

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses: Einleitung von Beratungsverfahren zu Erprobungs-Richtlinien gemäß § 137e SGB V

Vom 16. August 2018

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz.....	3
2.2	Pulsierende elektromagnetische Felder bei Knochenheilungsstörungen	4
2.3	Stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von Akustikusneurinomen	5
2.4	Stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von Hirnmetastasen	6
2.5	Stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen eines Hypophysenadenoms	7
2.6	Stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von zerebralen arteriovenösen Malformationen	8
3.	Bürokratiekostenermittlung	9
4.	Verfahrensablauf	10
5.	Fazit	10

1. Rechtsgrundlage

Gemäß § 137e Absatz 1 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine Richtlinie zur Erprobung beschließen, wenn er zu der Feststellung gelangt, dass eine Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist. § 137e Absatz 7 SGB V sieht insoweit ein Antragsrecht bestimmter Dritter vor. Danach können Hersteller eines Medizinprodukts, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode maßgeblich beruht, und Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter einer neuen Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, beim G-BA beantragen, dass dieser eine Richtlinie zur Erprobung der neuen Methode gemäß § 137e Absatz 1 SGB V beschließt. Dafür hat der Antragsteller (AS) aussagekräftige Unterlagen vorzulegen, aus denen hervorgeht, dass die Methode hinreichendes Potenzial für eine Erprobung bietet (vgl. § 137e Absatz 7 Satz 2 SGB V). Der G-BA entscheidet gemäß § 137e Absatz 7 Satz 3 SGB V innerhalb von 3 Monaten nach Antragstellung auf der Grundlage der vom AS zur Begründung seines Antrags vorgelegten Unterlagen. Gemäß 2. Kapitel § 18 Absatz 2 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) ist der G-BA nicht zur Amtsermittlung verpflichtet.

Gemäß 2. Kapitel § 20 Absatz 3 Satz 3 VerfO wird ein angenommener positiv beschiedener Antrag in zwei Haushaltsaufstellungen berücksichtigt und ist nach 2. Kapitel § 20 Absatz 3 Satz 4 VerfO entsprechend zu befristen. Gemäß 2. Kapitel § 20 Absatz 4 VerfO begründet die Annahme eines Erprobungsantrags keinen Anspruch auf eine Erprobung nach § 137e SGB V. Gemäß Satz 2 dieser Regelung entscheidet der G-BA einmal jährlich im Rahmen seiner Haushaltsaufstellung für das Folgejahr nach pflichtgemäßem Ermessen unter Berücksichtigung der weiteren vorliegenden Potenzialfeststellungen über die Einleitung eines Beratungsverfahrens zu einer entsprechenden Erprobungs-Richtlinie; für die Entscheidung über die Verfahrenseinleitung ist gemäß Satz 3 der Vergleich der Potenziale der untersuchten Methoden und die Wahrscheinlichkeit der erfolgreichen Erprobung maßgeblich.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der G-BA hat zu den Methoden

- Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz unklarer Ätiologie
- Pulsierende elektromagnetische Felder bei Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen
- Stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von interventionsbedürftigen Akustikusneurinomen in der Primärbehandlung, die den Hirnstamm nicht erreicht haben (Stadium maximal T3a gemäß Hannover-Klassifikation)
- Stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von operablen Hirnmetastasen
- Stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von interventionsbedürftigen Rezidiven eines Hypophysenadenoms nach erfolgter Resektion

und

- Stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von unvorbehandelten zerebralen arteriovenösen Malformationen mit einem Nidus-Durchmesser bis 30 mm, für die eine Behandlung mittels Embolisation beziehungsweise (bzw.) Mikrochirurgie nicht infrage kommt,

die nachfolgend begründeten Entscheidungen über die Einleitung von Beratungsverfahren zu entsprechenden Erprobungs-Richtlinien getroffen.

2.1 Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz

Im Juli 2018 wurde der Antrag auf Erprobung der Amyloid-Positronenemissionstomographie (Amyloid-PET) bei Demenz unklarer Ätiologie positiv beschieden.

Der zu Grunde liegende Erprobungsantrag von März 2018, letztmalig aktualisiert im April 2018, bezieht sich auf den Einsatz der Amyloid-PET als nuklearmedizinisches bildgebendes Verfahren unter Nutzung von mit 18Fluor radioaktiv markierten Amyloid-Tracern bei ätiologisch unklaren Fällen eines vorliegenden Demenzsyndroms zur Differenzialdiagnose bzw. ätiologischen Zuordnung. Die Amyloid-PET ist in ihren Kernmerkmalen dadurch charakterisiert, dass 1. durch Applikation einer radioaktiv markierten Spürsubstanz (Tracer) Amyloid-Plaques im Gehirn nachgewiesen werden können und 2. durch eine Koinzidenz-Detektion der Annihilationsstrahlung der Positronen eine räumliche Zuordnung der Tracer-Substanz im Körper erfolgt. Die Amyloid-Plaques, wie sie im Rahmen einer Alzheimererkrankung charakteristischerweise auftreten, werden dabei in vivo direkt im Gehirn qualitativ und quantitativ in ihrer räumlichen Ausdehnung dargestellt.

Für die Bewertung der Methode wurden maßgeblich die Ergebnisse einer randomisiert kontrollierten Studie (RCT; Pontecorvo 2017¹) herangezogen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass bei Patientinnen und Patienten mit kognitiver Verschlechterung unklarer Ursache die Information aus einer Amyloid-PET-Untersuchung dazu führt, dass es zu einer statistisch signifikant häufigeren Anpassung der Medikation kommt, als es ohne diese Information der Fall ist.

Auf Basis dieser Studie wurde festgestellt, dass bei Patientinnen und Patienten mit Demenz unklarer Ätiologie eine zusätzliche Amyloid-PET-Untersuchung das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative zur alleinigen Standarddiagnostik² aufweist.

Die vorgelegten Antragsunterlagen sind vereinbar mit der Annahme, dass der Nutzen der antragsgegenständlichen Methode bislang noch nicht hinreichend belegt ist.

Ergänzend zum Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative konnte festgestellt werden, dass auf Basis der mit dem Antrag eingereichten Unterlagen eine Erprobungsstudie konzipiert werden kann, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung (gemäß § 135 Absatz 1 oder § 137c Absatz 1 SGB V) ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt. Dabei geht der G-BA derzeit vorläufig davon aus, dass die Fallzahl für die Erprobungsstudie in der Größenordnung von etwa 1.000 Patientinnen und Patienten geschätzt wird, so dass es sich um eine große Erprobungsstudie handeln würde. Bei einem angenommenen studienspezifischen Aufwand in Höhe von etwa 3.000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer werden die Kosten der Studiendurchführung und -auswertung auf ca. 3 Mio. Euro geschätzt.

Eine vor der Auswahlentscheidung regelhaft durch das IQWiG durchgeführte systematische Überprüfung der Evidenzlage im Juli 2018 ergab keine im Hinblick auf die Potenzialbewertung zusätzlichen oder abweichenden Erkenntnisse. Bei dieser Recherche wurden über die bereits in der Potenzialbewertung berücksichtigten Studien hinaus auch keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode liefern zu können.

Der G-BA leitet unter Berücksichtigung der weiteren vorliegenden Potenzialfeststellungen, angesichts des Potenzials dieser Methode und der Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Erprobung die Beratungen zu einer entsprechenden Erprobungs-Richtlinie ein.

¹ Pontecorvo MJ, Siderowf A, Dubois B, Doraiswamy PM, Frisoni GB, Grundman M et al. Effectiveness of florbetapir PET imaging in changing patient management. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2017; 44(3-4): 129-143.

² Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S3-Leitlinie "Demenzen": Langversion [online]. 01.2016 [Zugriff: 27.04.2018]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf.

2.2 Pulsierende elektromagnetische Felder bei Knochenheilungsstörungen

Im März 2018 wurde der Antrag auf Erprobung der pulsierenden elektromagnetischen Felder (PEMF) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen positiv beschieden.

Der zu Grunde liegende Erprobungsantrag von August 2017, letztmalig aktualisiert im November 2017, bezieht sich auf eine mehrstündige tägliche über mehrere Wochen fortgeführte nicht invasive Applikation von PEMF in den Bereich einer nicht heilenden Fraktur mittels eines Gerätes, das auf einem Gipsverband oder direkt auf der betroffenen Extremität fixiert wird. Die Behandlung mit PEMF soll zusätzlich zur konservativen Behandlung bei Patientinnen und Patienten angewendet werden, bei denen es nach einer Fraktur der langen Röhrenknochen zu einer verzögerten Knochenheilung (Delayed Union) gekommen ist oder sich eine Pseudarthrose (Non-Union) gebildet hat. Kontraindiziert ist die Behandlung nach Angaben des Antragstellers (AS) bei synovialer Pseudarthrose und einem Frakturspalt größer als 10 mm, bei Patientinnen oder Patienten mit Herzschrittmacher oder anderen lebenserhaltenden Implantaten sowie in der Schwangerschaft. Außerdem werden Patientinnen und Patienten unter 16 Jahren ausgeschlossen bzw. es wird darauf hingewiesen, dass für diese Altersgruppe die Sicherheit des Geräts nicht nachgewiesen wurde. Ziel der Behandlung sei es, die Frakturheilung durch die pulsierenden elektromagnetischen Felder, die das Knochenwachstum stimulieren, zu beschleunigen und somit Operationen, wie beispielsweise eine Spongiosaplastik, zu vermeiden.

Für die Bewertung der Methode wurden primär die Ergebnisse aus vier RCT (Barker 1984³, Sharrard 1990⁴, Shi 2013⁵ und Simonis 2003⁶) herangezogen. Insbesondere aus den Ergebnissen der Studien von Sharrard 1990, Shi 2013 und Simonis 2003 zum Endpunkt Frakturheilung ergibt sich für die zusätzlich zur Standardtherapie eingesetzten PEMF bei Patientinnen und Patienten mit verzögerter oder ausgebliebener Knochenheilung der langen Röhrenknochen im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative. In der Studie Barker 1984 mit einer Therapiezeit von 24 Wochen zeigte sich ein nicht statistisch signifikanter numerischer Unterschied zwischen der PEMF- und der Vergleichsgruppe zuungunsten der PEMF-Gruppe ($p = 0,592$). Die Studie war aber aufgrund ihrer geringen Größe nicht geeignet, das Potenzial infrage zu stellen, welches sich aus den vorgenannten 3 RCTs ableiten lässt.

Die vorgelegten Antragsunterlagen sind vereinbar mit der Annahme, dass der Nutzen der antragsgegenständlichen Methode bislang nicht hinreichend belegt ist.

Ergänzend zum Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative konnte festgestellt werden, dass auf Basis der mit dem Antrag eingereichten Unterlagen eine Erprobungsstudie konzipiert werden kann, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung (gemäß § 135 Absatz 1 oder § 137c Absatz 1 SGB V) ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt. Dabei geht der G-BA derzeit vorläufig davon aus, dass die Fallzahl für die Erprobungsstudie in der Größenordnung von etwa 200 Patientinnen und Patienten geschätzt wird, so dass es sich um eine Erprobungsstudie mittlerer Größe handeln würde. Bei einem angenommenen studienspezifischen Aufwand in Höhe von etwa 5.500 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer werden die Kosten der Studiendurchführung und -auswertung auf ca. 1,1 Mio. Euro geschätzt.

3 Barker AT, Dixon RA, Sharrard WJ, Sutcliffe ML. Pulsed magnetic field therapy for tibial non-union: interim results of a double-blind trial. *Lancet* 1984; 1(8384): 994-996.

4 Sharrard WJ. A double-blind trial of pulsed electromagnetic fields for delayed union of tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br* 1990; 72(3): 347-355.

5 Shi HF, Xiong J, Chen YX, Wang JF, Qiu XS, Wang YH et al. Early application of pulsed electromagnetic field in the treatment of postoperative delayed union of long-bone fractures: a prospective randomized controlled study. *BMC Musculoskelet Disord* 2013; 14: 35.

6 Simonis RB, Parnell EJ, Ray PS, Peacock JL. Electrical treatment of tibial non-union: a prospective, randomised, double-blind trial. *Injury* 2003; 34(5): 357-362.

Eine vor der Auswahlentscheidung regelhaft durch das IQWiG durchgeführte systematische Überprüfung der Evidenzlage im März 2018 ergab keine im Hinblick auf die Potenzialbewertung zusätzlichen oder abweichenden Erkenntnisse. Bei dieser Recherche wurden über die bereits in der Potenzialbewertung berücksichtigten Studien hinaus auch keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode liefern zu können.

Der G-BA leitet unter Berücksichtigung der weiteren vorliegenden Potenzialfeststellungen, angesichts des Potenzials dieser Methode und der Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Erprobung die Beratungen zu einer entsprechenden Erprobungs-Richtlinie ein.

2.3 Stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von Akustikusneurinomen

Im September 2017 wurde der Antrag auf Erprobung der stereotaktischen Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von interventionsbedürftigen Akustikusneurinomen in der Primärbehandlung, die den Hirnstamm nicht erreicht haben (Stadium maximal T3a gemäß Hannover-Klassifikation), positiv beschieden.

Der zu Grunde liegende Erprobungsantrag von März 2015, letztmalig aktualisiert im Juni 2017, bezieht sich auf den Einsatz von Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen, deren Strahlen unter Fixierung des Schädels durch einen stereotaktischen Rahmen das Zielgewebe (den Krankheitsherd) im Kopf zerstören. Die Gammastrahlen schneiden sich im Isozentrum, wodurch eine Konzentration der ionisierenden Strahlung im Zielvolumen erreicht wird; der steile Dosisabfall soll die selektive Zerstörung des Zielgewebes bei minimaler Beeinträchtigung des umliegenden gesunden Hirngewebes ermöglichen. Als Intervention soll die stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen eingesetzt werden.

Für die Bewertung der Methode wurden die Ergebnisse von zwei prospektiven Kohortenstudien (Breivik 2013⁷ und Myrseth 2009⁸) herangezogen. Auf Basis der Studie von Myrseth 2009 wurde für die stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen bei der Patientenpopulation mit interventionsbedürftigem Akustikusneurinom (primär), welches den Hirnstamm nicht erreicht hat, ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative i. S. v. 2. Kapitel § 14 Absatz 3 Verfo abgeleitet. Die Studie zeigt bei einer Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren patientenrelevante Vorteile der Behandlung mit stereotaktischer Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen gegenüber der mikrochirurgischen Resektion hinsichtlich der Endpunkte Hörvermögen, Gesichtslähmung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Krankenhausverweildauer und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse. In der Studie von Breivik 2013 mit einer aufgrund unterschiedlicher Patientenpopulationen je Behandlungsoption geringen Ergebnissicherheit und Aussagekraft zeigten sich keine patientenrelevanten Vorteile der stereotaktischen Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen im Vergleich zum Beobachten. Über die Ergebnisse der Studie von Myrseth 2009 hinaus ergibt sich durch die Studie von Breivik 2013 insofern kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn.

Die vorgelegten Antragsunterlagen sind vereinbar mit der Annahme, dass der Nutzen der antragsgegenständlichen Methode bislang nicht hinreichend belegt ist.

Ergänzend zum Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative konnte festgestellt werden, dass auf Basis der mit dem Antrag eingereichten Unterlagen eine Erprobungsstudie konzipiert werden kann, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung (gemäß § 135 Absatz 1 oder § 137c Absatz 1 SGB V)

7 Breivik CN, Nilsen RM, Myrseth E, Pedersen PH, Varughese JK, Chaudhry AA et al. Conservative management or gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma: tumor growth, symptoms, and quality of life. *Neurosurgery* 2013; 73(1): 48-56.

8 Myrseth E, Møller P, Pedersen PH, Lund-Johansen M. Vestibular schwannoma: surgery or gamma knife radiosurgery? A prospective, nonrandomized study. *Neurosurgery* 2009; 64(4): 654-661.

ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt. Dabei geht der G-BA derzeit vorläufig davon aus, dass eine auf Annahmen des zu erzielenden Therapieeffektes basierende Schätzung eine notwendige Fallzahl von ca. 150 Patientinnen und Patienten ergibt, so dass es sich um eine Erprobungsstudie mit geringer bis mittlerer Größe handeln würde. Bei einem angenommenen studienspezifischen Aufwand in Höhe von etwa 7.000 Euro je Teilnehmerin oder Teilnehmer werden die Kosten der Studiendurchführung und -auswertung auf ca. 1,05 Mio. Euro geschätzt.

Eine vor der Auswahlentscheidung regelhaft durch das IQWiG durchgeführte systematische Überprüfung der Evidenzlage im Juni 2018 ergab keine im Hinblick auf die Potenzialbewertung zusätzlichen oder abweichenden Erkenntnisse. Bei dieser Recherche wurden über die bereits in der Potenzialbewertung berücksichtigten Studien hinaus auch keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode liefern zu können.

Der G-BA leitet unter Berücksichtigung der weiteren vorliegenden Potenzialfeststellungen, angesichts des Potenzials dieser Methode und der Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Erprobung die Beratungen zu einer entsprechenden Erprobungs-Richtlinie ein.

2.4 Stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von Hirnmetastasen

Im September 2017 wurde der Antrag auf Erprobung der stereotaktischen Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von operablen Hirnmetastasen positiv beschieden.

Der zu Grunde liegende Erprobungsantrag von März 2015, letztmalig aktualisiert im Juni 2017, bezieht sich auf den Einsatz von Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen, deren Strahlen unter Fixierung des Schädels der Patientinnen und Patienten durch einen stereotaktischen Rahmen das Zielgewebe (den Krankheitsherd) im Kopf zerstören. Die Gammastrahlen schneiden sich im Isozentrum, wodurch eine Konzentration der ionisierenden Strahlung im Zielvolumen erreicht wird; der steile Dosisabfall soll die selektive Zerstörung des Zielgewebes bei minimaler Beeinträchtigung des umliegenden gesunden Hirngewebes ermöglichen. Als Intervention soll die stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen eingesetzt werden.

Für die Bewertung der Methode wurden die Ergebnisse eines RCT (Muacevic 2008⁹) sowie von zwei einarmigen Verlaufsbeobachtungen (Friehs 1998¹⁰ und Yamamoto 2014¹¹) herangezogen. Auf Basis der für die Fragestellung eingereichten Studie von Muacevic 2008 wurde für die stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen als Therapie bei operablen Hirnmetastasen bis 30 mm Durchmesser ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative i. S. v. 2. Kapitel § 14 Absatz 3 VerfO abgeleitet. Der Begriff „operabel“ bezieht sich hierbei nicht auf die individuelle Operabilität einer Metastase oder einer Patientin bzw. eines Patienten, sondern ist vor allem als Abgrenzung einer einzelnen zu multiplen (inoperablen) Hirnmetastasen zu verstehen, die z. B. aufgrund negativer Prognosekriterien nicht für eine Operation oder Radiochirurgie in Frage kommen. Die Studie deutet bei Patientinnen und Patienten mit einer operablen Hirnmetastase auf Vorteile der stereotaktischen Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion gefolgt von einer Ganzhirnbestrahlung bezüglich der Endpunkte Krankenhausverweildauer, milde behandlungsbedingte

9 Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn JC, Steiger HJ, Kreth FW. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol* 2008; 87(3): 299-307.

10 Friehs GM, Legat J, Zheng Z, Pendl G, Noren GC. Outcomes in patients treated with gamma knife radiosurgery for brain metastases from malignant melanoma. *Neurosurg Focus* 1998; 4(6): e1.

11 Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 2014; 15(4): 387-395.

unerwünschte Ereignisse sowie behandlungsbedingter Aufwand hin. Die außerdem eingereichten Studien Friehs 1998 und Yamamoto 2014 liefern hingegen aufgrund ihres Designs keine zusätzlichen Erkenntnisse, die über die in diesem Fall für die Feststellung des Potenzials als maßgeblich herangezogene Studie von Muacevic 2008 hinausgehen.

Die vorgelegten Antragsunterlagen sind vereinbar mit der Annahme, dass der Nutzen der antragsgegenständlichen Methode bislang nicht hinreichend belegt ist.

Ergänzend zum Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative konnte festgestellt werden, dass auf Basis der mit dem Antrag eingereichten Unterlagen eine Erprobungsstudie konzipiert werden kann, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung (gemäß § 135 Absatz 1 oder § 137c Absatz 1 SGB V) ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt. Dabei geht der G-BA derzeit vorläufig davon aus, dass eine auf Annahmen des zu erzielenden Therapieeffektes basierende Schätzung eine notwendige Fallzahl von ca. 1.250 Patientinnen und Patienten ergibt, so dass es sich um eine große Erprobungsstudie handeln würde. Bei einem angenommenen studienspezifischen Aufwand in Höhe von etwa 4.000 Euro je Teilnehmerin oder Teilnehmer werden die Kosten der Studiendurchführung und -auswertung auf ca. 5 Mio. Euro geschätzt.

Eine vor der Auswahlentscheidung regelhaft durch das IQWiG durchgeführte systematische Überprüfung der Evidenzlage im Juni 2018 ergab keine im Hinblick auf die Potenzialbewertung zusätzlichen oder abweichenden Erkenntnisse. Bei dieser Recherche wurden über die bereits in der Potenzialbewertung berücksichtigten Studien hinaus auch keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode liefern zu können.

Der G-BA leitet unter Berücksichtigung der weiteren vorliegenden Potenzialfeststellungen, angesichts des Potenzials dieser Methode und der Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Erprobung die Beratungen zu einer entsprechenden Erprobungs-Richtlinie ein.

2.5 Stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen eines Hypophysenadenoms

Im September 2017 wurde der Antrag auf Erprobung der stereotaktischen Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von interventionsbedürftigen Rezidiven eines Hypophysenadenoms nach erfolgter Resektion positiv beschieden.

Der zu Grunde liegende Erprobungsantrag von März 2015, letztmalig aktualisiert im Juni 2017, bezieht sich auf den Einsatz von Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen, deren Strahlen unter Fixierung des Schädels durch einen stereotaktischen Rahmen das Zielgewebe (den Krankheitsherd) im Kopf zerstören. Die Gammastrahlen schneiden sich im Isozentrum, wodurch eine Konzentration der ionisierenden Strahlung im Zielvolumen erreicht wird; der steile Dosisabfall soll die selektive Zerstörung des Zielgewebes bei minimaler Beeinträchtigung des umliegenden gesunden Hirngewebes ermöglichen. Als Intervention soll die stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen eingesetzt werden.

Für die Bewertung der Methode wurden die Ergebnisse eines RCT (Bodaghabadi 2014¹²) sowie einer einarmigen Verlaufsbeobachtung (Castinetti 2007¹³) herangezogen. Auf Basis der Studie von Bodaghabadi 2014 wurde für die Behandlung eines Rezidivs eines Hypophysenadenoms mit stereotaktischer Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen insofern das Potenzial einer Behandlungsalternative zur Re-Operation abgeleitet, da mit ihrer Anwendung die Erwartung verbunden ist, dass andere

12 Bodaghabadi M, Riazi H, Aran S, Bitaraf MA, Alikhani M, Alahverdi M et al. Repeated transsphenoidal surgery or gamma knife radiosurgery in recurrent Cushing disease after transsphenoidal surgery. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg 2014; 75(2): 91-97.

13 Castinetti F, Nagai M, Dufour H, Kuhn JM, Morange I, Jaquet P et al. Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease. Eur J Endocrinol 2007; 156(1): 91-98.

aufwändigere und für Patientinnen oder Patienten invasivere Methoden ersetzt werden können, ohne dass eine signifikante Unterlegenheit in den Behandlungsergebnissen zu erwarten ist. Das Potenzial beruht insbesondere auf den vorhandenen Erkenntnissen zum Endpunkt „rezidivfreies Überleben“. Die Studie von Castinetti 2007 war mangels Daten zu einer angemessenen Vergleichsintervention nicht geeignet, patientenrelevante Vor- oder Nachteile der gegenständlichen Methode im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden feststellen zu können.

Die vorgelegten Antragsunterlagen sind vereinbar mit der Annahme, dass der Nutzen der antragsgegenständlichen Methode bislang nicht hinreichend belegt ist.

Ergänzend zum Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative konnte festgestellt werden, dass auf Basis der mit dem Antrag eingereichten Unterlagen eine Erprobungsstudie konzipiert werden kann, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung (gemäß § 135 Absatz 1 oder § 137c Absatz 1 SGB V) ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt. Dabei geht der G-BA derzeit vorläufig davon aus, dass eine Schätzung eine notwendige Fallzahl von mindestens 150 Patientinnen und Patienten ergibt, so dass es sich um eine mittelgroße bis große Erprobungsstudie handeln würde. Bei einem angenommenen studienspezifischen Aufwand in Höhe von etwa 4.000 bis 7.000 Euro je Teilnehmerin oder Teilnehmer werden die Kosten der Studiendurchführung und -auswertung auf ca. mindestens 1,1 Mio. bis 2 Mio. Euro geschätzt.

Die systematische Überprüfung der Evidenzlage durch das IQWiG ergab keine im Hinblick auf die Potenzialbewertung zusätzlichen oder abweichenden Erkenntnisse. Bei dieser Recherche wurden über die bereits in der Potenzialbewertung berücksichtigten Studien hinaus auch keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode liefern zu können.

Der G-BA leitet unter Berücksichtigung der weiteren vorliegenden Potenzialfeststellungen, angesichts des Potenzials dieser Methode und der Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Erprobung die Beratungen zu einer entsprechenden Erprobungs-Richtlinie ein.

2.6 Stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von zerebralen arteriovenösen Malformationen

Im September 2017 wurde der Antrag auf Erprobung der stereotaktischen Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von unvorbehandelten zerebralen arteriovenösen Malformationen (zAVM) mit einem Nidus-Durchmesser bis 30 mm, für die eine Behandlung mittels Embolisation bzw. Mikrochirurgie nicht infrage kommt, positiv beschieden.

Der zu Grunde liegende Erprobungsantrag von März 2015, letztmalig aktualisiert im Juni 2017, bezieht sich auf den Einsatz von Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen, deren Strahlen unter Fixierung des Schädels durch einen stereotaktischen Rahmen das Zielgewebe (den Krankheitsherd) im Kopf zerstören. Die Gammastrahlen schneiden sich im Isozentrum, wodurch eine Konzentration der ionisierenden Strahlung im Zielvolumen erreicht wird; der steile Dosisabfall soll die selektive Zerstörung des Zielgewebes bei minimaler Beeinträchtigung des umliegenden gesunden Hirngewebes ermöglichen. Als Intervention soll die stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen eingesetzt werden.

Für die Bewertung der Methode wurden die Ergebnisse eines RCT [Mohr 2014¹⁴ (ARUBA-Studie)] sowie einer retrospektiven Kohortenstudie (Ding 2016¹⁵) herangezogen. Auf Basis des indirekten Vergleiches zwischen der Studie von Ding 2016 und der Kontrollgruppe der ARUBA-Studie wurde die potenzialbegründende Annahme abgeleitet, dass ein langfristiger Vorteil der Behandlung von zAVM mit stereotaktischer Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen im Vergleich zur symptomatischen, medikamentösen Therapie hinsichtlich der Entwicklung symptomatischer zAVM-bedingter Hämorrhagien oder anderer patientenrelevanter Endpunkte bestehen könnte. Die Studien sind für die Behandlung der o. g. Patientenpopulation mit stereotaktischer Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen begründend für ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.

Die vorgelegten Antragsunterlagen sind vereinbar mit der Annahme, dass der Nutzen der antragsgegenständlichen Methode bislang nicht hinreichend belegt ist.

Ergänzend zum Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative konnte festgestellt werden, dass auf Basis der mit dem Antrag eingereichten Unterlagen eine Erprobungsstudie konzipiert werden kann, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung (gemäß § 135 Absatz 1 oder § 137c Absatz 1 SGB V) ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt. Dabei geht der G-BA derzeit vorläufig davon aus, dass eine Schätzung eine notwendige Fallzahl von ca. 150 bis 540 Patientinnen und Patienten ergibt, so dass es sich um eine mittelgroße bis große Erprobungsstudie handeln würde. Bei einem angenommenen studienspezifischen Aufwand in Höhe von etwa 4.000 bis 7.000 Euro je Teilnehmerin oder Teilnehmer werden die Kosten der Studiendurchführung und –auswertung auf ca. 1,1 bis 2,2 Mio. Euro geschätzt.

Die systematische Überprüfung der Evidenzlage durch das IQWiG ergab keine im Hinblick auf die Potenzialbewertung zusätzlichen oder abweichenden Erkenntnisse. Bei dieser Recherche wurden über die bereits in der Potenzialbewertung berücksichtigten Studien hinaus auch keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode liefern zu können.

Der G-BA leitet unter Berücksichtigung der weiteren vorliegenden Potenzialfeststellungen, angesichts des Potenzials dieser Methode und der Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Erprobung die Beratungen zu einer entsprechenden Erprobungs-Richtlinie ein.

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.

14 Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet* 2014; 383(9917): 614-621.

15 Ding D, Starke RM, Kano H, Mathieu D, Huang P, Kondziolka D et al. Radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations in a randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA)-eligible patients: a multicenter study. *Stroke* 2016; 47(2): 342-349.

4. **Verfahrensablauf**

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
01.08.2018	AG 137e/h	Abschluss der AG-Beratungen
09.08.2018	UA MB	Abschluss der vorbereitenden Beratungen zur Auswahlentscheidung von im Jahr 2018 aufzunehmenden Beratungen zu Erprobungs-Richtlinien
16.08.2018	Plenum	Abschließende Beratungen und Auswahlentscheidung

5. **Fazit**

Für die positiv beschiedenen Antragsgegenstände gemäß § 137e Absatz 7 SGB V

- Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie
- PEMF bei Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen
- Stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von interventionsbedürftigen Akustikusneurinomen in der Primärbehandlung, die den Hirnstamm nicht erreicht haben (Stadium maximal T3a gemäß Hannover-Klassifikation)
- Stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von operablen Hirnmetastasen
- Stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von interventionsbedürftigen Rezidiven eines Hypophysenadenoms nach erfolgter Resektion

und

- Stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von unvorbehandelten zAVM mit einem Nidus-Durchmesser bis 30 mm, für die eine Behandlung mittels Embolisation bzw. Mikrochirurgie nicht infrage kommt,

werden für das Haushaltsjahr 2019 Beratungsverfahren zu entsprechenden Erprobungs-Richtlinien aufgenommen.

Der Unterausschuss Methodenbewertung wird mit der Durchführung der Beratungsverfahren zu den entsprechenden Erprobungs-Richtlinien beauftragt.

Berlin, den 16. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken