachstandsberichte auf der Grundlage des 2. Kapitels § 14 Abs. 5 Satz 1 VerfO konnten mittlerweile konkrete Studien benannt werden.

Der jüngste Sachstandsbericht wurde 2013 vorgelegt und es wurde geschlussfolgert, dass sich die Voraussetzungen für ein Fortbestehen der Aussetzung bisher nicht entscheidend geändert hätten. Diese Schlussfolgerung basierte auf der Erwartung des Vorliegens von Ergebnissen zweier randomisierter Studien, deren Abschluss für das Jahr 2013 bzw. das Jahr 2015 geplant war. Diese beiden Studien und eine im Rahmen der Aktualisierungsrecherche 2014 gefundene weitere randomisierte Studie werden unter Abschnitt 2.2 diskutiert und stellen die Grundlage für die aktuelle Bewertung dar.

### **2.1 Prüfung der Voraussetzungen**

Zur Entscheidungsfindung über das weitere Vorgehen nach Ablauf des bis Ende 2016 befristeten Aussetzungsbeschlusses ist zu prüfen,

- ob laufende Studien bekannt sind, deren Ergebnisse nach Abschluss eine Nutzenbewertung der Protonentherapie beim HCC ermöglichen und
- ob zwischenzeitlich Ergebnisse aus Studien publiziert worden sind, die zum Zeitpunkt der letzten Prüfung nicht bekannt bzw. nicht in Studienregister identifiziert worden waren und zur Nutzenbewertung ebenfalls geeignet sind und ggf. auch eine frühere Entscheidung ermöglichen.

Um Ergebnisse zur Prüfung der genannten Sachverhalte zur Verfügung zu haben, wurde die Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses gebeten, geeignete Recherchen durchzuführen. Sie hat die Ergebnisse dieser Recherchen am 28. November 2014 zur Verfügung gestellt (s. Zusammenfassende Dokumentation, Abschnitt 2).

## 2.2 Ergebnis der Prüfung in Bezug auf laufende Studien

1. In der Studie "Transarterial Chemoembolization Versus Proton Beam Radiotherapy for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma" (ClinicalTrials.gov Registrier-Nr. NCT00857805) wird die Anwendung der Strahlentherapie mit Protonen mit einer transarteriellen Chemoembolisation verglichen. Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben. Es ist die Rekrutierung von 220 Patientinnen und Patienten geplant. Der Abschluss der Studie war ursprünglich für das Jahr 2013 geplant. Es zeigt sich aber bei genauer Prüfung des Studienregistereintrages und dessen Veränderungshistorie, dass das Datum des voraussichtlichen Studienabschlusses verschoben wurde und dieser nunmehr für den Januar 2017 erwartet wird. Die Studie wird in den USA (Loma Linda-Protonentherapiezentrum) durchgeführt.
2. In der Studie „Proton Beam Radiotherapy Plus Sorafenib Versus Sorafenib for Patients With Hepatocellular Carcinoma Exceeding San Francisco Criteria" (ClinicalTrials.gov Registrier-Nr. NCT01141478) wird die Anwendung der Strahlentherapie mit Protonen und zusätzlich der Gabe von Sorafenib mit einer alleinigen Gabe von Sorafenib verglichen. Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben. Es ist die Rekrutierung von 220 Patientinnen und Patienten geplant. Der Abschluss der Studie ist für das Jahr 2016 geplant. Die Studie wird in den USA (Loma Linda-Protonentherapiezentrum) durchgeführt.
3. „Comparison Between Radiofrequency Ablation and Hypofractionated Proton Beam Radiation for Recurrent/Residual HCC" (ClinicalTrials.gov Registrier-Nr. NCT01963429; Ersteintrag: 13. Oktober 2013): In dieser Studie soll die Protonentherapie mit einer Radiofrequenzablation verglichen werden. Es ist die Rekrutierung von 144 Patientinnen und Patienten geplant. Es werden nur Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder mit residualem Tumor nach anderer Behandlung eingeschlossen. Die Studie ist als Nichtunterlegenheitsstudie in Bezug auf die primäre Zielgröße des progressfreien Überlebens konzipiert. Der Abschluss der Studie ist für Dezember 2018 geplant. Die Studie wird in Korea (National Cancer Center) durchgeführt.

Es kann erwartet werden, dass nach Abschluss dieser drei Studien relevante Ergebnisse zur Nutzenbewertung vorliegen.

## 2.3 Ergebnis der Prüfung in Bezug auf zwischenzeitlich verfügbare Ergebnisse

Ergebnisse weiterer geeigneter Studien liegen nicht vor, um die Wiederaufnahme einer Nutzenbewertung zu veranlassen. Als Anhaltspunkt liegen lediglich Ergebnisse einer Teilgruppe von 40 Patientinnen und Patienten aus der unter Abschnitt 2.2 erstgenannten Studie zum Vergleich von Protontherapie und TACE vor. Diese wurden in Abstract-Form publiziert<sup>1</sup>. Demnach zeigen sich etwas günstigere Ergebnisse für die Protonentherapie (Tumorregression bei 5 vs. 7 Patienten, 5 vs. 8 Verstorbene, 2-Jahres-Überleben 77 % vs. 65 %, medianes Überleben unter TACE von 23 Monaten während der Median für die Protonentherapiegruppe noch nicht erreicht wurde).

---

<sup>1</sup> Kayali Z, Slater J, Bush D. Randomized controlled trial for proton beam radiotherapy versus transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma; Preliminary results. J Hepatol 2013; 58 -S111.

## 2.4 Zusammenfassung

Auf Grundlage einer systematischen Update-Recherche im Jahr 2014 ist geprüft worden, ob eine abschließende Nutzenbewertung zum jetzigen Zeitpunkt möglich ist oder die Voraussetzungen für das Fortbestehen der Aussetzungen über das Jahr 2016 hinaus erfüllt sind. Dazu wurde ermittelt, ob einerseits aussetzungsrelevante laufende Studien und andererseits Publikationen von Studienergebnissen vorliegen.

Als Resultat sind insbesondere drei laufende RCT anzuführen, die das Fortbestehen der Aussetzung nach Ablauf der Aussetzungsfrist Ende 2016 begründen. Relevante Ergebnisse, um die Wiederaufnahme der Nutzenbewertung unmittelbar oder zum Zeitpunkt des Ablaufs der geltenden Aussetzungsfrist zu veranlassen, liegen bislang nicht vor.

Für die beiden vorab, im Rahmen der regelmässigen Überprüfung (zuletzt im Jahr 2013) ermittelten, bereits bekannten Studien werden nach aktueller Recherche die Ergebnisse im Jahr 2016 und 2017 erwartet. Für die zusätzlich im Jahr 2014 identifizierte Studie werden die Ergebnisse im Jahr 2018 erwartet.

Insgesamt ist bei der Bewertung der Protonentherapie bei inoperablem HCC auch auf Grundlage der erwarteten Ergebnisse der laufenden Studien zu bedenken, dass insbesondere durch die Komplexität der Patientensubgruppen, die Vielzahl angewandter lokaler Behandlungstechniken und das Fehlen von Erkenntnissen zum vergleichenden Nutzen bei inoperablen Patienten eine stark differenzierte Betrachtung notwendig ist<sup>2</sup>. Dies ist bei einer abschließenden Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

Zusammenfassend erscheint eine Verlängerung der Befristung der Aussetzung einschließlich des Beschlusses zur in diesem Rahmen geltenden Qualitätssicherung bis zum 31. Dezember 2020 sachgerecht. Unbenommen davon bleibt die jährliche Evaluation der aktuellen Studienlage im Rahmen der Erstellung eines internen Sachstandberichtes, um die vorzeitige Wiederaufnahme der Nutzenbewertung zu prüfen. Insbesondere nach der Fertigstellung der beiden erstgenannten, laufenden RCT in den Jahren 2016 und 2017 bleibt zu prüfen, ob eventuell früher eine Nutzenbewertung auf einer geeigneten Studiengrundlage erfolgen kann.

## 3. Würdigung der Stellungnahmen

Das Stellungnahmeverfahren und die Beteiligung der Organisationen nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V sind im Kapitel 3 des Abschlussberichts dokumentiert.

Aufgrund der ausnahmslosen Zustimmung der Stellungnahmen ergibt sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den Beschlussentwürfen.

---

<sup>2</sup> Belinson S, Yang Y, Chopra R, Shankaran V, Samson D, Aronson N. Local therapies for unresectable primary hepatocellular carcinoma. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2013

#### 4. Bürokratiekostenermittlung

Durch die Beschlüsse entstehen keine neuen Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo. Allerdings fallen bei den Leistungserbringern bis zum Zeitpunkt des Außerkrafttretens der entsprechenden Regelungen die mit den bereits geltenden Qualitätssicherungsmaßnahmen einhergehenden Bürokratiekosten weiterhin an.

#### 5. Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten
G-BA	16.07.2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>Beschluss über Änderung der KHMe-RL: Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Protonentherapie beim inoperablen HCC</li> <li>Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung: Protonentherapie beim inoperablen HCC</li> </ul>
	01.01.2010	Inkrafttreten der o. g. Beschlüsse
UA MB	26.01.2012	Sachstandsbericht
UA MB	26.09.2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sachstandsbericht</li> <li>Beauftragung der AG Protonentherapie mit einer Bestandsaufnahme zum Stand der laufenden RCTs im Jahr 2014</li> </ul>
AG Protonentherapie	13.10.2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bestandsaufnahme zum Stand der laufenden RCTs</li> <li>Beginn der Beratungen zur Verlängerung der Aussetzung und der QS-Maßnahmen</li> </ul>
AG Protonentherapie	30.06.2015	Erstellung der Beschlussskizzen, der Tragenden Gründe und der ZD zur Verlängerung der Aussetzung und der QS-Maßnahmen
UA MB	30.07.2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zustimmung zu den Beschlussskizzen, zu den Tragenden Gründen und zu der ZD</li> <li>Bestimmung der Stellungnahmeberechtigten</li> <li>Beschluss über die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens</li> </ul>
	03.08.2015	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
	04.08.2015	Eingang der Stellungnahme der DGHO
	06.08.2015	Eingang der Stellungnahme der DEGRO
	21.08.2015	Eingang der Stellungnahme der BÄK
	31.08.2015	Fristende des Stellungnahmeverfahrens
AG Protonentherapie		<ul style="list-style-type: none"> <li>Schriftliche Abstimmung zur Auswertung der Stellungnahmen</li> <li>Schriftliche Abstimmung der Beschlussskizzen, der Tragenden Gründe und der ZD</li> </ul>
UA MB	29.10.2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>Würdigung der Stellungnahmen</li> <li>abschließende Beratungen zur Verlängerung der Aussetzung und der QS-Maßnahmen</li> </ul>

<b>Gremium</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten</b>
Plenum	27.11.2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschluss zur Änderung der KHMe-RL: Verlängerung der Aussetzung des Bewertungsverfahrens</li> <li>• Beschluss zur Verlängerung der QS-Maßnahmen</li> </ul>
	<i>TT.MM.2015</i>	<i>Prüfung der Beschlüsse durch das BMG</i>
	<i>TT.MM.2015</i>	<i>Veröffentlichung der Beschlüsse im Bundesanzeiger</i>
	<i>TT.MM.2015</i>	<i>Inkrafttreten der Beschlüsse</i>

## 6. Fazit

Die Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Protonentherapie beim inoperablen HCC und der Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem HCC werden bis zum 31. Dezember 2020 verlängert.

Der G-BA wird die Voraussetzungen für ein Fortbestehen der Aussetzung jährlich gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 5 VerfO prüfen.

Berlin, den 27. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken