

Abschlussbericht



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Änderungen der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:

Protonentherapie bei

- Prostatakarzinomen
- Ösophaguskarzinomen
- fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen

Änderungen der Maßnahmen zur Qualitätssicherung:

Protonentherapie bei

- Prostatakarzinomen
- Ösophaguskarzinomen

13. Dezember 2018

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------------|---|-----------|
| A | Tragende Gründe und Beschlüsse | 1 |
| A-1 | Protonentherapie beim Prostatakarzinom | 1 |
| A-1.1 | Tragende Gründe | 1 |
| A-1.1.1 | Rechtsgrundlage | 1 |
| A-1.1.2 | Eckpunkte der Entscheidung | 1 |
| A-1.1.3 | Bürokratiekostenermittlung | 2 |
| A-1.1.4 | Verfahrensablauf | 3 |
| A-1.1.5 | Fazit | 3 |
| A-1.2 | Beschlüsse | 4 |
| A-1.2.1 | Beschluss zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung | 4 |
| A-1.2.2 | Beschluss zur Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung | 5 |
| A-2 | Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom | 6 |
| A-2.1 | Tragende Gründe | 6 |
| A-2.1.1 | Rechtsgrundlage | 6 |
| A-2.1.2 | Eckpunkte der Entscheidung | 6 |
| A-2.1.3 | Bürokratiekostenermittlung | 8 |
| A-2.1.4 | Verfahrensablauf | 8 |
| A-2.1.5 | Fazit | 9 |
| A-2.2 | Beschlüsse | 10 |
| A-2.2.1 | Beschluss zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung | 10 |
| A-2.2.2 | Beschluss zur Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung | 11 |
| A-3 | Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen | 12 |
| A-3.1 | Tragende Gründe | 12 |
| A-3.1.1 | Rechtsgrundlage | 12 |
| A-3.1.2 | Eckpunkte der Entscheidung | 12 |
| A-3.1.3 | Bürokratiekostenermittlung | 14 |
| A-3.1.4 | Verfahrensablauf | 14 |
| A-3.1.5 | Fazit | 15 |
| A-3.2 | Beschluss | 16 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| A-4 | Anhang..... | 17 |
| | A-4.1 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V..... | 17 |
| B | Stellungnahmen der Fachberatung Medizin des G-BA | 18 |
| B-1 | Protonentherapie beim Prostatakarzinom..... | 18 |
| | B-1.1 Sachverhalt | 18 |
| | B-1.2 Prüfung der Studienlage | 18 |
| | B-1.3 Tabelle 1: systematische Reviews / evidenzbasierte Leitlinien / HTAs..... | 20 |
| | B-1.4 Tabelle 2: Klinische Studien (Volltextpublikationen) | 21 |
| | B-1.5 Tabelle 3: Registereinträge der laufenden und geplanten RCTs zur Protonentherapie beim Prostatakarzinom (Stand: 16.11.2017) | 25 |
| | B-1.6 Suchstrategie..... | 29 |
| | B-1.7 Literatur | 32 |
| B-2 | Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom..... | 33 |
| | B-2.1 Sachverhalt | 33 |
| | B-2.2 Prüfung der Studienlage | 33 |
| | B-2.3 Ergebnisse | 34 |
| | B-2.3.1 Übersicht der Fundstellen | 34 |
| | B-2.3.2 Systematische Reviews, HTAs, evidenzbasierte Leitlinien | 34 |
| | B-2.3.3 Primärstudien..... | 34 |
| | B-2.3.4 Ergebnisse aus Recherche in Studienregistern..... | 35 |
| | B-2.4 Referenzen..... | 38 |
| | B-2.5 Anhang..... | 39 |
| | B-2.5.1 Recherchestrategie..... | 39 |
| B-3 | Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren..... | 43 |
| | B-3.1 Sachverhalt | 43 |
| | B-3.2 Prüfung der Studienlage | 43 |
| | B-3.3 Tabelle 6: systematische Reviews / systematische Leitlinien / HTAs | 45 |
| | B-3.4 Tabelle 7: Registereinträge von laufenden und geplanten RCTs zur Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen, Stand: 27.11.2017 | 46 |
| | B-3.5 Suchstrategie..... | 49 |
| | B-3.6 Literatur | 53 |
| C | Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA | 54 |
| C-1 | Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen..... | 54 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| C-1.1 | Protonentherapie beim Prostatakarzinom | 54 |
| C-1.2 | Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom | 54 |
| C-1.3 | Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen..... | 54 |
| C-2 | Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens | 55 |
| C-3 | Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer | 55 |
| C-4 | Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen | 56 |
| C-4.1 | Protonentherapie beim Prostatakarzinom | 56 |
| C-4.2 | Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom | 58 |
| C-4.3 | Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen..... | 60 |
| C-5 | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens | 62 |
| C-5.1 | Protonentherapie beim Prostatakarzinom | 62 |
| C-5.1.1 | Beschlussentwurf zur Änderung der KHMe-RL | 62 |
| C-5.1.2 | Beschlussentwurf über Maßnahmen zur Qualitätssicherung | 63 |
| C-5.1.3 | Tragende Gründe..... | 64 |
| C-5.2 | Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom | 69 |
| C-5.2.1 | Beschlussentwurf zur Änderung der KHMe-RL | 69 |
| C-5.2.2 | Beschlussentwurf über Maßnahmen zur Qualitätssicherung | 70 |
| C-5.2.3 | Tragende Gründe..... | 71 |
| C-5.3 | Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen..... | 76 |
| C-5.3.1 | Beschlussentwurf zur Änderung der KHMe-RL | 76 |
| C-5.3.2 | Tragende Gründe..... | 77 |
| C-6 | Schriftliche Stellungnahmen | 82 |
| C-7 | Würdigung der Stellungnahmen | 82 |
| C-8 | Anhang: Stellungnahmen | 83 |
| C-8.1 | Schriftliche Stellungnahmen | 83 |
| C-8.1.1 | Schriftliche Stellungnahme der Strahlenschutzkommission (SSK) | 83 |
| C-8.1.2 | Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)..... | 84 |

A Tragende Gründe und Beschlüsse

A-1 Protonentherapie beim Prostatakarzinom

A-1.1 Tragende Gründe

A-1.1.1 Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Absatz 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.

Der G-BA kann nach 2. Kapitel § 14 Absatz 1 seiner Verfahrensordnung (VerfO) bei Methoden, bei denen der Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, Beschlüsse mit der Maßgabe treffen, dass bei Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137c SGB V eine Aussetzung der Beschlussfassung mit der Maßgabe erfolgt, dass innerhalb einer vom Plenum hierfür zu setzenden Frist der Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien geführt werden kann.

Soweit eine Aussetzung nach 2. Kapitel § 14 Absatz 1 Spiegelstrich 2 VerfO erfolgt, soll nach dessen Satz 2 die Beschlussfassung mit Anforderungen an die Strukturqualität, Prozessqualität und/oder an die Ergebnisqualität der Leistungserbringung gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation verbunden werden.

A-1.1.2 Eckpunkte der Entscheidung

A-1.1.2.1 Hintergrund

Auf der Grundlage eines Antrags zur Überprüfung der Protonentherapie beim Prostatakarzinom gemäß § 137c SGB V aus dem Jahr 2001 hatte der G-BA das Bewertungsverfahren zur Protonentherapie beim Prostatakarzinom mit Beschluss vom 19. Juni 2008 ausgesetzt; die Gültigkeit des Aussetzungsbeschlusses wurde bis zum 31. Dezember 2018 befristet.

Der vorgenannte Aussetzungsbeschluss wurde mit einem Beschluss über Maßnahmen zur Sicherung der Struktur- und der Prozessqualität der Leistungserbringung gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation verbunden und ebenfalls bis zum 31. Dezember 2018 befristet. Mit Beschluss vom 20. Juli 2017 wurden Änderungen an den Maßnahmen zur Qualitätssicherung beschlossen.

A-1.1.2.2 Studienlage bei Beschlussfassung im Jahr 2008

Der Aussetzungsbeschluss wurde mit der Aufforderung verbunden, dass die Leistungserbringer innerhalb von 12 Monaten ein wissenschaftlich valides Konzept für eine umsetzbare prospektive kontrollierte, möglichst randomisierte Studie für alle im Rahmen der Aussetzung in Frage kommenden Patientengruppen dem G-BA vorlegen.

A-1.1.2.3 Entwicklung der Studienlage seit Beschlussfassung 2008 und aktuelle Studienlage

Entsprechend der Bestimmungen in der Verfahrensordnung (2. Kapitel § 14 Absatz 5) wurden regelmäßige Update-Recherchen durchgeführt und es wurde geprüft, ob die Voraussetzungen

für eine weitere Aussetzung noch vorliegen oder ob die Beratungen vor dem Ende der Aussetzungsfrist wieder aufgenommen werden sollten. Im Ergebnis waren die Voraussetzungen für eine Wiederaufnahme der Beratungen bisher nicht erfüllt.

Allerdings ist die seinerzeit erhoffte Studie (vgl. Abschnitt 2.2) in der Folge des Beschlusses nicht zustande gekommen. In den Update-Recherchen wurden jedoch international zwischenzeitlich zur Nutzenbewertung voraussichtlich geeignete, randomisierte Studien identifiziert.

Einige Studien konnten abgeschlossen werden (s. Abschnitt 2.3.1), andere wurden neu begonnen und laufen gegenwärtig noch (s. Abschnitt 2.3.2). Die Bewertung der gegenwärtigen Studienlage beruht auf der zuletzt am 11. Dezember 2017 durch die Fachberatung Medizin durchgeführten 5. Update-Recherche (s. Abschlussbericht).

A-1.1.2.3.1 Identifizierte abgeschlossene Studien

Zur laufenden Studie „Study of Hypo-fractionated Proton Radiation for Low Risk Prostate Cancer“ (Vergleich von hypofraktionierter vs. standardfraktionierter Protonentherapie [NCT01230866]) wurde eine Interimanalyse publiziert (Vargas et al. 2016). Die Ergebnisse der abgeschlossenen Studie „Ion Prostate Irradiation (IPI)“ (Vergleich von Protonentherapie vs. Carbon-Ionen-Therapie [NCT01641185]) wurden ebenfalls publiziert (Habl et al. 2016).

A-1.1.2.3.2 Identifizierte laufende Studien

Für die Studie „Proton Therapy vs. IMRT for Low or Intermediate Risk Prostate Cancer“ [NCT01617161] ist ein Abschluss Ende 2018 angegeben. Aufgrund der aktuell noch laufenden Rekrutierung und der vorgesehenen Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren für den primären Endpunkt können Ergebnisse voraussichtlich jedoch erst 2021 erwartet werden. Zudem wurde im Rahmen der Studienregisterrecherche im Jahr 2017 wurde eine neue laufende zweiarmige randomisierte kontrollierte Studie des National Cancer Center, Korea mit dem Titel „Prostate Cancer - Localized Adenocarcinoma Proton Therapy“ (Vergleich von unterschiedlichen Fraktionierungen [NCT03285815]) identifiziert.

A-1.1.2.4 Bewertung der aktuellen Studienlage

Vorliegende Publikationen von Interimanalysen und einer abgeschlossenen Studie sind zur Nutzenbewertung nicht ausreichend, insbesondere da die Vergleichsinterventionen nicht dem aktuellen Therapiestandard in der Strahlentherapie entsprechen (Vergleich zwischen verschiedenen Formen der Protonentherapie [NCT01230866] oder Vergleich zur Schwerionentherapie [NCT01641185]).

Dies gilt auch für die neu begonnene Studie [NCT03285815], die lediglich zwei verschiedene Fraktionierungen vergleicht. Für eine Nutzenbewertung geeignet erscheint jedoch die noch laufende randomisierte Studie „Proton Therapy vs. IMRT for Low or Intermediate Risk Prostate Cancer“ (NCT01617161). Von dieser kann erwartet werden, dass diese im Jahr 2018 abgeschlossen wird und dass Ergebnisse für die Nutzenbewertung herangezogen werden können. Aufgrund der vorgesehenen Beobachtungszeit werden die Ergebnisse voraussichtlich im Jahr 2021 zur Verfügung stehen.

A-1.1.2.5 Würdigung der Stellungnahmen

Das Stellungnahmeverfahren ist im Kapitel C des Abschlussberichts abgebildet.

Da keine Einwände oder Änderungswünsche in den Stellungnahmen vorgetragen wurden, ergibt sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im Beschlussentwurf.

A-1.1.3 Bürokratiekostenermittlung

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

A-1.1.4 Verfahrensablauf

| Datum | Gremium | Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt |
|------------|---------------------|--|
| 19.06.2008 | Plenum | Beschluss über Änderung der KHMe-RL: Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Protonentherapie beim Prostatakarzinom |
| 01.01.2009 | | Inkrafttreten des o. g. Beschlusses |
| 03.11.2011 | UA MB | Sachstandsbericht |
| 25.04.2013 | UA MB | Sachstandsbericht |
| 29.01.2015 | UA MB | Sachstandsbericht |
| 26.01.2016 | UA MB | Sachstandsbericht |
| 16.01.2018 | UA MB | Sachstandsbericht |
| 23.04.2018 | AG Protonentherapie | Erstellung der Beschlussdokumente zur Verlängerung der Aussetzung und der Gültigkeit der QS-Maßnahmen |
| 30.05.2018 | UA MB | Einleitung des Stellungnahmeverfahrens |
| 15.06.2018 | | Stellungnahme von [Stellungnehmer/-in] |
| 28.06.2018 | | Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme |
| 06.08.2018 | AG Protonentherapie | Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen |
| 23.08.2018 | UA MB | abschließende Beratung im UA MB |
| 20.09.2018 | Plenum | Beschlussfassung |
| 12.12.2018 | | Veröffentlichung im Bundesanzeiger |
| 13.12.2018 | | Inkrafttreten |

A-1.1.5 Fazit

Die Aussetzung des Bewertungsverfahrens und die Maßnahmen zur Qualitätssicherung bzgl. der Protonentherapie beim Prostatakarzinom werden bis zum 31. Dezember 2021 verlängert.

A-1.2 Beschlüsse

A-1.2.1 Beschluss zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung

Veröffentlicht im BAnz am 12. Dezember 2018, AT B4

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Protonentherapie beim Prostatakarzinom

Vom 20. September 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. September 2018 beschlossen, die Anlage II der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. S. 4466), zuletzt geändert am 17. Mai 2018 (BAnz AT 29.08.2018 B4), wie folgt zu ändern:

- I. Im Abschnitt A (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) wird in Nummer 2.1 die Datumsangabe „31.12.2018“ durch die Datumsangabe „31. Dezember 2021“ ersetzt.
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 20. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-1.2.2 Beschluss zur Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Veröffentlicht im BAnz am 12. Dezember 2018, AT B3

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des Prostatakarzinoms

Vom 20. September 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. September 2018 beschlossen, den Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des Prostatakarzinoms in der Fassung vom 19. Juni 2008 (BAnz. S. 3571), zuletzt geändert am 20. Juli 2017 (BAnz AT 18.10.2017 B5), wie folgt zu ändern:

- I. Im § 6 (Gültigkeitsdauer) wird die Datumsangabe „31. Dezember 2018“ durch die Datumsangabe „31. Dezember 2021“ ersetzt.
- II. Die Änderung der Regelung tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 20. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-2 Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom

A-2.1 Tragende Gründe

A-2.1.1 Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Absatz 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.

Der G-BA kann nach 2. Kapitel § 14 Absatz 1 seiner Verfahrensordnung (VerfO) bei Methoden, bei denen der Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, Beschlüsse mit der Maßgabe treffen, dass bei Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137c SGB V eine Aussetzung der Beschlussfassung mit der Maßgabe erfolgt, dass innerhalb einer vom Plenum hierfür zu setzenden Frist der Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien geführt werden kann.

Soweit eine Aussetzung nach 2. Kapitel § 14 Absatz 1 Spiegelstrich 2 VerfO erfolgt, soll nach dessen Satz 2 die Beschlussfassung mit Anforderungen an die Strukturqualität, Prozessqualität und/oder an die Ergebnisqualität der Leistungserbringung gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation verbunden werden.

A-2.1.2 Eckpunkte der Entscheidung

A-2.1.2.1 Hintergrund

Auf der Grundlage eines Antrags zur Überprüfung der Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom gemäß § 137c Absatz 1 SGB V aus dem Jahr 2001 hatte der G-BA das Bewertungsverfahren zur Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom mit Beschluss vom 15. Dezember 2011 ausgesetzt; die Gültigkeit des Aussetzungsbeschlusses wurde bis zum 31. Dezember 2018 befristet.

Der vorgenannte Aussetzungsbeschluss wurde mit einem Beschluss über Maßnahmen zur Sicherung der Struktur- und der Prozessqualität der Leistungserbringung gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation verbunden und ebenfalls bis zum 31. Dezember 2018 befristet. Mit Beschluss vom 20. Juli 2017 wurden Änderungen an den Maßnahmen zur Qualitätssicherung beschlossen.

A-2.1.2.2 Studienlage bei Beschlussfassung im Jahr 2011

Im Abschlussbericht zum Beschluss vom 15. Dezember 2011 wird ausgeführt:

„Basierend auf Mitteilungen von Mitgliedern der die Protonentherapie beratenden Arbeitsgruppe, konnten Hinweise auf laufende bzw. geplante Studien zur Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom gewonnen werden. So ist am Westdeutschen Protonentherapiezentrum (WPE) in Essen eine Studie geplant, in der Patienten mit Ösophaguskarzinom mit Protonentherapie behandelt werden sollen. Das vorläufige Studienprotokoll liegt dem G-BA vor¹: Es handelt sich um eine randomisierte Phase II Studie, in der die definitive Protonen-Strahlentherapie mit der Photonen-Strahlentherapie bei simultaner Chemotherapie verglichen wird. Die Dosierung im Zielvolumen ist in beiden Armen

¹ Definitive proton vs photon radiotherapy in combination with standard chemotherapy for locally advanced esophageal cancer – a randomized Phase II study – (WPE 11-14/1 V1.0 vom 25.05.2011; Principal investigator: Prof. Dr. Martin Stuschke)

gleich. Primärer Endpunkt ist die vergleichende Charakterisierung der Nebenwirkungen der Therapiealternativen in Bezug auf Lebensqualität, Herz-, Lungen-, und Hämatotoxizität und schweren Nebenwirkungen an allen Organen. Patienten mit einem histologisch gesicherten, lokal fortgeschrittenen Karzinom im thorakalen Ösophagus, die nicht für eine Operation in Frage kommen, können in die Studie aufgenommen werden. Insgesamt werden 74 (2 x 37) Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Vorgesehener Rekrutierungszeitraum ist Mitte 2012 bis Mitte 2015. Das M. D. Anderson Cancer Center der Universität Texas in Houston führt gegenwärtig eine Studie "Simultaneous Integrated Boost (SIB) in Esophageal Cancer"² durch, in der Patienten mit einer kombinierten Radiochemotherapie behandelt werden. Die Studie wurde im April 2010 begonnen und soll im April 2013 abgeschlossen werden. Es ist die Rekrutierung von 21 Patienten geplant. Nach einer persönlichen Mitteilung kommt im Rahmen der Radiotherapie dabei auch die Protonentherapie zum Einsatz, zukünftig vermutlich auch als intensitätsmodulierte Therapie (IMPT) und mit Hilfe eines "Gating"-Verfahrens. Ebenfalls am M. D. Anderson Cancer Center wird gegenwärtig eine Studie ("Oxaliplatin-Based Chemotherapy and Chemoradiotherapy or Chemoradiotherapy in Esophageal or Gastroesophageal Carcinoma")³ bei Patienten mit Ösophaguskarzinom durchgeführt, bei der eine Teilgruppe der Patienten mit Protonentherapie behandelt wird. Die Studie wurde bereits im April 2005 begonnen und soll im April 2012 abgeschlossen werden. Nach persönlicher Auskunft der Studienleitung sind hier jedoch keine Ergebnisse zu erwarten, die dezidiert eine Bewertung der Protonentherapie erlauben würden. In einer publizierten Studie zur Bestrahlungsplanung⁴ wird die Durchführung weiterer Studien angekündigt. In einer persönlichen Mitteilung wird zusätzlich darauf verwiesen, dass eine randomisierte Studie zum Vergleich von Protonen- und Photonentherapie bei Ösophaguskarzinom am M. D. Anderson Cancer Center gegenwärtig geplant sei.“

A-2.1.2.3 Entwicklung der Studienlage seit Beschlussfassung 2011 und aktuelle Studienlage

Entsprechend der Bestimmungen in der Verfahrensordnung (2. Kapitel § 14 Absatz 5) wurden regelmäßige Update-Recherchen durchgeführt und es wurde geprüft, ob die Voraussetzungen für eine weitere Aussetzung noch vorliegen oder ob die Beratungen vor dem Ende der Aussetzungsfrist wieder aufgenommen werden sollten. Im Ergebnis waren die Voraussetzungen für eine Wiederaufnahme der Beratungen bisher nicht erfüllt.

In der Folge des Beschlusses ist zwar eine Studie in Deutschland bisher nicht zustande gekommen (vgl. Abschnitt 2.2), es wurde jedoch international zwischenzeitlich eine zur Nutzenbewertung voraussichtlich geeignete, randomisierte Studie identifiziert (vgl. Abschnitt 2.3.2).

Die Bewertung der gegenwärtigen Studienlage beruht auf der zuletzt am 8. Januar 2018 durch die Fachberatung Medizin durchgeführten Update-Recherche (s. Abschlussbericht).

A-2.1.2.3.1 Identifizierte abgeschlossene Studien

Es wurden keine Ergebnis-Publikationen von zur Nutzenbewertung geeigneten Studien identifiziert.

A-2.1.2.3.2 Identifizierte laufende Studien

Die im Rahmen der Update-Recherchen identifizierte Studie „Phase IIB Randomized Trial of Proton Beam Therapy Versus Intensity-Modulated Radiation Therapy for the Treatment of Esophageal Cancer“ (NCT01512589) läuft gegenwärtig. In dieser sollen als primäre Endpunkte das progressionsfreie Überleben nach sechs Wochen und die Gesamtzahl der

² <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01102088>

³ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00525915>

⁴ Welsh J, Gomez D, Palmer MB, Riley BA, Mayankkumar AV, Komaki R, Dong L, Zhu XR, Likhacheva A, Liao Z, Hofstetter WL, Ajani JA, Cox JD. Intensity-Modulated Proton Therapy Further Reduces Normal Tissue Exposure During Definitive Therapy for Locally Advanced Distal Esophageal Tumors: A Dosimetric Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Apr 4. [Epub ahead of print]

Toxizitäten nach 12 Monaten geprüft werden. Der Registereintrag in Bezug auf das erwartete Studienende wurde während der Durchführung der Studie korrigiert. Ergebnisse werden laut aktuellem Registereintrag im April 2019 erwartet.

A-2.1.2.4 Bewertung der aktuellen Studienlage

Die genannte randomisierte Studie NCT01512589 lässt erwarten, dass deren Ergebnisse für eine abschließende Nutzenbewertung maßgeblich herangezogen werden können. Aufgrund von eingetretenen Verzögerungen und Verschiebungen des erwarteten Studienabschlusses ist zu erwarten, dass Ergebnisse im Jahr 2021 genutzt werden können. Liegen Ergebnisse bereits früher vor, ist eine Wiederaufnahme der Beratungen möglich.

A-2.1.2.5 Würdigung der Stellungnahmen

Das Stellungnahmeverfahren ist im Kapitel C des Abschlussberichts abgebildet.

Da keine Einwände oder Änderungswünsche in den Stellungnahmen vorgetragen wurden, ergibt sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im Beschlussentwurf.

A-2.1.3 Bürokratiekostenermittlung

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

A-2.1.4 Verfahrensablauf

| Datum | Gremium | Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt |
|------------|---------------------|---|
| 01.12.2011 | Plenum | Beschluss über Änderung der KHMe-RL (Aussetzung des Bewertungsverfahrens bis 31.12.2018) und Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung (QS-Maßnahmen) |
| 09.11.2012 | | Inkrafttreten des o. g. Beschlusses |
| 27.03.2014 | UA MB | Sachstandsbericht |
| 30.07.2015 | UA MB | Sachstandsbericht |
| 27.10.2016 | UA MB | Sachstandsbericht |
| 22.02.2018 | UA MB | Sachstandsbericht |
| 23.04.2018 | AG Protonentherapie | Erstellung der Beschlussdokumente zur Verlängerung der Aussetzung und der Gültigkeit der QS-Maßnahmen |
| 30.05.2018 | UA MB | Einleitung des Stellungnahmeverfahrens |
| 15.06.2018 | | Stellungnahme von der Strahlenschutzkommission |
| 27.06.2018 | | Stellungnahme von der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie |
| 28.06.2018 | | Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme |
| 06.08.2018 | AG Protonentherapie | Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen |
| 23.08.2018 | UA MB | abschließende Beratung im UA MB |

| Datum | Gremium | Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt |
|------------|---------|---------------------------------------|
| 20.09.2018 | Plenum | Beschlussfassung |
| 13.12.2018 | | Veröffentlichung im Bundesanzeiger |
| 14.12.2018 | | Inkrafttreten |

A-2.1.5 Fazit

Die Aussetzung des Bewertungsverfahrens und die Maßnahmen zur Qualitätssicherung bzgl. der Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom werden bis zum 31. Dezember 2021 verlängert.

A-2.2 Beschlüsse

A-2.2.1 Beschluss zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung

Veröffentlicht im BAnz am 13. Dezember 2018, AT B4

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom

Vom 20. September 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. September 2018 beschlossen, die Anlage II der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. S. 4466), zuletzt geändert am 17. Mai 2018 (BAnz AT 29.08.2018 B4), wie folgt zu ändern:

- I. Im Abschnitt A (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) wird in Nummer 2.4 die Datumsangabe „31. Dezember 2018“ durch die Datumsangabe „31. Dezember 2021“ ersetzt.
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 20. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-2.2.2 Beschluss zur Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Veröffentlicht im BAnz am 13. Dezember 2018, AT B3

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom

Vom 20. September 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. September 2018 beschlossen, den Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom in der Fassung vom 15. Dezember 2011 (BAnz AT 08.11.2012 B3), zuletzt geändert am 20. Juli 2017 (BAnz AT 18.10.2017 B4), wie folgt zu ändern:

- I. Im § 6 (Gültigkeitsdauer) wird die Datumsangabe „31. Dezember 2018“ durch die Datumsangabe „31. Dezember 2021“ ersetzt.
- II. Die Änderung der Regelung tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 20. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-3 Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen

A-3.1 Tragende Gründe

A-3.1.1 Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Absatz 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.

Der G-BA kann nach 2. Kapitel § 14 Absatz 1 seiner Verfahrensordnung (VerfO) bei Methoden, bei denen der Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, Beschlüsse mit der Maßgabe treffen, dass bei Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137c SGB V eine Aussetzung der Beschlussfassung mit der Maßgabe erfolgt, dass innerhalb einer vom Plenum hierfür zu setzenden Frist der Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien geführt werden kann.

A-3.1.2 Eckpunkte der Entscheidung

A-3.1.2.1 Hintergrund

Auf der Grundlage eines Antrags zur Überprüfung der Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen gemäß § 137c SGB V aus dem Jahr 2001 hatte der G-BA das Bewertungsverfahren zur Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen mit Beschluss vom 19. Juni 2014 ausgesetzt; die Gültigkeit des Aussetzungsbeschlusses wurde bis zum 31. Dezember 2018 befristet.

A-3.1.2.2 Studienlage bei Beschlussfassung im Jahr 2014

In den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 19. Juni 2014 wird ausgeführt:

„Neben einigen laufenden Studien zu niedriggradigen Gliomen liegen dem Gemeinsamen Bundesausschuss hierzu eine Reihe von Studienprotokollentwürfen des Westdeutschen Protonentherapiezentrum in Essen vor, die auch erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren betreffen (WPE 09-11/3 V 1.0, WPE 09-11/2 V1.0, WPE 09-11/1 V1.1). Dabei handelt es sich um geplante, nicht-kontrollierte, prospektive, einarmige Studien, die der Evidenzstufe IV der Verfahrensordnung zuzuordnen sind. Eine bereits laufende, randomisierte Studie ist zur Nutzenbewertung ungeeignet, da die Protonentherapie hier mit einer inadäquaten Vergleichstherapie (Schwerionen-Bestrahlung) verglichen wird, die nicht dem Therapiestandard entspricht.

Darüber hinaus werden in einer laufenden Studie (NCT01854554) des M. D. Anderson Cancer Center in den USA 80 Patienten mit Grad IV-Gliomen randomisiert (Studie der Evidenzstufe I nach 2. Kapitel § 11 Absatz 3 VerfO) entweder mit intensitätsmodulierter Photonentherapie (IMRT) oder mit intensitätsmodulierter Protonentherapie (IMPT) behandelt. Als primäre Zielgröße wird die Kognition (bzw. der Zeitverlauf des Verlustes kognitiver Fähigkeiten, time to cognitive failure) angegeben. Die Studie soll im Mai 2017 abgeschlossen werden. Aus der Bewertung der sektorenübergreifenden Notwendigkeit sowie der sektorspezifischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit ergeben sich keine relevanten, zusätzlichen Erkenntnisse.

Basierend auf dieser Grundlage ist in der Gesamtbewertung davon auszugehen, dass die Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen das Potenzial einer notwendigen Behandlungsalternative entsprechend § 137c Absatz 1 Satz 3 i.

V. m. § 137e Abs. 1 SGB V birgt. Bisherige Studien zeigen teilweise ungünstige Ergebnisse von Dosisescalationen. Demzufolge werden auf Fallserienniveau (Evidenzstufe IV) maximale Gesamtdosen von 60 Gy diskutiert, so dass die weiteren Ergebnisse der laufenden Studien – auch hinsichtlich niedrigerer Dosen oder höherem Evidenzniveau – abzuwarten sind. Diese laufenden Studien – insbesondere auch das RCT (NCT01854554) - sind in der Gesamtabwägung geeignet, eine Aussetzung des Beratungsverfahrens gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 1 VerFO zu begründen.“

A-3.1.2.3 Entwicklung der Studienlage seit Beschlussfassung 2014 und aktuelle Studienlage

Entsprechend der Bestimmungen in der Verfahrensordnung (2. Kapitel § 14 Absatz 5) wurden regelmäßige Update-Recherchen durchgeführt und es wurde geprüft, ob die Voraussetzungen für eine weitere Aussetzung noch vorliegen oder ob die Beratungen vor dem Ende der Aussetzungsfrist wiederaufgenommen werden sollten. Im Ergebnis waren die Voraussetzungen für eine Wiederaufnahme der Beratungen bisher nicht erfüllt.

A-3.1.2.3.1 Identifizierte abgeschlossene Studien

Durch eine Updaterecherche der Fachberatung Medizin des G-BA vom 2. November 2017 wurden keine Ergebnis-Publikationen von zur Nutzenbewertung geeigneten Studien identifiziert.

A-3.1.2.3.2 Identifizierte laufende Studien

In den einschlägigen Studienregistern (Recherche der Fachberatung Medizin des G-BA vom 28. November 2017) ist die bereits im Aussetzungsbeschluss 2014 dargestellte Studie des M.D. Anderson Cancer Center in den USA (NCT01854554) weiterhin zu finden. Die aktuellen Registereinträge zeigen auf, dass Ergebnisse dieser Studie nun im Jahr 2019 zu erwarten sind.

Zudem wurde eine weitere Studie mit einer höheren Fallzahl identifiziert und ebenfalls als relevant für die Nutzenbewertung eingestuft. In dieser vierarmigen randomisierten kontrollierten Studie (RCT) des National Cancer Institute (NCI) und der Radiation Therapy Oncology Group in den USA (NCT02179086) sollen 606 Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, um Aussagen über den Nutzen einer dosisescalierten und intensivitätsmodulierten Photonen-Radiotherapie (Gruppe B) oder einer Protonentherapie (Gruppe C) gegenüber einer konventionellen Radiotherapie mit der Standarddosis (Gruppe A1, A2) zu treffen. Unabhängig von der randomisiert zugeordneten Protonen- oder Photonen-Therapie erhalten alle Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie mit Temozolomid. Die Auswertung dieser Studie soll primär auf den 5-Jahres-Überlebensraten basieren, das progressionsfreie Überleben soll ebenso wie auch aufgetretene Toxizitäten oder Veränderungen der kognitiven Funktion in der Auswertung Berücksichtigung finden. Anhand der aktuellen Studienregistereinträge wird von einem Abschluss der Studie im Jahr 2024 ausgegangen.

Im Rahmen der Studienregisterrecherche im Jahr 2017 wurde außerdem ein neues laufendes RCT des NCI, Radiation Therapy Oncology Group (USA) mit dem Titel “Proton Beam or Intensity-Modulated Radiation Therapy in Preserving Brain Function in Patients With IDH Mutant Grade II or III Glioma” (NCT03180502) identifiziert. Bei dieser Studie handelt es sich um ein zweiarmliges RCT mit 120 geplanten Patienten und Patientinnen mit Gliomen Grad II bzw. III mit bestimmten genetischen Mutationen⁵, die mit einer Kombination aus Bestrahlung (Protonentherapie vs. Photonentherapie [IMRT]) und dem Zytostatikum Temozolomid behandelt werden. Primärer Endpunkt der Studie sind kognitive Veränderungen⁶. Der Abschluss der Studie ist für das Jahr 2027 geplant.

⁵ IDH mutant grade II or III glioma

⁶ change in cognition as measured by the CTB COMP score

Außerdem ist dem G-BA eine Studie aus dem Westdeutschen Protonentherapiezentrum Essen (WPE) angekündigt worden, die bei Patientinnen und Patienten mit gliomatösen Hirntumoren (Grad II-III) Protonen- vs. Photonenstrahlentherapie randomisiert untersuchen soll. Diese befände sich zurzeit in Planung.

A-3.1.2.4 Bewertung der aktuellen Studienlage

Von der randomisierten Studie NCT01854554 kann zwar erwartet werden, dass diese im Jahr 2019 abgeschlossen wird, allerdings wird in Kenntnis der weiteren Studienlage die Anzahl der Patientinnen und Patienten (90) und der primäre Endpunkt kognitive Änderungen in dem kurzen Zeitraum der Nachbeobachtung von vier Monaten als nicht mehr ausreichend für eine abschließende Nutzenbewertung angesehen.

Der G-BA geht nun davon aus, dass insbesondere von den Ergebnissen der im Rahmen der Update-Recherche der Fachberatung Medizin neu identifizierten, randomisierten Studie NCT02179086 erwartet werden kann, dass deren Ergebnisse für eine abschließende Nutzenbewertung maßgeblich herangezogen werden können. Dies begründet sich durch die hohe Fallzahl (606), den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren, die Kombination mit einer Temozolomid-basierten Chemotherapie in allen Studienarmen und relevante Haupt- und Nebenzieldkriterien. Die Ergebnisse werden im Jahr 2024 erwartet.

Demgegenüber ist aufgrund der längeren Studiendauer bis zum Jahre 2027 von der Studie NCT03180502, auch in Anbetracht der viel geringeren Patientenzahl (120), kein weitergehender Beitrag zu einer Nutzenbewertung zu erwarten.

A-3.1.2.5 Würdigung der Stellungnahme

Das Stellungnahmeverfahren ist im Kapitel C des Abschlussberichts abgebildet.

Da keine Einwände oder Änderungswünsche in den Stellungnahmen vorgetragen wurden, ergibt sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im Beschlussentwurf.

A-3.1.3 Bürokratiekostenermittlung

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

A-3.1.4 Verfahrensablauf

| Datum | Gremium | Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt |
|--------------|---------------------|--|
| 19.06.2014 | Plenum | Beschluss über Änderung der KHMe-RL: Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren |
| 06.09.2014 | | Inkrafttreten des o. g. Beschlusses |
| 26.01.2016 | UA MB | Sachstandsbericht |
| 16.01.2018 | UA MB | Sachstandsbericht |
| 23.04.2018 | AG Protonentherapie | Erstellung der Beschlussdokumente zur Verlängerung der Aussetzung und der Gültigkeit der QS-Maßnahmen |
| 30.05.2018 | UA MB | Einleitung des Stellungnahmeverfahrens |
| 15.06.2018 | | Stellungnahme von der Strahlenschutzkommission |
| 28.06.2018 | | Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme |

| Datum | Gremium | Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt |
|------------|-----------------------------|---|
| 06.08.2018 | AG Protonen- therapie | Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen |
| 23.08.2018 | UA MB | abschließende Beratung im UA MB |
| 20.09.2018 | Plenum | Beschlussfassung |
| 13.12.2018 | | Veröffentlichung im Bundesanzeiger |
| 14.12.2018 | | Inkrafttreten |

A-3.1.5 Fazit

Die Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen wird bis zum 31. Dezember 2025 verlängert, da insbesondere von der Studie NCT02179086 erwartet werden kann, dass deren Ergebnisse für eine abschließende Nutzenbewertung maßgeblich herangezogen werden können.

A-3.2 Beschluss

Veröffentlicht im BAnz am 13. Dezember 2018, AT B8

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen

Vom 20. September 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. September 2018 beschlossen, die Anlage II der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. S. 4466), zuletzt geändert am 17. Mai 2018 (BAnz AT 29.08.2018 B4), wie folgt zu ändern:

- I. Im Abschnitt A (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) wird in Nummer 2.5 die Datumsangabe „31. Dezember 2018“ durch die Datumsangabe „31. Dezember 2025“ ersetzt.
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 20. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-4 Anhang

A-4.1 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V

2018/09/20 11:17:24 000104413700 DPMG REFERAT 213 S. 01/01

 **Bundesministerium für Gesundheit**

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungsprogramme
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in
der GKV"

HAUSANSCHRIFT: Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT: 11055 Berlin
TEL: +49 (0)30 18 441-4514
FAX: +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL: 213@bmg.bund.de
INTERNET: www.bundesgesundheitsministerium.de

vorab per Fax: 030 – 275838105

Berlin, 26. November 2018
AZ 213 – 21432 – 34
213 – 21432 – 43
213 – 21432 – 57

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 20. September 2018

hier: 1. Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL):

- Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen
- Protonentherapie beim Prostatakarzinom
- Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom

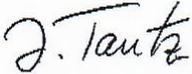
2. Maßnahmen zur Qualitätssicherung:

- bei Protonentherapie des Prostatakarzinoms
- der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 20. September 2018 über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung und Maßnahmen zur Qualitätssicherung werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag


Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6: Oranienburger Tor
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße
Straßenbahn M 1

B Stellungnahmen der Fachberatung Medizin des G-BA

B-1 Protonentherapie beim Prostatakarzinom

B-1.1 Sachverhalt

Das Bewertungsverfahren für das Thema Protonentherapie beim Prostatakarzinom wurde mit Beschluss vom 19.06.2008 ausgesetzt. Gemäß 2. Kap. §14 Abs. 4 S 2 VerFO soll zu Aussetzungsbeschlüssen im Unterausschuss Methodenbewertung jährlich ein Sachstandsbericht mitgeteilt werden. Zur Vorbereitung sollte ein Update der Recherche durchgeführt, sowie eine tabellarische Auswertung der eingeschlossenen Literatur vorgenommen werden. Zudem wurde in Studienregistern nach laufenden und geplanten klinischen Studien gesucht. Es handelt sich um das fünfte Update nach Aussetzung. Der Fokus des Updates lag - nach Absprache in der AG - auf der Identifizierung von aktuellen Studien der Evidenzstufen I und II laut VerFO sowie der Erstellung einer Übersicht über geplante und laufende randomisiert kontrollierte Studien (RCTs).

B-1.2 Prüfung der Studienlage

Es wurde am 30.08.2017 eine systematische Update-Recherche in Medline (PubMed), Embase (Ovid), Biosis (Ovid) und The Cochrane Library für den Zeitraum November 2015 – August 2017 durchgeführt (vgl. Recherchestrategie ab Seite 14). Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, CRD-NHS, GIN, NGC, NICE, Trip-Database sowie auf den Internetseiten bei einzelnen HTA- und Leitlinien-Organisationen per Handsuche und mit der freien Internetsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen protontherapy, proton, radiotherapy, radiation, proton beam therapy, particle beam, ion heavy, Protonentherapie, prostatic neoplasms, prostate cancer, prostate, prostatic, carcinoma, tumor, Prostatakarzinom in verschiedenen Variationen gesucht.

Um eine sinnvolle Begrenzung der Trefferzahl zu erreichen, andererseits aber relevante kontrollierte und randomisiert-kontrollierte Studien zu finden, wurde für die Recherchen in den bibliographischen Datenbanken Medline (PubMed), Embase und The Cochrane Library ein leicht adaptierter Studien-Suchfilter des Cochrane Handbuchs⁷ und der BMJ Evidence Centre information specialists⁸ (umfasst kontrollierte Studien (CCT), RCTs, Meta-Analysen und Systematische Reviews (SR) verwandt. Für die Datenbank Biosis wurde kein spezieller Studienfilter benutzt.

Dies ergab insgesamt 142 Dokumente, die einem 1. Screening unterzogen wurden. Das Ergebnis der Recherche ist in der beigefügten Rohliste dokumentiert. 66 Dokumente wurden für das 2. Screening eingeschlossen. Nach dem 2. Screening verblieben acht Publikationen, davon sechs systematische Reviews / systematische Leitlinien / HTAs, die für einen Literaturabgleich verwandt wurden (Tabelle 1). Durch das Update 2017 konnten zwei Volltextdokumente bereits bekannter RCTs aus vorangegangenen Updates (Studienregistereinträge: NCT01641185, NCT01230866) identifiziert werden (Tabelle 2). Die Ausschlusskriterien der ausgeschlossenen Dokumente im 2. Screening finden sich in der beigefügten Basisliste.

⁷ Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. Chapter 6.4.11.1 Box 6.4 b [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available <http://handbook-5-1.cochrane.org/> Zugriff am 21.11.2017

⁸ <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html>, Zugriff am 21.11.2017

Das Ergebnis der Suche nach laufenden Studien in folgenden Studienregistern ist in Tabelle 3 dargestellt (Stand: 16.11.2017):

- Current controlled trials (UK) <http://www.isrctn.com/>,
- NIH www.clinicaltrials.gov,
- WHO ICTRP Portal <http://apps.who.int/trialsearch/>,
- EudraCT <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>,
- Deutsches Register Klinischer Studien DRKS https://www.drks.de/drks_web/
- Forschungsdatenbank Charité
<http://forschungsdatenbank.charite.de/ForschungDB/>
- Deutsche Gesellschaft für Urologie - Urologisches Studienregister
<https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/DGU/DGU-Forschung%20Studienregister.htm#>

Durch das Update 2017 wurde im Vergleich zum vierten Update 2015 ein neues laufendes bzw. geplantes RCT identifiziert (Tabelle 3, Nr. 1). Für eine Gesamtübersicht wurden auch die bereits bekannten RCTs aktualisiert. Drei abgebrochene oder bereits seit längerem abgeschlossene RCTs wurden im Vergleich zum Update 2015 für eine bessere Übersicht aus Tabelle 3 entfernt (NCT01603420, DRKS00003569, NCT00002703) sowie eine Dublette gelöscht.

B-1.3 Tabelle 1: systematische Reviews / evidenzbasierte Leitlinien / HTAs

| N r. | Zitat | Design | Identifizierte Studien (im Update-Zeitraum) |
|------|---|--|--|
| 1 | ID: 5 Kim et al. Proton Beam Therapy for the Treatment of Cancer in Children and Adults: A Health Technology Assessment [online]. August 2017. Ottawa (CAN): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2017. [3] | HTA | Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden. |
| 2 | ID: 17 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) . Prostate Cancer. Version 2.2017 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2017. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology)[6] | Evidenzbasierte Leitlinie | Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden. |
| 3 | ID: 173 Zaorsky et al. Comparison of outcomes and toxicities among radiation therapy treatment options for prostate cancer. Cancer Treat Rev 2016;48:50-60. [10] | Systematischer Review | Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden. |
| 4 | ID: 217 Mishra et al. Establishing Evidence-Based Indications for Proton Therapy: an Overview of Current Clinical Trials. International journal of radiation oncology biology physics. 2017;97(2):228-235. [4] | Übersicht über laufende Studien zur Protonentherapie | Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden. |
| 5 | ID: 368 Sanda et al. Clinically localized prostate cancer [online]. Linthicum (USA): American Urological Association (AUA), 2017. [7] | Evidenzbasierte Leitlinie | Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden. |
| 6 | ID: 369 Mottet et al. EAU - ESTRO - SIOG guidelines on prostate cancer [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2016. [5] | Evidenzbasierte Leitlinie | Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden. |

B-1.4 Tabelle 2: Klinische Studien (Volltextpublikationen)

| Nr. | Studie | Design | Intervention | Patienten / Einschlusskriterien | Endpunkte / Follow-up | Ergebnisse |
|-----|--|---|--|--|--|--|
| 1 | <p>ID: 189</p> <p>Vargas et al.</p> <p>Image-guided hypofractionated proton beam therapy for low-risk prostate cancer: Analysis of quality of life and toxicity, PCG GU 002. Rep Pract Oncol Radiother 2016;21(3):207-212. [8]</p> <p>vgl. auch Vargas et al.</p> <p>Am J Clin Oncol 2015 (Auswertung)</p> | <p>zweiarmiges RCT</p> <p>in der vorliegenden Publikation nur Daten zum hypofraktionierten Studienarm</p> | <p>Arm 1: Bestrahlung mit Protonen hypofraktionierte (Dosis 38 RBE in 5 Bestrahlungsterminen)</p> <p>Arm 2: Bestrahlung mit Protonen standardfraktionierte (Dosis 79,2 RBE in 44 Bestrahlungsterminen)</p> | <p>85 Pat. mit low-risk Prostata-Ca. randomisiert, drei mit Widerruf der Einverständniserklärung</p> <p>in vorliegender Publikation Auswertung der 49 Pat. aus Studienarm 1</p> <p><u>Einschlusskriterien (übernommen aus Vargas 2015):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gleason Score 6 - Tumorstadium T1 bis T2 - PSA <10ng/ml - American Urological Association Symptom Index (AUA) Score ≤ 17⁹ (= mild to moderate urinary bother) | <p><u>primärer Endpunkt:</u> adverse events (AEs) Grad ≥3</p> <p><u>weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • intestinale Toxizität sowie Toxizität die Harnblase betreffend • Lebensqualität gemessen mit EPIC^{10, 11}, AUA¹² <p>medianes Follow-up in beiden Armen 18 Monate</p> | <p>Es handelt sich um Resultate einer Interimsanalyse (die Studie NCT01230866 läuft weiter, vgl. Tab. 3, Nr. 6).</p> <p><u>AEs in Arm 1 und Arm 2:</u></p> <p>A. In beiden Armen traten keine AEs Grad 3 oder höher auf.</p> <p><u>AEs in Arm 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Grad 2, die Harnblase betreffend: Häufigkeit insgesamt: 37.0% - Grad 2, Intestinale Toxizität: Häufigkeit insgesamt 13.0% <p><u>Lebensqualität in Arm 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - EPIC – Urinary: zu keinem Zeitpunkt signifikante und klinisch relevante Veränderung |

⁹ The AUA scale has 7 questions that measure different aspects of the urinary process. Each question has a scale from 0 to 5 (maximum total score, 35 points), with higher scores indicating worsening urinary symptoms.

¹⁰ EPIC = Lebensqualitätsinstrument mit vier Domänen (Urinary Function, Bowel Habits, Sexual Function, Hormonal Function). Hohe Punktezahl entspricht einer besseren Funktion.

¹¹ Klinisch relevante Änderung definiert als halbe Standardabweichung

¹² Klinisch relevante Änderung definiert als ≥ 5 Punkte Änderung bei den Studienvisiten im Vergleich zur Baseline

| Nr. | Studie | Design | Intervention | Patienten / Einschlusskriterien | Endpunkte / Follow- up | Ergebnisse |
|-----|--|--------------------------------|---|---|---|---|
| | im 4. Update, 2015) [9] | | | | | <ul style="list-style-type: none"> – EPIC - Bowel: kontinuierliche, stat. signifikante und klinisch relevante Reduktion zu allen Zeitpunkten, höchste Verringerung zu Monat 12 mit 9 Punkten. – EPIC - Sexual: kontinuierliche und im Monat 24 klinisch relevante Verringerung des Scores im Vergleich zur Baseline, höchste Veränderung zu Monat 24 mit 13 Punkten (p=0.053) – AUA: Nicht klinisch relevante oder statistisch sign. Erhöhung des Scores an Monat 12 und 18. |
| 2 | 191 Habl et al. Acute Toxicity and Quality of Life in Patients With Prostate Cancer Treated With Protons or Carbon Ions in a Prospective Randomized Phase II Study- | Zwei-armiges RCT ¹³ | <p>Arm 1: Bestrahlung mit Protonen</p> <p>Arm 2: Bestrahlung mit Carbon-Ionen</p> <p>20 Hypofractionen mit Raster-Scantechnik innerhalb von 3,5 Wochen (alternierend 5 – 6 Fraktionen pro</p> | <p>92 Patienten randomisiert, von denen 91 Patienten histologisch ein lokalisiertes Prostata-Ca. aufwiesen</p> <p>Arm 1: n=46</p> <p>Arm 2: n=46</p> <p><u>Einschlusskriterien (aus Habl 2014):</u></p> | <p><u>Primärer Endpunkt:</u> AEs Grad ≥ 3 NCI-CTCAE und Therapieabbrüche auf Grund von AEs</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben auf Basis von PSA-Werten (PFS), Overall survival (OS), Lebensqualität (QoL) anhand von</p> | <p>vgl. auch Studienregistereintrag (NCT01641185) in Tab. 3, Nr. 5</p> <p>In vorliegender Publikation werden akute AEs gastrointestinal (GI) und genitourinary (urogenital [GU]) sowie die QoL Endpunkte berichtet.</p> <p><u>AEsGrad ≥ 3:</u></p> |

¹³ Aus Studienprotokoll Habl 2014: "Both study treatments (arm A: protons; arm B: carbon ions) will be tested separately, but randomized, in a noninferiority trial for the primary endpoint toxicity since the efficacy of both radiotherapeutical approaches is comparable. The non-inferiority/inferiority is quantified separately by means of the historical control."

| Nr. | Studie | Design | Intervention | Patienten / Einschlusskriterien | Endpunkte / Follow-up | Ergebnisse |
|-----|--|--------|--|---|---|--|
| | <p>-The IPI Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;95(1):435-443. [2]</p> <p>Tabellarische Auswertung in Verbindung mit RefID 9934 Habl et al., 2014 [1] (Publikation des Studienprotokolls)</p> | | <p>Woche). Gesamtdosis 66 Gy [RBE] (Einzeldosis: 3,3 Gy)</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Histologically confirmed localized prostate cancer - Risk of lymph node involvement < 15% referred to the Yale formula¹⁴ - Age between 40 and 80 - Karnofsky index ≥ 70% | <p>EORTC QLQ-C30¹⁵ und Symptomatik anhand EORTC QLQ-PR25¹⁶</p> <p>Medianer Follow-Up: 22,3 Monate</p> | <ul style="list-style-type: none"> - keine AEs Grad ≥3 in beiden Armen während und bis zu 6 Wochen nach Therapie. - im Protonenarm entwickelten zwei Patienten im weiteren Verlauf eine Rektalfistel nach 2 bzw. 4 Monaten (AE Grad 3) - keine Therapieabbrüche in beiden Armen <p><u>EORTC QLQ C30:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sign. Verschlechterung in beiden Armen bis Woche 6 im Vergleich zur Baseline in den Domänen physikalische Funktion, soziale Funktion, Fatigue, Schmerzen, Appetitlosigkeit, Diarrhö. - Anschließend Verbesserung in beiden Armen bis Monat 6 im Follow-Up in beiden Armen mit Ausnahme der Domäne Fatigue <p><u>QLQ-PR25</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sign. Verschlechterung in beiden Armen bis Woche 6 im Vergleich zur Baseline mit |

¹⁴ on the basis of T-stage, Gleason score and PSA level (without antihormonal therapy)

¹⁵ The EORTC QLQ-C30 is a questionnaire developed to assess the quality of life of cancer patients.

¹⁶ EORTC Quality of Life Questionnaire - Prostate Cancer Module

| Nr. | Studie | Design | Intervention | Patienten / Einschlusskriterien | Endpunkte / Follow- up | Ergebnisse |
|-----|--------|--------|--------------|------------------------------------|---------------------------|--|
| | | | | | | anschließender Verbesserung im Follow-Up – Signifikante Unterschiede in „urinary and bowel symptoms“ zugunsten der Bestrahlung mit Carbon-Ionen |

B-1.5 Tabelle 3: Registereinträge der laufenden und geplanten RCTs zur Protonentherapie beim Prostatakarzinom (Stand: 16.11.2017)

| Nr. | Titel / NCT | Phase Status | Patientenzahl / Alter bei Einschluss | Design | Prüfintervention (Dosis) | Ort der Studiendurchführung | Abschluss antizipiert | Primärer Endpunkt | Link | Date of Registration |
|---|--|--|---|---------------------------------|--|-------------------------------|-----------------------|---|---|--|
| 1 | Prostate Cancer - Localized Adenocarcinoma Proton Therapy NCT03285815 | Phase 2 Recruiting | 156 alle Altersgruppen (Child, Adult, Senior) | Randomisiert, keine Verblindung | Arm 1: Bestrahlung mit Protonen (Dosis 60 CGE a 3 CGE für 20 Tage) Arm 2: Bestrahlung mit Protonen (Dosis 47 CGE a 4.7 CGE für 10 Tage) | National Cancer Center, Korea | Dezember 2025 | biochemical failure-free survival (BCFFS) Time Frame: up to 5 years from a initial follow-up | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03285815 | First Posted: September 18, 2017 Last Update Posted: September 18, 2017 |
| Bereits bekannte RCTs aus dem letzten Update 2015 / Aktualisierter Stand (16. November 2017) | | | | | | | | | | |
| 2 | Hypofractionation Study Using Proton Beam Therapy for Prostate Adenocarcinoma NCT01709253 | Phase 2 This study has been completed. | 117 keine Angabe zum Alter | Randomisiert, keine Verblindung | Arm 1: Bestrahlung mit Protonen 27pt/60CGE/20fx/5wks to PGTV (4/wk) Arm 2: Bestrahlung mit Protonen | National Cancer Center, Korea | Dezember 2015 | clinical outcomes biochemical failure-free survival Time Frame: up to 5 years from an initial follow-up | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01709253 | 15/10/2012 Last updated: March 29, 2017 |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|----------------------------------|------------------------------|--|--|--|----------------------|--|--|---|
| | | | | | <p>27pt/54CGE/15fx/5wks to PGTV (3/wk)</p> <p>Arm 3: Bestrahlung mit Protonen</p> <p>27pt/47CGE/10fx/5wk to PGTV(2/wk)</p> <p>Arm 4: Bestrahlung mit Protonen</p> <p>27pt/35CGE/5fx/2.5wk to PGTV (2/wk)</p> | | | | | |
| 3 | <p>Hypo-fractionated Proton Radiation Therapy With or Without Androgen Suppression for Intermediate Risk Prostate Cancer</p> <p>NCT01492972</p> | <p>Phase 3</p> <p>Recruiting</p> | <p>192</p> <p>≥ 18 Jahre</p> | <p>Randomisiert, keine Verblindung</p> | <p>Arm 1: Bestrahlung mit Protonen (Dosis 70 Gy a 2.5 Gy, 5 Tage/Woche) oder</p> <p>IMRT (Dosis 81 Gy a 1.8 Gy 5 Tage/Woche) oder</p> <p>Intraoperative LDR Brachytherapy (100Gy Pad103 implant) and IMRT (Dosis 45 Gy a 1.8</p> | <p>Mayo Clinic, USA, Arizona</p> <p>CDH Proton Center, USA, Illinois</p> <p>ProCure Proton Therapy Center, USA, Oklahoma</p> <p>Hampton University</p> | <p>Dezember 2021</p> | <p>Morbidity Outcomes (Freedom from Failure events)</p> <p>Time Frame: after the initial 100 patients have had a median follow up of at least three years and then every year.</p> | <p>http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01492972</p> | <p>First received: 9/12/ 2011</p> <p>Last updated: 21/06/2017</p> |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|-------------------------------|---------------------------|--|--|--|-----------------------------------|--|--|--|
| | | | | | <p>Gy 5 Tage/Woche)</p> <p>Arm 2: Bestrahlung mit Protonen oder IMRT oder Brachytherapie und IMRT (wie Arm 1) + Androgensuppression (Start 10 Wochen vor Bestrahlung für insgesamt 6 Monate)</p> | <p>Proton Therapy Institute, USA, Virginia</p> | | | | |
| 4 | <p>Proton Therapy vs. IMRT for Low or Intermediate Risk Prostate Cancer (PARTIQoL¹⁷) NCT01617161</p> | <p>Phase 3 Recruiting</p> | <p>400 ≥ 18 Jahre</p> | <p>Randomisiert, keine Verblindung</p> | <p>Arm 1: Bestrahlung mit Protonen 5 Tage pro Woche über 8-9 Wochen (keine Angabe zu Dosierung und Fraktionierung)</p> <p>Arm 2: Bestrahlung mit IMRT, 5 Tage pro Woche über 8-9 Wochen (keine Angabe zu Dosierung und Fraktionierung)</p> | <p>Sponsor: Massachusetts General Hospital, USA Collaborators : diverse weitere Orte der Studiendurchführung (alle in den USA)</p> | <p>Dezember 2018¹⁸</p> | <p>reduction in mean EPIC bowel scores¹⁹ Time Frame: 2 Jahre</p> | <p>http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01617161</p> | <p>08/06/2012 Last Updated 21/07/2017</p> |

¹⁷ PARTIQoL = Prostate Advanced Radiation Technologies Investigating Quality of Life

¹⁸ Estimated Study Completion Date: December 2026 (für sekundären Endpunkt Long Term Survival, hierfür Time Frame: 10 years)

¹⁹ EPIC = Lebensqualitätsinstrument (Expanded Prostate Index Composite), mit vier Domänen (Urinary Function, Bowel Habits, Sexual Function, Hormonal Function)

| | | | | | | | | | | |
|---|--|---|-------------------------------------|---|--|--|---------------|--|---|---|
| 5 | Ion Prostate Irradiation (IPI) ²⁰ NCT01641185 | Phase 2 This study has been completed. | 92 40-80 Jahre | Randomisiert, keine Verblindung (vgl. Habl 2014, RefID 9459) | Arm 1: Bestrahlung mit Protonen 20 mal 3,3 GyE Arm 2: Bestrahlung mit Carbon-Ionen 20 mal 3,3 GyE | Universität Heidelberg, Deutschland | Dezember 2015 | Proktitis and Zystitis (Grad 3 und 4) Time Frame: 3 Jahre Ergebnisse: Publikation Habl et al (2016) ID 191 [2] (vgl. Tabelle 2, Nr. 2) | http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01641185 | 06/06/2012 Last Updated 04/05/2017 |
| 6 | Study of Hypofractionated Proton Radiation for Low Risk Prostate Cancer NCT01230866 | Phase 3 Recruiting | 150 ²¹ ≥ 18 Jahre | Randomisiert, keine Verblindung | Arm 1: Bestrahlung mit Protonen hypofraktioniert (Dosis 38 Gy, Einzeldosis 7.6 Gy, 5/Woche) Arm 2: Bestrahlung mit Protonen standardfraktioniert (Dosis 79.2 Gy, Einzeldosis 1.8 Gy, 5/Woche) | Sponsor: Proton Collaborative Group Collaborators : diverse weitere Orte der Studiendurchführung (alle in den USA) | Dezember 2018 | freedom from failure (FFF) ²² Time Frame: at 5 years post treatment completion +/- 90 days Aktuelle Interimsergebnisse: Publikation Vargas et al (2016) ID 189 [8] (vgl. Tabelle 2, Nr.1) | http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01230866 | 05/01/2010 Last Updated 21/06/2017 |

²⁰ Hypofractionated Ion Irradiation (Carbon Ions Versus Protons) of the Prostate

²¹ ursprünglich 448 Patienten geplant, 2013 Änderung auf 192 Patienten, 2016 Änderung auf 150 Patienten

²² "To assess if hypo-fractionation will result in 2-year freedom from failure (FFF) that is non-inferior to 2-year FFF following standard fractionation."

B-1.6 Suchstrategie

Recherchestrategie Protonentherapie beim Prostatakarzinom Update 2017
(Limitierung auf die Evidenzstufen I und II (SR, RCT, CCT))

Medline (PubMed) (Cochrane – Suchfilter für RCTs und CCTs; SR eigener Filter)

Recherchedatum: 28.08.2017

| | |
|-----|---|
| #1 | Search "radiotherapy"[MeSH Terms] OR "Cranial Irradiation"[MeSH Terms] OR "Hemibody Irradiation"[MeSH Terms] OR "Lymphatic Irradiation"[MeSH Terms] OR "Radioimmunotherapy"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy Dosage"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy, Adjuvant"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy, Computer-Assisted"[MeSH Terms] OR "Whole-Body Irradiation"[MeSH Terms] |
| #2 | Search (#1 AND proton*) |
| #3 | Search ((proton* AND (therapy OR therapies OR therapeutical OR treat* OR radiation))) |
| #4 | Search proton therapy[MeSH Terms] |
| #5 | Search (#3 NOT proton pump) |
| #6 | Search (#2 OR #3 OR #5) |
| #7 | Search "prostatic neoplasms"[MeSH Terms] |
| #8 | Search (prostat* AND (cancer OR carcinom* OR neoplasm* OR tumour* OR tumor*)) |
| #9 | Search (#7 OR #8) |
| #10 | Search (#9 AND #5) |
| #11 | Search (((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))))))) |
| #12 | Search (#10 AND #11) |
| #13 | Search (#10) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report |
| #14 | Search (#12 OR #13) |
| #15 | Search (#14) Filters: Publication date from 2015/12/11 to 2017/08/28 |

| | |
|-----|--|
| #16 | Search ((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab])) |
| #17 | Search (#10 AND #16) |
| #18 | Search (#17) Filters: Publication date from 2015/12/11 to 2017/08/28 |

The Cochrane Library

Recherchedatum: 29.08.2017

| Suchschritt | Suchfrage |
|-------------|--|
| #1 | MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees |
| #2 | prostat* and (cancer or carcinom* or neoplasm* or tumor* or tumour*) |
| #3 | (#1 or #2) |
| #4 | MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees |
| #5 | (#4 and proton*) |
| #6 | MeSH descriptor: [Protons] explode all trees |
| #7 | (#4 and #6) |
| #8 | proton* and (therap* or treat* or radiation) |
| #9 | (#8 and not (proton and pump*)) |
| #10 | MeSH descriptor: [Proton Therapy] explode all trees |
| #11 | (#5 or #7 or #9 or #10) |
| #12 | #3 and #11 |
| #13 | #12 Publication Date from 2015 to 2017 |

Embase (Ovid)

Embase 1974 to 2017 August 28

Recherchedatum: 28.08.2017

Studien - Suchfilter adaptiert nach BMJ Evidence Centre information specialists

| Suchschritt | Suchfrage |
|-------------|--|
| 1 | exp radiotherapy/ or exp computer assisted radiotherapy/ or exp radioimmunotherapy/ or exp whole body radiation/ |
| 2 | exp cranial irradiation/ or exp hemibody irradiation/ or exp lymphatic irradiation/ |
| 3 | exp radiotherapy, adjuvant/ or exp radiotherapy dosage/ |
| 4 | 1 or 2 or 3 |
| 5 | proton*.af. or proton/ |
| 6 | 4 and 5 |
| 7 | exp proton therapy/ |
| 8 | ((proton* and (therap* or treat* or radiat*)) not proton pump).af. |
| 9 | 6 or 7 or 8 |
| 10 | exp prostate tumor/ |
| 11 | "prostat*".af. |
| 12 | (cancer or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinom*).af. |
| 13 | 11 and 12 |
| 14 | 10 or 13 |
| 15 | 9 and 14 |

| | |
|----|--|
| 16 | ((exp review/ or exp meta analysis/ or exp "Systematic Review"/ or (literature adj3 review\$.ti,ab.) and ((medline or medlars or embase or pubmed or cinahl or amed or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or scisearch or cochrane).ti,ab. or RETRACTED ARTICLE/) or (systematic\$ adj2 (review\$ or overview)).ti,ab. or (meta?anal\$ or meta anal\$ or meta-anal\$ or metaanal\$ or metanal\$.ti,ab. or ((search* and (medline or medlars or embase or pubmed or cinahl or amed or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or scisearch or cochrane or database*)) or (data extraction or (systematic* adj2 search*))).ti,ab. |
| 17 | 15 and 16 |
| 18 | limit 17 to yr="2015 - 2017" |
| 19 | limit 15 to (meta analysis or "systematic review") |
| 20 | 18 or 19 |
| 21 | crossover-procedure/ or double-blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single-blind procedure/ |
| 22 | (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross over\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$.af. |
| 23 | 21 or 22 |
| 24 | 15 and 23 |
| 25 | 24 not (book or editorial or letter or review).pt. |
| 26 | limit 25 to yr="2015 - 2017" |
| 27 | limit 20 to yr="2015 - 2017" |
| 28 | limit 15 to (randomized controlled trial or controlled clinical trial) |
| 29 | limit 28 to yr="2015 - 2017" |
| 30 | 26 or 29 |
| 31 | limit 30 to animals |
| 32 | limit 30 to human |
| 33 | 31 not 32 |
| 34 | 30 not 33 |

BIOSIS Previews (Ovis)

Biosis Preview 1993 to 2017 Week 39

Recherchedatum: 28.08.2017

| Suchschritt | Suchfrage |
|-------------|---|
| 1 | ((proton* and (therap* or treat* or radiat*)) not proton pump).af. |
| 2 | "prostat*".af. |
| 3 | (cancer or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinom*).af. |
| 4 | 2 and 3 |
| 5 | exp Radiology/ or exp "Radiation biology - Radiation and isotope techniques"/ |
| 6 | proton.af. |
| 7 | "proton*".af. |
| 8 | 6 or 7 |
| 9 | 5 and 8 |
| 10 | 11 or 9 |
| 11 | 10 and 4 |
| 12 | limit 11 to (human and yr="2015 - 2017") |

B-1.7 Literatur

1. **Habl G, Hatiboglu G, Edler L, Uhl M, Krause S, Roethke M, et al.** Ion Prostate Irradiation (IPI) - A pilot study to establish the safety and feasibility of primary hypofractionated irradiation of the prostate with protons and carbon ions in a raster scan technique. *BMC Cancer* 2014;14(1).
2. **Habl G, Uhl M, Katayama S, Kessel KA, Hatiboglu G, Hadaschik B, et al.** Acute Toxicity and Quality of Life in Patients With Prostate Cancer Treated With Protons or Carbon Ions in a Prospective Randomized Phase II Study--The IPI Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(1):435-443.
3. **Kim J, Wells C, Khangura S, Alexander C, Mulla S, Farra K.** Proton Beam Therapy for the Treatment of Cancer in Children and Adults: A Health Technology Assessment [online]. August 2017. Ottawa (CAN): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2017. [Zugriff: 16.11.2017]. (Health Technology Assessment; Band 145). URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/HT0017_PBT_Report.pdf.
4. **Mishra M, Aggarwal S, Bentzen S, Knight N, Mehta M, Regine W.** Establishing Evidence-Based Indications for Proton Therapy: an Overview of Current Clinical Trials. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2017;97(2):228-235.
5. **Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Conford P, De Santis M, et al.** EAU - ESTRO - SIOG guidelines on prostate cancer [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2016. [Zugriff: 16.11.2017]. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016-1.pdf>.
6. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Prostate Cancer. Version 2.2017 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2017. [Zugriff: 16.11.2017]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
7. **Sanda MG, Chen RC, Crispino T, Freedland S, Greene KL, Klotz L, et al.** Clinically localized prostate cancer [online]. Linthicum (USA): American Urological Association (AUA); 2017. [Zugriff: 16.11.2017]. URL: <https://www.auanet.org/Documents/education/clinical-guidance/Localized-Prostate-Cancer-Intermediate-Risk-Plenary-Slides.pdf>.
8. **Vargas CE, Hartsell WF, Dunn M, Keole SR, Doh L, Chang J, et al.** Image-guided hypofractionated proton beam therapy for low-risk prostate cancer: Analysis of quality of life and toxicity, PCG GU 002. *Rep Pract Oncol Radiother* 2016;21(3):207-212.
9. **Vargas CE, Hartsell WF, Dunn M, Keole SR, Doh L, Eisenbeisz E, et al.** Hypofractionated Versus Standard Fractionated Proton-beam Therapy for Low-risk Prostate Cancer: Interim Results of a Randomized Trial PCG GU 002. *Am J Clin Oncol* 2015 [Epub ahead of print].
10. **Zaorsky NG, Shaikh T, Murphy CT, Hallman MA, Hayes SB, Sobczak ML, et al.** Comparison of outcomes and toxicities among radiation therapy treatment options for prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2016;48:50-60.

B-2 Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom

B-2.1 Sachverhalt

Das Bewertungsverfahren für das Thema Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom wurde mit Beschluss vom 15.12.2011 ausgesetzt (Beschluss gültig bis 31. Dezember 2018). Gemäß 2. Kap. §14 Abs. 4 S2 VerO soll zu Aussetzungsbeschlüssen im Unterausschuss Methodenbewertung jährlich ein Sachstandsbericht mitgeteilt werden. Zur Vorbereitung wurde ein Update der Recherche durchgeführt sowie eine tabellarische Auswertung der eingeschlossenen Literatur vorgenommen. Zudem wurde in Studienregistern nach laufenden und geplanten klinischen Studien gesucht. Es handelt sich um das vierte Update nach Aussetzung. Der Fokus des Updates lag – nach Absprache in der AG – auf der Identifizierung von aktuellen Studien der Evidenzstufen I und II laut VerO sowie der Erstellung einer Übersicht über geplante und laufende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs).

B-2.2 Prüfung der Studienlage

Für die Stellungnahme wurde eine systematische Update-Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien, systematischen Reviews (SR), Meta-Analysen, HTA-Berichten, kontrollierten Studien (CCTs) und RCTs zur Indikation Ösophaguskarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf den Zeitraum September 2016 bis Januar 2018 eingeschränkt und die Recherche am 08.01.2018 abgeschlossen. Folgende Datenbanken und Internetseiten wurden dafür durchsucht: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (OVID), Embase (OVID), BIOSIS (OVID), Leitlinien.de, AWMF, CRD-NHS, GIN, NGC, NICE, NCCN, Onkopedia, TRIP-Database sowie Internetseiten bei einzelnen HTA- und Leitlinien- Organisationen per Handsuche. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen protontherapy, proton therapy, proton, radiotherapy, radiation, proton beam therapy, ion, ion heavy, Protonentherapie, eosophagus, esophaageal, oesophagus, oesophageal, cancer, carcinoma, neoplasm, tumor, tumour, Speiseröhrenkrebs, Ösophaguskarzinom in verschiedenen Variationen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategien ist im Anhang der Stellungnahme dokumentiert.

Um eine sinnvolle Begrenzung der Trefferzahl zu erreichen, andererseits aber relevante kontrollierte und randomisiert kontrollierte Studien zu finden, wurde für die Recherchen in den bibliographischen Datenbanken Medline (PubMed) und Embase ein leicht adaptierter Studien-Suchfilter des Cochrane Handbuchs²³ und der BMJ Evidence Centre Information specialists²⁴ (umfasst CCTs, RCTs, Meta- Analysen und SR) verwandt. Für die Datenbank Biosis Previews wurde ein spezieller, eigens von OVID erstellter Suchfilter für systematische Reviews verwendet.

Das Ergebnis der Suche nach laufenden RCTs in folgenden Studienregistern ist in Tabelle 2 dargestellt (Stand: 23.01.2018):

- Current controlled trials (UK) <http://www.isrctn.com/>,
- NIH www.clinicaltrials.gov,
- WHO ICTRP Portal <http://apps.who.int/trialsearch/>,
- EudraCT <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>,
- Deutsches Register Klinischer Studien DRKS https://www.drks.de/drks_web/
- Forschungsdatenbank Charité

²³ Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. Chapter 6.4.11.1 Box 6.4 b [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available <http://handbook-5-1.cochrane.org/> Zugriff am 18.01.2018

²⁴ <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html>, Zugriff am 18.01.2018

- <http://forschungsdatenbank.charite.de/ForschungDB/>
- National Cancer Institute (NCI)/Radiation Therapy Oncology Group
- <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable.aspx>
- <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/search>

B-2.3 Ergebnisse

Die Recherche ergab insgesamt 133 Treffer, die anschließend anhand von Titel und Abstract gescreent wurden. Das Ergebnis der Recherche ist in der beigefügten Titel-Abstract-Liste dokumentiert. 33 Dokumente wurden für das 2. Screening eingeschlossen und im Volltext gesichtet (vgl. beigefügte Volltextscreening-Liste). Nach dem 2. Screening verblieben vier Dokumente.

B-2.3.1 Übersicht der Fundstellen

Insgesamt wurden vier Referenzen in die vorliegende Stellungnahme aufgenommen. Es handelt sich hierbei um systematische Reviews / systematische Leitlinien / HTAs, die für einen Literaturabgleich verwandt wurden (vgl. Tabelle 1 in Abschnitt 2.3.2).

B-2.3.2 Systematische Reviews, HTAs, evidenzbasierte Leitlinien

Tabelle 4: Übersicht der eingeschlossenen Fundstellen zum Literaturabgleich

| Publikation | Design | Identifizierte Studien (im Update-Zeitraum) |
|---|---|--|
| ID: 223 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Proton beam therapy versus photon radiotherapy for adult and pediatric oncology patients: a review of the clinical and cost effectiveness. Ottawa (CAN): CADTH; 2016. [1] | sog. „Rapid response“ (basierend auf bereits publizierten systematischen Übersichten) | Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden. |
| ID: 133 Mishra et al. Establishing Evidence-Based Indications for Proton Therapy: An Overview of Current Clinical Trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 2017. 97:228-235. [2] | systematische Übersicht laufender klinischer Studien zur Protonentherapie | Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden. |
| ID: 221 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 4.2017. Clinical Practice Guidelines in Oncology Fort Washington (USA): NCCN; 2017. [3] | LL | Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden. |
| ID: 135 Verma et al. Clinical outcomes and toxicities of proton radiotherapy for gastrointestinal neoplasms: a systematic review. J Gastrointest Oncol; 2016. 7:644-664. [4] | Systematischer Review | Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden. |

B-2.3.3 Primärstudien

Durch die Update-Recherchen konnten keine relevanten Primärstudien im Volltext oder als Abstract identifiziert werden.

B-2.3.4 Ergebnisse aus Recherche in Studienregistern

Durch das Update 2018 wurde im Vergleich zum dritten Update 2016 kein neues laufendes bzw. geplantes RCT identifiziert. In den Studienregistern findet sich die bereits bekannte Studie NCT01512589. Änderungen zum Stand 2016 wurden in Tabelle 2 in roter Schriftfarbe hervorgehoben. Das antizipierte Abschlussdatum hat sich nunmehr auf April 2019 verschoben.

Tabelle 5: Registereinträge der laufenden und geplanten klinischen Studien zur Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom

Studienregistersuche vom 23.01.2018 (hellgrau hinterlegte Einträge wurden bereits bei der ursprünglichen Beratung und den bisherigen Updates identifiziert)

| Nr. | Titel / NCT | Phase / Status | Patientenzahl / Alter | Design / Prüfintervention (Dosis) | Ort der Studiendurchführung | Abschluss antizipiert | Primärer Endpunkt | Link | Date of Registration |
|--|--|---------------------------|-----------------------|--|---|-----------------------|---|---|---|
| Noch laufende RCTs aus dem letzten Update 2016 / Aktualisierter Stand (23.01.2018 / in rot Änderungen zum letzten Stand) | | | | | | | | | |
| 1. | Phase IIB Randomized Trial of Proton Beam Therapy Versus Intensity-Modulated Radiation Therapy for the Treatment of Esophageal Cancer NCT01512589 | Phase 2 recruiting | 180 ≥18 Jahre | Zweiarmige randomisierte kontrollierte Studie (RCT) <u>Experimental</u> Interventions: Radiation: PBT Behavioral: Questionnaires ²⁵ <u>Active Comparator</u> Interventions: Radiation: IMRT Behavioral: Questionnaires PBT or IMRT: 1 time each day, 5 days | Massachusetts General Hospital, Boston, USA University of Texas MD Anderson Cancer Center, USA | April 2019 | Progression-Free Survival Time Frame: 6 weeks after radiation therapy Total Toxicity Burden (TTB ²⁶) Time Frame: 12 months after randomization | http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01512589 | First received: January 19, 2012 Last Update Posted: March 13, 2017 |

²⁵ Symptom and Quality of Life questionnaires (completed at baseline, every week during radiation therapy, during break after radiation therapy, and during follow up phase)

²⁶ TTB is computed as a composite score from serious adverse events (SAEs) and, among patients who undergo surgery, postoperative complications (POCs)

| Nr. | Titel / NCT | Phase / Status | Patientenzahl / Alter | Design / Prüfindervention (Dosis) | Ort der Studiendurchführung | Abschluss antizipiert | Primärer Endpunkt | Link | Date of Registration |
|--|---|----------------|-----------------------|---|-----------------------------|-----------------------|-------------------|------|----------------------|
| Noch laufende RCTs aus dem letzten Update 2016 / Aktualisierter Stand (23.01.2018 / in rot Änderungen zum letzten Stand) | | | | | | | | | |
| | | | | a week for up to 28 treatments. 1.8 Gy(E) to be delivered to the periphery of the planning target volume. | | | | | |
| 2. | Definitive proton vs photon radiotherapy in combination with standard chemotherapy for locally advanced esophageal cancer – a randomized Phase II study – (WPE 11-14/1 V1.0 vom 25.05.2011) | | | | | | | | |

- bislang kein Eintrag in durchsuchten Studienregistern
- Studie zum Ösophagus-Ca wurde bislang nicht gestartet, da die Fallzahlen für das geplante Design derzeit nicht ausreichen (Mail von Herrn Prof. Stuschke vom 6.2.2018)

B-2.4 Referenzen

1. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Proton beam therapy versus photon radiotherapy for adult and pediatric oncology patients: a review of the clinical and cost effectiveness [online]. May 2017. Ottawa (CAN): CADTH; 2016. [Zugriff: 04.01.2018]. URL: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/may-2016/RC0779%20Proton%20Beam%20Therapy%20Final.pdf>.
2. **Mishra MV, Aggarwal S, Bentzen SM, Knight N, Mehta MP, Regine WF.** Establishing Evidence-Based Indications for Proton Therapy: An Overview of Current Clinical Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(2):228-235.
3. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 4.2017 [online]. Oktober 2017. Fort Washington (USA): NCCN; 2017. [Zugriff: 04.01.2018]. (Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf.
4. **Verma V, Lin SH, Simone CB, Mehta MP.** Clinical outcomes and toxicities of proton radiotherapy for gastrointestinal neoplasms: a systematic review. *J Gastrointest Oncol* 2016;7(4):644-664

B-2.5 Anhang

B-2.5.1 Recherchestrategie

Cochrane Library am 04.01.2018

| Suchschritt | Suchfrage |
|-------------|--|
| #1 | MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees |
| #2 | MeSH descriptor: [Proton Therapy] explode all trees |
| #3 | MeSH descriptor: [Protons] explode all trees |
| #4 | proton* |
| #5 | #3 or #4 |
| #6 | #5 and #1 |
| #7 | proton* and (therap* or treat* or radiat* or radiother*) |
| #8 | #7 not "proton pump" |
| #9 | (esophagus or esophageal or oesophagus or oesophageal) and (cancer or tumor or tumors or tumour or tumours or neoplasm* or carcinom* or adenocarcinoma*) |
| #10 | MeSH descriptor: [Esophageal Neoplasms] explode all trees |
| #11 | #9 or #10 |
| #12 | #2 or #6 or #8 |
| #13 | #12 and #11 |
| #14 | #13 Publication Year from 2016 to 2018 |

Medline (PubMed) nach SR, RCTs, CCTs am 04.01.2018

| # | Suchfrage |
|-----|--|
| #1 | "Esophageal Neoplasms"[Mesh] |
| #2 | ((((esophagus OR esophageal OR oesophagus OR oesophageal) AND (cancer OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasm* OR carcinom* OR adenocarcinoma*)))) |
| #3 | (#1 OR #2) |
| #4 | ("radiotherapy"[MeSH Terms] OR "cranial irradiation"[MeSH Terms] OR "hemibody irradiation"[MeSH Terms] OR "lymphatic irradiation"[MeSH Terms] OR "radiotherapy dosage"[MeSH Terms] OR "whole body irradiation"[MeSH Terms] OR "radioimmunotherapy"[MeSH Terms] OR "radiotherapy, adjuvant"[MeSH Terms] OR "radiotherapy, computer assisted"[MeSH Terms]) |
| #5 | protons[MeSH Terms] OR proton* |
| #6 | (#4 AND #5) |
| #7 | (proton* AND (therapy OR therapies OR therapist* OR therap* OR treat* OR radiation OR radiother*)) |
| #8 | (#7 NOT proton pump*) |
| #9 | proton therapy"[Mesh Terms] |
| #10 | (#6 OR #8 OR #9) |
| #11 | (#3 AND #10) |

| | |
|-----|---|
| #12 | (#11 ((((((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))))))))))))))) |
| #13 | (#11) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report |
| #14 | (#13 OR #12) |
| #15 | (#14 AND "2016/06/01"[PDAT] : "2018/01/04"[PDAT]) |
| #16 | (#14 AND ((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]))) |
| #17 | (#16 AND "2016/06/01"[PDAT] : "2018/01/04"[PDAT]) |

Medline (PubMed) nach LL am 04.01.2018

| Suchschritt | Suchfrage |
|-------------|---|
| #1 | "Esophageal Neoplasms"[Mesh] |
| #2 | ((esophagus OR esophageal OR oesophagus OR oesophageal) AND (cancer OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasm* OR carcinom*)) |
| #3 | (#1 OR #2) |
| #4 | (((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title] |
| #5 | (#3 AND #4) |
| #6 | #5 : "2016/06/01"[PDAT] : "2018/01/04"[PDAT] |

Embase (OVID) am 04.01.2018

| Suchschritt | Suchfrage |
|-------------|---|
| 1 | exp radiotherapy/ or exp computer assisted radiotherapy/ or exp proton therapy/ or exp radioimmunotherapy/ or exp whole body radiation/ |
| 2 | exp cranial irradiation/ or exp hemibody irradiation/ or exp lymphatic irradiation/ |
| 3 | exp radiotherapy, adjuvant/ or exp radiotherapy, computer-assisted/ or exp radiotherapy dosage/ |
| 4 | or/1-3 |
| 5 | exp proton/ or exp protons/ or proton*.af. |
| 6 | and/4-5 |
| 7 | exp proton therapy/ |
| 8 | ((proton* and (therap* or treat* or radiat*)) not proton pump).af. |
| 9 | or/6-8 |
| 10 | exp esophagus cancer/ or exp esophagus carcinoma/ |
| 11 | (esophagus or esophageal or oesophagus or oesophageal).af. |
| 12 | (cancer or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinom* or adenocarcinoma*).af. |
| 13 | and/11-12 |
| 14 | or/10,13 |
| 15 | and/9,14 |

| | |
|----|---|
| 16 | ((exp review/ or exp meta analysis/ or exp "Systematic Review"/ or (literature adj3 review\$.ti,ab.) and ((medline or medlars or embase or pubmed or cinahl or amed or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or scisearch or cochrane).ti,ab. or RETRACTED ARTICLE/)) or (systematic\$ adj2 (review\$ or overview)).ti,ab. or (meta?anal\$ or meta anal\$ or meta-anal\$ or metaanal\$ or metanal\$.ti,ab. or ((search* and (medline or medlars or embase or pubmed or cinahl or amed or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or scisearch or cochrane or database*)) or (data extraction or (systematic* adj2 search*))).ti,ab. |
| 17 | and/15,16 |
| 18 | limit 15 to (meta analysis or "systematic review") |
| 19 | or/17,18 |
| 20 | crossover-procedure/ or double-blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single-blind procedure/ |
| 21 | (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross over\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$.af. |
| 22 | or/20,21 |
| 23 | and/15,22 |
| 24 | 23 not (book or editorial or letter or review).pt. |
| 25 | limit 15 to (randomized controlled trial or controlled clinical trial) |
| 26 | or/24,25 |
| 27 | or/19,26 |
| 28 | limit 27 to animal studies |
| 29 | limit 27 to human |
| 30 | 28 not 29 |
| 31 | 27 not 30 |
| 32 | limit 31 to yr="2016 -Current" |
| 33 | 32 not 19 |
| 34 | and/32,19 |

Biosis Previews (OVID) am 04.01.2018

| Suchschritt | Suchfrage |
|-------------|--|
| 1 | ((proton* and (therap* or treat* or radiat*)) not proton pump).af. |
| 2 | exp Radiology/ or exp "Radiation biology - Radiation and isotope techniques"/ |
| 3 | ("proton*" or proton).af. |
| 4 | and/2-3 |
| 5 | or/1,4 |
| 6 | (oesophag* or esophag*).af. |
| 7 | (cancer or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinom*).af. |
| 8 | and/6,7 |
| 9 | and/5,8 |
| 10 | limit 9 to animals |
| 11 | limit 9 to human |
| 12 | 10 not 11 |
| 13 | 9 not 12 |
| 14 | (systematic review* or meta-analys#s or systematic literature review* or meta synthes#s or drug class review* or pooling project* or integrative review* or integrative research review* or rapid review* or (clinical guideline* adj3 management)).hw,mp. |
| 15 | (evidence based or best practice* or evidence synthes#s).hw,mp. and (exp diseases/ or exp behavior/ or exp behavioral biology - human behavior/ or exp "therapeutic and prophylactic techniques"/) |

| | |
|----|---|
| 16 | (systematic or systematically or study selection or critical or ((predetermined or inclusion) adj3 criteri*) or (exclusion criteri* or main outcome measures or standard of care or standards of care)).tw,mp. and ((survey or surveys or review or reviews or critique or analysis or (overview* or search* or handsearch or appraisal)).tw,mp. or ((reduction adj3 risk).tw,mp. and (death or recurrence).af.)) and (literature or articles or publication* or bibliography or bibliographies or published or pooled data or database or internet or textbooks or trials or (unpublished or citation* or references or scales or papers or datasets or meta analy* or treatment outcome) or (clinical adj3 studies)).tw,mp. |
| 17 | letter.pt. |
| 18 | (or/14-16) not 17 |
| 19 | and/13,18 |
| 20 | limit 19 to yr="2016 -Current |
| 21 | limit 13="2016 -Current |
| 22 | 21 not 20 |

B-3 Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren

B-3.1 Sachverhalt

Das Bewertungsverfahren für das Thema Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen wurde mit Beschluss vom 19.06.2014 ausgesetzt (Beschluss gültig bis zum 31. Dezember 2018). Gemäß 2. Kap. §14 Abs. 4 S 2 VerFO soll zu Aussetzungsbeschlüssen im Unterausschuss Methodenbewertung jährlich ein Sachstandsbericht mitgeteilt werden. Zur Vorbereitung wurde ein Update der Recherche durchgeführt sowie eine tabellarische Auswertung der eingeschlossenen Literatur vorgenommen. Zudem wurde in Studienregistern nach laufenden und geplanten klinischen Studien gesucht. Es handelt sich um das zweite Update nach Aussetzung. Der Fokus des Updates lag – nach Absprache in der AG - auf der Identifizierung von aktuellen Studien der Evidenzstufen I und II laut VerFO sowie der Erstellung einer Übersicht über geplante und laufende randomisiert kontrollierte Studien (RCTs).

B-3.2 Prüfung der Studienlage

Es wurde am 02. November 2017 eine systematische Update-Recherche in Medline (Ovid, PubMed), Embase (Ovid), Biosis (Ovid), The Cochrane Library, CCMED (LIVIVO) GMS (LIVIVO) für den Zeitraum September 2015 – November 2017 durchgeführt. (vgl. Recherchestrategie S. 9).

Um eine sinnvolle Begrenzung der Trefferzahl zu erreichen, andererseits aber relevante kontrollierte und randomisiert kontrollierte Studien zu finden, wurde für die Recherchen in den bibliographischen Datenbanken Medline, Embase und The Cochrane Library ein leicht adaptierter Studien-Suchfilter des Cochrane Handbuchs²⁷ und der BMJ Evidence Centre information specialists²⁸ (umfasst kontrollierte Studien (CCT), RCTs, Meta-Analysen und Systematische Reviews (SR)) verwandt. Für die Datenbank Biosis, CCMED und GMS wurde kein spezieller Studienfilter benutzt. Für den genannten Recherchezeitraum wurde am 13.11.2017 zusätzlich nach aktuellen Kongressabstrakts in den Zeitschriften European Journal of Cancer (EJC), International Journal of Radiation Oncology, Biology Physics (IJROBP), Journal of Clinical Oncology (JCO) und Radiotherapy and Oncology (RO) (Web of Science) mit den Suchbegriffen gliom*, glio*, astrocytom*, Astrozytom, Gliom, Hirntumor, brain tumor, oligoastrozytom* gesucht. Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, CRD-NHS, GIN, NGC, NICE, NCCN, Onkopedia, Trip-Database sowie auf den Internetseiten bei einzelnen HTA- und Leitlinien-Organisationen per Handsuche und mit der freien Internetsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen protontherapy, proton therapy, proton, radiotherapy, radiation, proton beam therapy, ion, ion heavy, Protonentherapie, gliom*, glio*, astrocytom*, Astrozytom, Gliom, Hirntumor, brain tumor, oligoastrozytom* in verschiedenen Variationen gesucht.

Dies ergab insgesamt 201 Dokumente, die einem 1. Screening unterzogen wurden. Das Ergebnis der Recherche ist in den beigefügten Rohlisten dokumentiert. 59 Dokumente wurden für das 2. Screening eingeschlossen und im Volltext gesichtet (vgl. beigefügte Basisliste).

Nach dem 2. Screening verblieben neun Publikationen, die im Rahmen dieser Stellungnahme für einen Literaturabgleich benutzt wurden (Tabelle 1). Durch das Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien der Evidenzstufen I und II im Volltext bzw. als Abstrakt identifiziert werden.

²⁷ Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. Chapter 6.4.11.1 Box 6.4 b [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available <http://handbook-5-1.cochrane.org/> Zugriff am 21.11.2017

²⁸ <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html>, Zugriff am 21.11.2017

Das Ergebnis der Suche nach laufenden RCTs in folgenden Studienregistern ist in Tabelle 2 dargestellt (Stand: 27.11.2017):

- Current controlled trials (UK) <http://www.isrctn.com/>,
- NIH www.clinicaltrials.gov,
- WHO ICTRP Portal <http://apps.who.int/trialsearch/>,
- EudraCT <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>,
- Deutsches Register Klinischer Studien DRKS https://www.drks.de/drks_web/
- Forschungsdatenbank Charité
<http://forschungsdatenbank.charite.de/ForschungDB/>

Durch das Update 2017 wurde im Vergleich zum ersten Update ein zusätzliches laufendes RCT identifiziert (Nr. 1). Für eine Gesamtübersicht wurden auch die bereits bekannten RCTs in Tabelle 2 aktualisiert (Nr. 2 und 3).

B-3.3 Tabelle 6: systematische Reviews / systematische Leitlinien / HTAs

| Nr. | Zitat | Design | Identifizierte Studien (im Update-Zeitraum) |
|-----|--|---------------------|--|
| 1 | ID: 353 Kim et al. Proton beam therapy for the treatment of cancer in children and adults: a health technology assessment. Health Technology Assessment Ottawa (CAN): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2017. [2] | HTA | Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden. |
| 2 | ID: 348 Peterson et al. ESP Report: Comparative effectiveness of proton irradiation treatment. Washington (USA): Department of Veterans Affairs; 2015. [4] | SR | Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden. |
| 3 | ID: 453 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Central nervous system cancers. Version 1.2017. Ford Washington (USA) NCCN; 2017. [3] | klinische LL | Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden. |
| 4 | ID: 339 Ryken et al. The role of radiotherapy in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. Journal of Neuro-Oncology; 2015. 125:551-583. [5] | SR und klinische LL | Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden. |
| 5 | ID: 335 Sulman et al. Radiation therapy for glioblastoma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the American Society for Radiation Oncology Guideline. Journal of Clinical Oncology; 2017. 35:361-369. [6] | klinische LL | Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden. |
| 6 | ID: 334 Weller et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. Lancet Oncology; 2017. 18:e315-e329. [9] | klinische LL | Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden. |
| 7 | ID: 284 Husak et al. Proton therapy in craniospinal irradiation: a systematic review. Journal of Radiotherapy in Practice; 2016. 15:196-202. [1] | SR | Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden. |
| 8 | ID: 266 Verma et al. Systematic assessment of clinical outcomes and toxicities of proton radiotherapy for reirradiation. Radiotherapy and Oncology.; 2017. 125:21-30. [7] | SR | Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden. |
| 9 | ID: 329 Verma et al. Quality of life and patient-reported outcomes following proton radiation therapy: a systematic review. Journal of the National Cancer Institute; 2018. 110:[8] | SR | Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden. |

B-3.4 Tabelle 7: Registereinträge von laufenden und geplanten RCTs zur Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen, Stand: 27.11.2017

| Nr. | Titel / NCT | Phase / Status | Patientenzahl | Design | Prüfintervention (Dosis) | Ort der Studiendurchführung | Abschluss antizipiert | Primärer Endpunkt | Link | Date of Registration |
|---|---|----------------------------|-----------------------|---------------------------------|--|--|-----------------------|---|---|---|
| 1 | Proton Beam or Intensity-Modulated Radiation Therapy in Preserving Brain Function in Patients With IDH Mutant Grade II or III Glioma NCT03180502 | Phase II Recruiting | 120 ≥ 18 Jahre | Offene zweiar mige Studie (RCT) | Active Comparator: Arm I (photon-based IMRT, temozolomide) IMRT in 30 Fraktionen (5 Tage pro Woche, keine Angaben zur Dosis) + temozolomide ²⁹ Experimental: Arm II (proton beam radiation therapy, temozolomide) Protonentherapie in 30 Fraktionen (5 Tage pro Woche, keine Angaben zur Dosis) + temozolomide | National Cancer Institute (NCI) NRG Oncology, Philadelphia, Pennsylvania, USA | August 2027 | Change in cognition as measured by the CTB COMP score ³⁰ (Time Frame: Baseline to up to 10 years) | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03180502 | First Posted: June 8, 2017 Last Update Posted: September 7, 2017 |
| bereits bekannte RCTs aus dem Update Oktober 2015 / Aktualisierter Stand (23.11.2017) | | | | | | | | | | |
| 2 | Dose-Escalated Photon IMRT or Proton Beam Radiation | Phase II | 606 ³² | Offene vierar mige Studie | Active Comparator: Arm A1 (control) | NCI | May 2024 | Overall survival (OS) ³⁶ | https://clinicaltrials.gov/ct2/ | First received: June 27, 2014 |

²⁹ In all arms: Beginning 4 weeks after completion of radiation therapy, patients receive standard of care temozolomide for 5 days. Treatment repeats every 28 days for up to 12 courses in the absence of disease progression or unacceptable toxicity.

³⁰ Clinical Trial Battery Composite – bestehend aus mehreren Instrumenten (Hopkins Verbal Learning Test–Revised for memory; Trail Making Test Part A for processing speed, the Trail Making Test Part B and Multilingual Aphasia Examination–Controlled Oral Word Association for executive function)

³² geändert 11. September 2017, zuvor 576

³⁶ OS rate will be estimated using the Kaplan-Meier method, and differences between treatment arms will be tested in a stratified log-rank test, consistent with the stratified randomization.

| | | | | | | | | | | |
|--|---|-------------------|-------------------|--------------|--|---|---|--|---|---|
| | <p>Therapy Versus Standard-Dose Radiation Therapy and Temozolomide in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma³¹</p> <p>NCT02179086</p> | <p>Recruiting</p> | <p>≥ 18 Jahre</p> | <p>(RCT)</p> | <p>Patients undergo standard-dose photon irradiation using 3D-CRT or IMRT once daily (QD), 5 days a week for 23 fractions plus a boost of 7 additional fractions³³ + temozolomide³⁴</p> <p>Experimental: Arm B (photon IMRT)</p> <p>Patients undergo dose-escalated and -intensified photon IMRT QD, 5 days a week for a total of 30 fractions⁵ + temozolomide</p> <p>Active Comparator: Arm A2 (control)</p> <p>Patients undergo standard-dose photon irradiation using 3D-CRT or IMRT as in Arm A1⁵ + temozolomide</p> <p>Experimental: Arm C (proton beam radiation therapy) Patients undergo dose-escalated and -intensified proton beam therapy QD, 5 days a week for a total of 30 fractions⁵ + temozolomide</p> | <p>Radiation Therapy Oncology Group</p> <p>220 Studienzentrum in den USA vgl. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02179086?show_locs=Y#locn</p> | <p>(Study Completion Date)³⁵</p> | <p>(Time Frame: Date of randomization to the date of death due to any cause, assessed up to 5 years)</p> | <p>show/study/NCT02179086</p> | <p>Last Update Posted: September 11, 2017</p> |
|--|---|-------------------|-------------------|--------------|--|---|---|--|---|---|

³¹ Adult Giant Cell Glioblastoma, Adult Glioblastoma, Adult Gliosarcoma

³³ keine Angaben zur Dosis

³⁴ In all treatment arms, patients receive temozolomide PO QD on days 1-49 of radiation therapy. Beginning 4 weeks later, patients receive temozolomide PO QD on days 1-5. Treatment repeats every 28 days for up to 12 courses in the absence of disease progression or unacceptable toxicity.

³⁵ Estimated Primary Completion Date May 2019 (Final data collection date for primary outcome measure)

| | | | | | | | | | | |
|---|--|--|---------------------|---------------------------------|---|------------------------------------|-----------------|--|---|--|
| 3 | A Prospective Phase II Randomized Trial to Compare Intensity Modulated Proton Radiotherapy (IMPT) vs. Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) for Newly Diagnosed Glioblastoma (WHO Grade IV) NCT01854554 | Phase II This study is ongoing, but not recruiting participants. | 90 ≥ 18 Jahre | Offene zweijährige Studie (RCT) | Intensity Modulated Proton Radiotherapy (IMPT): once daily fractions, 5 days per week Monday - Friday for 30 treatments (keine Angaben zur Dosis) Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT): once daily fractions, 5 days per week Monday - Friday for 30 treatments (keine Angaben zur Dosis) | Texas, M.D. Anderson Cancer Center | Mai 2019 | Time to Cognitive Failure (Time Frame: 4 months) ³⁷ | http://ClinicalTrials.gov/show/NC/T01854554 | First received: May 13, 2013 Last Update posted: August 15, 2017 |
|---|--|--|---------------------|---------------------------------|---|------------------------------------|-----------------|--|---|--|

³⁷ Time to cognitive failure on any of 6 primary variables from pre-specified cognitive tests (HVLT-R total recall, HVLT-R delayed recall, HVLT-R delayed recognition, TMT Part A or Part B, COWA) with failure defined as a decline that meets or exceeds the reliable change index (RCI) for each cognitive test variable. A cumulative incidence approach used to estimate median time to cognitive failure in order to account for the competing risks of disease progression and death.

B-3.5 Suchstrategie

Recherchestrategie Protonentherapie gliomatöse Hirntumore

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database, Cochrane Central Register of Controlled Trials) am 02.11.2017

Zeitliche Einschränkung: 2015 – heute

| # | Suchfrage |
|-----|---|
| #1 | MeSH descriptor: [Radiotherapy, Computer-Assisted] explode all trees |
| #2 | MeSH descriptor: [Hemibody Irradiation] explode all trees |
| #3 | MeSH descriptor: [Lymphatic Irradiation] explode all trees |
| #4 | MeSH descriptor: [Radioimmunotherapy] explode all trees |
| #5 | MeSH descriptor: [Radiotherapy Dosage] explode all trees |
| #6 | MeSH descriptor: [Radiotherapy, Adjuvant] explode all trees |
| #7 | MeSH descriptor: [Whole-Body Irradiation] explode all trees |
| #8 | MeSH descriptor: [Cranial Irradiation] explode all trees |
| #9 | MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees |
| #10 | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 |
| #11 | #10 and proton* |
| #12 | particle and (beam or therap*) |
| #13 | (proton or "heavy ion") and (therap* or treat* or radiat* or beam) |
| #14 | MeSH descriptor: [Glioma] explode all trees |
| #15 | (#13 and not "proton pump") |
| #16 | (gliom*):ti or (glia cell tumor*):ti or (astrocytom*):ti or (glioblastom*):ti or (oligodendrogliom*):ti |
| #17 | (ogliodendroblastom*):ti or (ependymom*):ti or (gangliogliom*):ti or (gliosarcom*):ti or (medulloblastom*):ti |
| #18 | (ependymoblastom*):ti or (ependymoma):ti or (subependymom*):ti or (oglioastrocytom*):ti or "mixed glioma":ti |
| #19 | "brain tumor":ti or "brain tumour":ti |
| #20 | (gliom*):ab or (glia cell tumor*):ab or (astrocytom*):ab or (glioblastom*):ab or (oligodendrogliom*):ab |
| #21 | (oligodendroblastom*):ab or (ependymom*):ab or (gangliogliom*):ab or (gliosarcom*):ab or (medulloblastom*):ab |
| #22 | (ependymoblastom*):ab or (ependymoma):ab or (subependymom*):ab or (oglioastrocytom*):ab or "mixed glioma":ab |
| #23 | "brain tumor":ab or "brain tumour":ab |
| #24 | (#14 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23) |
| #25 | (#10 or #12 or #15) |
| #26 | #24 and #25 |
| #27 | #26 Publication Year from 2015 to 2017 |

Medline (OVID) am 02.11.2017

Suchzeitraum 2015 – current

Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present

| # | Suchfrage |
|---|--|
| 1 | exp radiotherapy/ or exp computer assisted radiotherapy/ or exp radioimmunotherapy/ or exp whole body radiation/ |
| 2 | exp cranial irradiation/ or exp hemibody irradiation/ or exp lymphatic irradiation/ |
| 3 | exp radiotherapy, adjuvant/ or exp radiotherapy, computerassisted/ or exp radiotherapy dosage/ |
| 4 | 1 or 2 or 3 |

| | |
|----|---|
| 5 | proton*.af. or proton/ |
| 6 | 4 and 5 |
| 7 | exp proton therapy/ |
| 8 | ((proton* or heavy ion) and (therap* or treat* or radiat*)).af. |
| 9 | 8 not "proton pump".af. |
| 10 | (particle and (beam or therap*)).af. |
| 11 | 6 or 7 or 9 or 10 |
| 12 | exp glioma/ or exp astrocytoma/ |
| 13 | (gliom* or glia cell tumor* or astrocytom* or astrozytom* or glioblastom* or oligodendrogliom*).ti,ab. |
| 14 | (oligodendroblastom* or ependymom* or gangliogliom* or gliosarcom* or medulloblastom* or ependymblastom* or epenymom* or subependymom* or oroglioastrocytom* or mixed glioma*).ti,ab. |
| 15 | (brain tumor* or brain tumour*).ti,ab. |
| 16 | 12 or 13 or 14 or 15 |
| 17 | 11 and 16 |
| 18 | ((((medline or medlars or embase or pubmed or cochrane or scisearch or psychinfo or psycinfo or psychlit or psyclit or cinahl or (hand adj2 search\$) or (manual\$ adj2 search\$) or electronic database\$ or bibliographic database\$ or computeri?ed database\$ or online database\$ or pooling or pooled or mantel haenszel or peto or dersimonian or der simonian or fixed effect).tw,sh. or (retraction of publication or retracted publication).pt.) and (review or review,tutorial or review, academic).pt.) or meta-analysis.pt. or meta-analysis.sh. or (meta-analys\$ or meta analys\$ or metaanalys\$ or (systematic\$ adj5 review\$) or (systematic\$ adj5 overview\$) or (quantitativ\$ adj5 review\$) or (quantitativ\$ adj5 overview\$) or (quantitativ\$ adj5 synthesis\$) or (methodologic\$ adj5 review\$) or (methodologic\$ adj5 overview\$) or (integrative research review\$ or research integration)).tw,sh. or ((search* and (medline or medlars or embase or pubmed or cinahl or amed or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or scisearch or cochrane or database* or computer*)) or ((data adj3 extract*) or extracted data or (systematic* adj2 search*))).ti,ab. |
| 19 | 17 and 18 |
| 20 | limit 17 to systematic reviews |
| 21 | limit 17 to meta analysis |
| 22 | 20 or 21 |
| 23 | 19 or 22 |
| 24 | limit 23 to yr="2015 -Current" |
| 25 | ((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or placebo.ab. or clinical trials as topic.sh. or randomly.ab. or randomi#ed.ab. or trial.ti.) not (exp animals/ not humans.sh.) |
| 26 | 17 and 25 |
| 27 | limit 17 to (randomized controlled trial or controlled clinical trial) |
| 28 | 21 or 22 |
| 29 | limit 28 to yr="2015 -Current" |
| 30 | limit 29 to (in process or publisher or "pubmed not medline") |

Embase (OVID) am 02.11.2017*Suchzeitraum 2015 – current***Embase 1974 to 2017 October 24**

| # | Suchfrage |
|----|---|
| 1 | exp radiotherapy/ or exp computer assisted radiotherapy/ or exp proton therapy/ or exp radioimmunotherapy/ or exp whole body radiation/ |
| 2 | exp cranial irradiation/ or exp hemibody irradiation/ or exp lymphatic irradiation/ |
| 3 | exp radiotherapy, adjuvant/ or exp radiotherapy, computer-assisted/ or exp radiotherapy dosage/ |
| 4 | 1 or 2 or 3 |
| 5 | proton*.af. or proton/ |
| 6 | 4 and 5 |
| 7 | exp proton therapy/ |
| 8 | ((proton* or heavy ion) and (therap* or treat* or radiat*)).af. not "proton pump".af. |
| 9 | (particle and (beam or therap*)).af. |
| 10 | 6 or 7 or 8 or 9 |
| 11 | exp glioma/ or exp astrocytoma/ |
| 12 | (gliom* or glia cell tumor* or astrocytom* or glioblastom* or oligodendrogliom*).ti,ab. |
| 13 | (ogliodendroblastom* or ependymoma* or gangliogliom* or gliosarcom* or medulloblastom* or ependymbblastom* or epenymoma* or subependymom* oroglioastrocytom* or mixed glioma*).ti,ab. |
| 14 | (brain tumor* or brain tumour*).ti,ab. |
| 15 | 11 or 12 or 13 or 14 |
| 16 | 10 and 15 |
| 17 | ((exp review/ or exp meta analysis/ or exp "Systematic Review"/ or (literature adj3 review\$).ti,ab.) and ((medline or medlars or embase or pubmed or cinahl or amed or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or scisearch or cochrane).ti,ab. or RETRACTED ARTICLE/)) or (systematic\$ adj2 (review\$ or overview)).ti,ab. or (meta?anal\$ or meta anal\$ or meta-anal\$ or metaanal\$ or metanal\$).ti,ab. or ((search* and (medline or medlars or embase or pubmed or cinahl or amed or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or scisearch or cochrane or database*)) or (data extraction or (systematic* adj2 search*))).ti,ab. |
| 18 | 16 and 17 |
| 19 | limit 16 to (meta analysis or "systematic review") |
| 20 | 18 or 19 |
| 21 | crossover-procedure/ or double-blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single-blind procedure/ |
| 22 | (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross over\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (single\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).af. |
| 23 | 21 or 22 |
| 24 | 16 and 23 |
| 25 | 24 not (book or editorial or letter or review).pt. |
| 26 | limit 16 to (randomized controlled trial or controlled clinical trial) |
| 27 | 25 or 26 |
| 28 | limit 27 to animals |
| 29 | limit 27 to human |
| 30 | 28 not 29 |
| 31 | 27 not 30 |

| | |
|----|-------------------------------|
| 32 | limit 31 to yr="2015-Current" |
| 33 | limit 20 to yr="2015-Current" |

Biosis Previews (OVID) am 02.11.2017

Suchzeitraum 2015 -2017

BIOSIS Previews 1993 to 2015 Week 40

| # | Suchfrage |
|----|---|
| 1 | (gliom* or glia cell tumor* or astrocytom* or glioblastom* or oli-godendro-gliom*).af. |
| 2 | (ogliodendroblastom* or ependymoma* or gangliogliom* or gliosarcom* or medulloblastom* or ependymoblastom* or epenymoma* or subependymom* oroglioastrocytom*).af. |
| 3 | ("mixed glioma" or "brain tumor" or "brain tumour").af. |
| 4 | 1 or 2 or 3 |
| 5 | ((proton* and (therap* or treat* or radiat*)) not proton pump).af. |
| 6 | exp Radiology/ or exp "Radiation biology - Radiation and isotope techniques"/ |
| 7 | proton.af. |
| 8 | "proton*".af. |
| 9 | 7 or 8 |
| 10 | 6 and 9 |
| 11 | 5 or 10 |
| 12 | 4 and 11 |
| 13 | limit 14 to yr="2015 -Current" |
| 14 | (random\$ or placebo\$ or blind\$ or review* or meta-anal* or meta anal* or metaanal*).ti,ab. |
| 15 | 13 and 14 |

Leitlinien (PubMed) am 02.11.2017

Suchzeitraum: Sep. 2015 –Nov. 2017

| # | Suchfrage |
|----|---|
| #1 | ("glioma"[MeSH Terms] OR "astrocytoma"[MeSH Terms]) |
| #2 | (gliom*[Title/Abstract] OR glia cell tumor*[Title/Abstract] OR astrocytom*[Title/Abstract] OR astrozytom*[Title/Abstract] OR glioblastom*[Title/Abstract] OR oligodendroglom*[Title/Abstract]) |
| #3 | (oligodendroblastom*[Title/Abstract] OR ependymom*[Title/Abstract] OR gangliogliom*[Title/Abstract] OR gliosarcom*[Title/Abstract] OR medulloblastom*[Title/Abstract] OR ependymoblastom*[Title/Abstract] OR epenymom*[Title/Abstract] OR subependymom*[Title/Abstract] OR oroglioastrocytom*[Title/Abstract] OR mixed glioma*[Title/Abstract]) |
| #4 | (brain tumor*[Title/Abstract] OR brain tumour*[Title/Abstract]) |
| #5 | (#1 OR #2 OR #3 OR #4) |
| #6 | (#5 AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])) |
| #7 | (#6 AND ("2015/09/01"[PDAT] : "2017/11/04"[PDAT])) |

B-3.6 Literatur

1. **Husak AI, Bridge P.** Proton therapy in craniospinal irradiation: a systematic review. *Journal of Radiotherapy in Practice* 2016;15(2):196-202.
2. **Kim J, Wells C, Khangura S, Alexander C, Mulla S, Farra K.** Proton beam therapy for the treatment of cancer in children and adults: a health technology assessment [online]. August 2017. Ottawa (CAN): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2017. [Zugriff: 02.11.2017]. (Health Technology Assessment; Band 145). URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/HT0017_PBT_Report.pdf.
3. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Central nervous system cancers. Version 1.2017 [online]. Ford Washington (USA) NCCN; 2017. [Zugriff: 21.11.2017]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf.
4. **Peterson K, McCleery E, Wildrip K, Helfand M.** ESP Report: Comparative effectiveness of proton irradiation treatment [online]. Washington (USA): Department of Veterans Affairs; 2015. [Zugriff: 02.11.2017]. URL: <http://www.hsrd.research.va.gov/publications/esp/ProtonBeam.pdf>.
5. **Ryken TC, Parney I, Buatti J, Kalkanis SN, Olson JJ.** The role of radiotherapy in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *Journal of Neuro-Oncology* 2015;125(3):551-583.
6. **Sulman EP, Ismaila N, Armstrong TS, Tsien C, Batchelor TT, Cloughesy T, et al.** Radiation therapy for glioblastoma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the American Society for Radiation Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35(3):361-369.
7. **Verma V, Rwigyema JCM, Malyapa RS, Regine WF, Simone CB.** Systematic assessment of clinical outcomes and toxicities of proton radiotherapy for reirradiation. *Radiotherapy and Oncology*. 2017;125(1):21-30.
8. **Verma V, Simone CB, 2nd, Mishra MV.** Quality of life and patient-reported outcomes following proton radiation therapy: a systematic review. *Journal of the National Cancer Institute* 2018;110(4).
9. **Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al.** European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncology* 2017;18(6):e315-e329.

C Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA

C-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

C-1.1 Protonentherapie beim Prostatakarzinom

Der Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) hat in seiner Sitzung am 30. Mai 2018 folgende Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Feststellung zur Beteiligung der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
- Feststellung der Einschlägigkeit der in Kapitel C-4.1 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V. Die AWMF machte von der Gelegenheit, weitere ihrer Mitgliedsgesellschaften als einschlägig zu bestimmen, keinen Gebrauch.
- Feststellung der Betroffenheit der Medizinproduktehersteller
- Feststellung zur Beteiligung der Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V
- Feststellung zur Beteiligung der SSK gemäß § 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V
- Feststellung zur Beteiligung der nach § 136 Abs. 3 SGB V zu beteiligenden Organisationen (*bei QS-Maßnahmen*)

C-1.2 Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom

Der Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) hat in seiner Sitzung am 30. Mai 2018 folgende Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Feststellung zur Beteiligung der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
- Feststellung der Einschlägigkeit der in Kapitel C-4.2 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V. Die AWMF machte von der Gelegenheit, weitere ihrer Mitgliedsgesellschaften als einschlägig zu bestimmen, keinen Gebrauch.
- Feststellung der Betroffenheit der Medizinproduktehersteller
- Feststellung zur Beteiligung der Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V
- Feststellung zur Beteiligung der SSK gemäß § 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V
- Feststellung zur Beteiligung der nach § 136 Abs. 3 SGB V zu beteiligenden Organisationen (*bei QS-Maßnahmen*)

C-1.3 Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen

Der Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) hat in seiner Sitzung am 30. Mai 2018 folgende Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Feststellung zur Beteiligung der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
- Feststellung der Einschlägigkeit der in Kapitel C-4.3 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V. Die AWMF machte von der Gelegenheit, weitere ihrer Mitgliedsgesellschaften als einschlägig zu bestimmen, keinen Gebrauch.
- Feststellung der Betroffenheit der Medizinproduktehersteller

- Feststellung zur Beteiligung der Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V
- Feststellung zur Beteiligung der SSK gemäß § 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V

C-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 30. Mai 2018 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 31. Mai 2018 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von 4 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

C-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist.

C-4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen

C-4.1 Protonentherapie beim Prostatakarzinom

| Stellungnahmeberechtigte | Eingang der schriftlichen Stellungnahmen | Bemerkungen |
|--|--|---|
| Bundesärztekammer (BÄK) | | Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben. |
| Strahlenschutzkommission (SSK) | 15.06.2018 | Verzicht auf die Abgabe einer mündlichen Stellungnahme. |
| für QS-Maßnahmen ausgewählt | | |
| Deutscher Pflegerat | | Keine schriftlichen Stellungnahmen abgegeben. |
| Verband der Privaten Krankenversicherung | | |
| Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften vom G-BA bestimmt | | |
| Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) | | Keine schriftlichen Stellungnahmen abgegeben. |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) | | |
| Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP) | | |
| Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN) | | |
| Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) | | |
| Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO) | | |
| Deutsche Gesellschaft für Sexualmedizin, Sexualtherapie und Sexualwissenschaft e.V. (DGSMTW) | | |
| Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) | | |
| Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) | | |
| Deutsche Röntgengesellschaft (DRG) | | |

| Stellungnahmeberechtigte | Eingang der schriftlichen Stellungnahmen | Bemerkungen |
|--|--|---|
| Einschlägige, nicht in AWMF organisierte Fachgesellschaften | | |
| <i>Es wurde keine non-AWMF-Fachgesellschaft ausgewählt.</i> | | |
| Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V | | |
| Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland) | | Keine schriftlichen Stellungnahmen abgegeben. |
| Bundesverband der Hörgeräte-Industrie e.V. (BVHI) | | |
| Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT) | | |
| Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH) | | |
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) | | |
| Bundesverband Gesundheits-IT e.V. | | |
| Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed) | | |
| Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom) | | |
| Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS) | | |
| Verband CPM Therapie e.V. | | |
| Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI) | | |
| Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH) | | |
| Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI) | | |
| Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI) | | |
| Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT) | | |
| Betroffene Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V | | |
| VARIAN Medical Systems Particle Therapy GmbH | | Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben. |

C-4.2 Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom

| Stellungnahmeberechtigte | Eingang der schriftlichen Stellungnahmen | Bemerkungen |
|---|---|---|
| Bundesärztekammer (BÄK) | | Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben. |
| Strahlenschutzkommission (SSK) | 15.06.2018 | Verzicht auf die Abgabe einer mündlichen Stellungnahme. |
| für QS-Maßnahmen ausgewählt | | |
| Deutscher Pflegerat | | Keine schriftlichen Stellungnahmen abgegeben. |
| Verband der Privaten Krankenversicherung | | |
| Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften vom G-BA bestimmt | | |
| Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV) | 27.06.2018 | Verzicht auf die Abgabe einer mündlichen Stellungnahme. |
| Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH) | | Keine schriftlichen Stellungnahmen abgegeben. |
| Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (DGE-BV) | | |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) | | |
| Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP) | | |
| Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN) | | |
| Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) | | |
| Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO) | | |
| Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) | | |
| Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) | | |
| Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) | | |
| Deutsche Röntgengesellschaft (DRG) | | |

| Stellungnahmeberechtigte | Eingang der schriftlichen Stellungnahmen | Bemerkungen |
|--|--|---|
| Einschlägige, nicht in AWMF organisierte Fachgesellschaften | | |
| <i>Es wurde keine non-AWMF-Fachgesellschaft ausgewählt.</i> | | |
| Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V | | |
| Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland) | | Keine schriftlichen Stellungnahmen abgegeben. |
| Bundesverband der Hörgeräte-Industrie e.V. (BVHI) | | |
| Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT) | | |
| Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH) | | |
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) | | |
| Bundesverband Gesundheits-IT e.V. | | |
| Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed) | | |
| Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom) | | |
| Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS) | | |
| Verband CPM Therapie e.V. | | |
| Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI) | | |
| Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH) | | |
| Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI) | | |
| Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI) | | |
| Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT) | | |
| Betroffene Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V | | |
| VARIAN Medical Systems Particle Therapy GmbH | | Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben. |

C-4.3 Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen

| Stellungnahmeberechtigte | Eingang der schriftlichen Stellungnahmen | Bemerkungen |
|--|---|---|
| Bundesärztekammer (BÄK) | Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben. | |
| Strahlenschutzkommission (SSK) | 15.06.2018 | Verzicht auf die Abgabe einer mündlichen Stellungnahme. |
| Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften | | |
| vom G-BA bestimmt | | |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) | Keine schriftlichen Stellungnahmen abgegeben. | |
| Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP) | | |
| Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie e.V. (DGNC) | | |
| Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) | | |
| Deutsche Gesellschaft für Neurologische Rehabilitation (DGNR) | | |
| Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR) | | |
| Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN) | | |
| Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) | | |
| Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO) | | |
| Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) | | |
| Deutsche Röntgengesellschaft (DRG) | | |
| Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) | | |
| Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) | | |
| Einschlägige, nicht in AWMF organisierte Fachgesellschaften | | |
| <i>Es wurde keine non-AWMF-Fachgesellschaft ausgewählt.</i> | | |

| Stellungnahmeberechtigte | Eingang der schriftlichen Stellungnahmen | Bemerkungen |
|--|--|---|
| Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V | | |
| Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland) | | Keine schriftlichen Stellungnahmen abgegeben. |
| Bundesverband der Hörgeräte-Industrie e.V. (BVHI) | | |
| Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT) | | |
| Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH) | | |
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) | | |
| Bundesverband Gesundheits-IT e.V. | | |
| Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed) | | |
| Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom) | | |
| Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS) | | |
| Verband CPM Therapie e.V. | | |
| Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI) | | |
| Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH) | | |
| Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI) | | |
| Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI) | | |
| Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT) | | |
| Betroffene Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V | | |
| VARIAN Medical Systems Particle Therapy GmbH | | Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben. |

C-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Neben den nachgenannten Unterlagen wurden den Stellungnehmern die Zusammenfassende Dokumentation (Stand: 30. Mai 2018) übermittelt.

C-5.1 Protonentherapie beim Prostatakarzinom

C-5.1.1 Beschlussentwurf zur Änderung der KHMe-RL

| |
|---|
| <p>[Schlüsselwörter]</p> <p>Beschlussentwurf  Gemeinsamer Bundesausschuss</p> <p>des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Protonentherapie beim Prostatakarzinom</p> <p>Vom <u>Beschlussdatum</u></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am <u>T. Monat JJJJ</u> beschlossen, die Anlage II der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. S. 4466), zuletzt geändert am <u>T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen])</u>, wie folgt zu ändern:</p> <p>I. Im Abschnitt A (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) wird in Nummer 2.1 die Datumsangabe „31. Dezember 2018“ durch die Datumsangabe „31. Dezember 2021“ ersetzt.</p> <p>II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.</p> <p>Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.</p> <p>Berlin, den <u>Beschlussdatum</u></p> <p>Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende</p> <p>Prof. Hecken</p> |
|---|

C-5.1.2 **Beschlussentwurf über Maßnahmen zur Qualitätssicherung**

[Schlüsselwörter]

 **Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des Prostatakarzinoms

Vom **Beschlussdatum**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am **T. Monat JJJJ** beschlossen, den Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des Prostatakarzinoms in der Fassung vom 19. Juni 2008 (BAnz. S. 3571), zuletzt geändert am 20. Juli 2017 (BAnz AT 18.10.2017 B5), wie folgt zu ändern:

- I. Im § 6 (Gültigkeitsdauer) wird die Datumsangabe „31. Dezember 2018“ durch die Datumsangabe „31. Dezember 2021“ ersetzt.
- II. Die Änderung der Regelung tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den **Beschlussdatum**

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

C-5.1.3 Tragende Gründe

Stand 30.05.2018

Tragende Gründe



zu den Beschlusssentwürfen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung und über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung: Protonentherapie beim Prostatakarzinom

Vom Beschlussdatum

Inhalt

| | | |
|-----|---|---|
| 1. | Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung..... | 2 |
| 2.1 | Hintergrund..... | 2 |
| 2.2 | Studienlage bei Beschlussfassung im Jahr 2008..... | 2 |
| 2.3 | Entwicklung der Studienlage seit Beschlussfassung 2008 und aktuelle Studienlage | 3 |
| | 2.3.1 Identifizierte abgeschlossene Studien | 3 |
| | 2.3.2 Identifizierte laufende Studien | 3 |
| 2.4 | Bewertung der aktuellen Studienlage | 3 |
| 2.5 | Würdigung der Stellungnahmen..... | 4 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung..... | 4 |
| 4. | Verfahrensablauf | 4 |
| 5. | Fazit | 5 |

1. Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Absatz 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.

Der G-BA kann nach 2. Kapitel § 14 Absatz 1 seiner Verfahrensordnung (VerfO) bei Methoden, bei denen der Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, Beschlüsse mit der Maßgabe treffen, dass bei Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137c SGB V eine Aussetzung der Beschlussfassung mit der Maßgabe erfolgt, dass innerhalb einer vom Plenum hierfür zu setzenden Frist der Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien geführt werden kann.

Soweit eine Aussetzung nach 2. Kapitel § 14 Absatz 1 Spiegelstrich 2 VerfO erfolgt, soll nach dessen Satz 2 die Beschlussfassung mit Anforderungen an die Strukturqualität, Prozessqualität und/oder an die Ergebnisqualität der Leistungserbringung gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation verbunden werden.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Auf der Grundlage eines Antrags zur Überprüfung der Protonentherapie beim Prostatakarzinom gemäß § 137c SGB V aus dem Jahr 2001 hatte der G-BA das Bewertungsverfahren zur Protonentherapie beim Prostatakarzinom mit Beschluss vom 19. Juni 2008 ausgesetzt; die Gültigkeit des Aussetzungsbeschlusses wurde bis zum 31. Dezember 2018 befristet.

Der vorgenannte Aussetzungsbeschluss wurde mit einem Beschluss über Maßnahmen zur Sicherung der Struktur- und der Prozessqualität der Leistungserbringung gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation verbunden und ebenfalls bis zum 31. Dezember 2018 befristet. Mit Beschluss vom 20. Juli 2017 wurden Änderungen an den Maßnahmen zur Qualitätssicherung beschlossen.

2.2 Studienlage bei Beschlussfassung im Jahr 2008

Der Aussetzungsbeschluss wurde mit der Aufforderung verbunden, dass die Leistungserbringer innerhalb von 12 Monaten ein wissenschaftlich valides Konzept für eine umsetzbare prospektive kontrollierte, möglichst randomisierte Studie für alle im Rahmen der Aussetzung in Frage kommenden Patientengruppen dem G-BA vorlegen.

2.3 Entwicklung der Studienlage seit Beschlussfassung 2008 und aktuelle Studienlage

Entsprechend der Bestimmungen in der Verfahrensordnung (2. Kapitel § 14 Absatz 5) wurden regelmäßige Update-Recherchen durchgeführt und es wurde geprüft, ob die Voraussetzungen für eine weitere Aussetzung noch vorliegen oder ob die Beratungen vor dem Ende der Aussetzungsfrist wieder aufgenommen werden sollten. Im Ergebnis waren die Voraussetzungen für eine Wiederaufnahme der Beratungen bisher nicht erfüllt.

Allerdings ist die seinerzeit erhoffte Studie (vgl. Abschnitt 2.2) in der Folge des Beschlusses nicht zustande gekommen. In den Update-Recherchen wurden jedoch international zwischenzeitlich zur Nutzenbewertung voraussichtlich geeignete, randomisierte Studien identifiziert.

Einige Studien konnten abgeschlossen werden (s. Abschnitt 2.3.1), andere wurden neu begonnen und laufen gegenwärtig noch (s. Abschnitt 2.3.2). Die Bewertung der gegenwärtigen Studienlage beruht auf der zuletzt am 11. Dezember 2017 durch die Fachberatung Medizin durchgeführten 5. Update-Recherche (s. Abschlussbericht).

2.3.1 Identifizierte abgeschlossene Studien

Zur laufenden Studie „Study of Hypo-fractionated Proton Radiation for Low Risk Prostate Cancer“ (Vergleich von hypofraktionierter vs. standardfraktionierter Protonentherapie [NCT01230866]) wurde eine Interimanalyse publiziert (Vargas et al. 2016). Die Ergebnisse der abgeschlossenen Studie „Ion Prostate Irradiation (IPI)“ (Vergleich von Protonentherapie vs. Carbon-Ionen-Therapie [NCT01641185]) wurden ebenfalls publiziert (Habl et al. 2016).

2.3.2 Identifizierte laufende Studien

Für die Studie „Proton Therapy vs. IMRT for Low or Intermediate Risk Prostate Cancer“ [NCT01617161] ist ein Abschluss Ende 2018 angegeben. Aufgrund der aktuell noch laufenden Rekrutierung und der vorgesehenen Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren für den primären Endpunkt können Ergebnisse voraussichtlich jedoch erst 2021 erwartet werden. Zudem wurde im Rahmen der Studienregisterrecherche im Jahr 2017 wurde eine neue laufende zweiarmige randomisierte kontrollierte Studie des National Cancer Center, Korea mit dem Titel „Prostate Cancer - Localized Adenocarcinoma Proton Therapy“ (Vergleich von unterschiedlichen Fraktionierungen [NCT03285815]) identifiziert.

2.4 Bewertung der aktuellen Studienlage

Vorliegende Publikationen von Interimanalysen und einer abgeschlossenen Studie sind zur Nutzenbewertung nicht ausreichend, insbesondere da die Vergleichsinterventionen nicht dem aktuellen Therapiestandard in der Strahlentherapie entsprechen (Vergleich zwischen verschiedenen Formen der Protonentherapie [NCT01230866] oder Vergleich zur Schwerionentherapie [NCT01641185]).

Dies gilt auch für die neu begonnene Studie [NCT03285815], die lediglich zwei verschiedene Fraktionierungen vergleicht. Für eine Nutzenbewertung geeignet erscheint jedoch die noch laufende randomisierte Studie „Proton Therapy vs. IMRT for Low or Intermediate Risk Prostate Cancer“ (NCT01617161). Von dieser kann erwartet werden, dass diese im Jahr 2018 abgeschlossen wird und dass Ergebnisse für die Nutzenbewertung herangezogen werden können. Aufgrund der vorgesehenen Beobachtungszeit werden die Ergebnisse voraussichtlich im Jahr 2021 zur Verfügung stehen.

2.5 Würdigung der Stellungnahmen

Wird nach Stellungnahmeverfahren ergänzt

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

| Datum | Gremium | Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt |
|------------|---------------------|--|
| 19.06.2008 | Plenum | Beschluss über Änderung der KHMe-RL: Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Protonentherapie beim Prostatakarzinom |
| 01.01.2009 | | Inkrafttreten des o. g. Beschlusses |
| 03.11.2011 | UA MB | Sachstandsbericht |
| 25.04.2013 | UA MB | Sachstandsbericht |
| 29.01.2015 | UA MB | Sachstandsbericht |
| 26.01.2016 | UA MB | Sachstandsbericht |
| 16.01.2018 | UA MB | Sachstandsbericht |
| 23.04.2018 | AG Protonentherapie | Erstellung der Beschlussdokumente zur Verlängerung der Aussetzung und der Gültigkeit der QS-Maßnahmen |
| 30.05.2018 | UA MB | Einleitung des Stellungnahmeverfahrens |
| | | Stellungnahme von [Stellungnehmer/-in] |
| | | Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme |
| 06.08.2018 | AG Protonentherapie | Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen |
| 23.08.2018 | UA MB | Anhörung und abschließende Beratung im UA MB |
| | Plenum | Beschlussfassung |

5. Fazit

Die Aussetzung des Bewertungsverfahrens und die Maßnahmen zur Qualitätssicherung bzgl. der Protonentherapie beim Prostatakarzinom werden bis zum 31. Dezember 2021 verlängert.

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

C-5.2 Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom

C-5.2.1 Beschlusssentwurf zur Änderung der KHMe-RL

[Schlüsselwörter]

Beschlusssentwurf



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom

Vom **Beschlussdatum**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Anlage II der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. S. 4466), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]), wie folgt zu ändern:

- I. Im Abschnitt A (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) wird in Nummer 2.4 die Datumsangabe „31. Dezember 2018“ durch die Datumsangabe „31. Dezember 2021“ ersetzt.
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den **Beschlussdatum**

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

C-5.2.2 **Beschlussentwurf über Maßnahmen zur Qualitätssicherung**

[Schlüsselwörter]

 **Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom

Vom Beschlussdatum

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, den Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom in der Fassung vom 15. Dezember 2011 (BAnz AT 08.11.2012 B3), zuletzt geändert am 20. Juli 2017 (BAnz AT 18.10.2017 B4), wie folgt zu ändern:

- I. Im § 6 (Gültigkeitsdauer) wird die Datumsangabe „31. Dezember 2018“ durch die Datumsangabe „31. Dezember 2021“ ersetzt.
- II. Die Änderung der Regelung tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

C-5.2.3 Tragende Gründe

Stand 30.05.2018

[Schlüsselwörter]

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zu den Beschlusssentwürfen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung und über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung: Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom

Vom Beschlussdatum

Inhalt

| | | |
|-----|---|---|
| 1. | Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung..... | 2 |
| 2.1 | Hintergrund..... | 2 |
| 2.2 | Studienlage bei Beschlussfassung im Jahr 2011..... | 2 |
| 2.3 | Entwicklung der Studienlage seit Beschlussfassung 2011 und akute Studienlage | 3 |
| | 2.3.1 Identifizierte abgeschlossene Studien | 3 |
| | 2.3.2 Identifizierte laufende Studien | 4 |
| 2.4 | Bewertung der aktuellen Studienlage | 4 |
| 2.5 | Würdigung der Stellungnahmen..... | 4 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung..... | 4 |
| 4. | Verfahrensablauf | 4 |
| 5. | Fazit | 5 |

1. Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Absatz 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.

Der G-BA kann nach 2. Kapitel § 14 Absatz 1 seiner Verfahrensordnung (VerfO) bei Methoden, bei denen der Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, Beschlüsse mit der Maßgabe treffen, dass bei Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137c SGB V eine Aussetzung der Beschlussfassung mit der Maßgabe erfolgt, dass innerhalb einer vom Plenum hierfür zu setzenden Frist der Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien geführt werden kann.

Soweit eine Aussetzung nach 2. Kapitel § 14 Absatz 1 Spiegelstrich 2 VerfO erfolgt, soll nach dessen Satz 2 die Beschlussfassung mit Anforderungen an die Strukturqualität, Prozessqualität und/oder an die Ergebnisqualität der Leistungserbringung gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation verbunden werden.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Auf der Grundlage eines Antrags zur Überprüfung der Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom gemäß § 137c Absatz 1 SGB V aus dem Jahr 2001 hatte der G-BA das Bewertungsverfahren zur Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom mit Beschluss vom 15. Dezember 2011 ausgesetzt; die Gültigkeit des Aussetzungsbeschlusses wurde bis zum 31. Dezember 2018 befristet.

Der vorgenannte Aussetzungsbeschluss wurde mit einem Beschluss über Maßnahmen zur Sicherung der Struktur- und der Prozessqualität der Leistungserbringung gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation verbunden und ebenfalls bis zum 31. Dezember 2018 befristet. Mit Beschluss vom 20. Juli 2017 wurden Änderungen an den Maßnahmen zur Qualitätssicherung beschlossen.

2.2 Studienlage bei Beschlussfassung im Jahr 2011

Im Abschlussbericht zum Beschluss vom 15. Dezember 2011 wird ausgeführt:

„Basierend auf Mitteilungen von Mitgliedern der die Protonentherapie beratenden Arbeitsgruppe, konnten Hinweise auf laufende bzw. geplante Studien zur Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom gewonnen werden. So ist am Westdeutschen Protonentherapiezentrum (WPE) in Essen eine Studie geplant, in der Patienten mit Ösophaguskarzinom mit Protonentherapie behandelt werden sollen. Das vorläufige Studienprotokoll liegt dem G-BA vor¹: Es handelt sich um eine randomisierte Phase II Studie,

¹ Definitive proton vs photon radiotherapy in combination with standard chemotherapy for locally advanced esophageal cancer – a randomized Phase II study – (WPE 11-14/1 V1.0 vom 25.05.2011; Principal investigator: Prof. Dr. Martin Stuschke)

in der die definitive Protonen-Strahlentherapie mit der Photon-Strahlentherapie bei simultaner Chemotherapie verglichen wird. Die Dosierung im Zielvolumen ist in beiden Armen gleich. Primärer Endpunkt ist die vergleichende Charakterisierung der Nebenwirkungen der Therapiealternativen in Bezug auf Lebensqualität, Herz-, Lungen-, und Hämatotoxizität und schweren Nebenwirkungen an allen Organen. Patienten mit einem histologisch gesicherten, lokal fortgeschrittenen Karzinom im thorakalen Ösophagus, die nicht für eine Operation in Frage kommen, können in die Studie aufgenommen werden. Insgesamt werden 74 (2 x 37) Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Vorgesehener Rekrutierungszeitraum ist Mitte 2012 bis Mitte 2015. Das M. D. Anderson Cancer Center der Universität Texas in Houston führt gegenwärtig eine Studie "Simultaneous Integrated Boost (SIB) in Esophageal Cancer"² durch, in der Patienten mit einer kombinierten Radiochemotherapie behandelt werden. Die Studie wurde im April 2010 begonnen und soll im April 2013 abgeschlossen werden. Es ist die Rekrutierung von 21 Patienten geplant. Nach einer persönlichen Mitteilung kommt im Rahmen der Radiotherapie dabei auch die Protonentherapie zum Einsatz, zukünftig vermutlich auch als intensitätsmodulierte Therapie (IMPT) und mit Hilfe eines "Gating"-Verfahrens. Ebenfalls am M. D. Anderson Cancer Center wird gegenwärtig eine Studie ("Oxaliplatin-Based Chemotherapy and Chemoradiotherapy or Chemoradiotherapy in Esophageal or Gastroesophageal Carcinoma")³ bei Patienten mit Ösophaguskarzinom durchgeführt, bei der eine Teilgruppe der Patienten mit Protonentherapie behandelt wird. Die Studie wurde bereits im April 2005 begonnen und soll im April 2012 abgeschlossen werden. Nach persönlicher Auskunft der Studienleitung sind hier jedoch keine Ergebnisse zu erwarten, die dezidiert eine Bewertung der Protonentherapie erlauben würden. In einer publizierten Studie zur Bestrahlungsplanung⁴ wird die Durchführung weiterer Studien angekündigt. In einer persönlichen Mitteilung wird zusätzlich darauf verwiesen, dass eine randomisierte Studie zum Vergleich von Protonen- und Photonentherapie bei Ösophaguskarzinom am M. D. Anderson Cancer Center gegenwärtig geplant sei."

2.3 Entwicklung der Studienlage seit Beschlussfassung 2011 und aktuelle Studienlage

Entsprechend der Bestimmungen in der Verfahrensordnung (2. Kapitel § 14 Absatz 5) wurden regelmäßige Update-Recherchen durchgeführt und es wurde geprüft, ob die Voraussetzungen für eine weitere Aussetzung noch vorliegen oder ob die Beratungen vor dem Ende der Aussetzungsfrist wieder aufgenommen werden sollten. Im Ergebnis waren die Voraussetzungen für eine Wiederaufnahme der Beratungen bisher nicht erfüllt.

In der Folge des Beschlusses ist zwar eine Studie in Deutschland bisher nicht zustande gekommen (vgl. Abschnitt 2.2), es wurde jedoch international zwischenzeitlich eine zur Nutzenbewertung voraussichtlich geeignete, randomisierte Studie identifiziert (vgl. Abschnitt 2.3.2).

Die Bewertung der gegenwärtigen Studienlage beruht auf der zuletzt am 8. Januar 2018 durch die Fachberatung Medizin durchgeführten Update-Recherche (s. Abschlussbericht).

2.3.1 Identifizierte abgeschlossene Studien

Es wurden keine Ergebnis-Publikationen von zur Nutzenbewertung geeigneten Studien identifiziert.

² <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01102088>

³ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00525915>

⁴ Welsh J, Gomez D, Palmer MB, Riley BA, Mayankkumar AV, Komaki R, Dong L, Zhu XR, Likhacheva A, Liao Z, Hofstetter WL, Ajani JA, Cox JD. Intensity-Modulated Proton Therapy Further Reduces Normal Tissue Exposure During Definitive Therapy for Locally Advanced Distal Esophageal Tumors: A Dosimetric Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Apr 4. [Epub ahead of print]

2.3.2 Identifizierte laufende Studien

Die im Rahmen der Update-Recherchen identifizierte Studie „Phase IIB Randomized Trial of Proton Beam Therapy Versus Intensity-Modulated Radiation Therapy for the Treatment of Esophageal Cancer“ (NCT01512589) läuft gegenwärtig. In dieser sollen als primäre Endpunkte das progressionsfreie Überleben nach sechs Wochen und die Gesamtzahl der Toxizitäten nach 12 Monaten geprüft werden. Der Registereintrag in Bezug auf das erwartete Studienende wurde während der Durchführung der Studie korrigiert. Ergebnisse werden laut aktuellem Registereintrag im April 2019 erwartet.

2.4 Bewertung der aktuellen Studienlage

Die genannte randomisierte Studie NCT01512589 lässt erwarten, dass deren Ergebnisse für eine abschließende Nutzenbewertung maßgeblich herangezogen werden können. Aufgrund von eingetretenen Verzögerungen und Verschiebungen des erwarteten Studienabschlusses ist zu erwarten, dass Ergebnisse im Jahr 2021 genutzt werden können. Liegen Ergebnisse bereits früher vor, ist eine Wiederaufnahme der Beratungen möglich.

2.5 Würdigung der Stellungnahmen

Wird nach Stellungnahmeverfahren ergänzt

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

| Datum | Gremium | Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt |
|------------|---------------------|---|
| 01.12.2011 | Plenum | Beschluss über Änderung der KHMe-RL (Aussetzung des Bewertungsverfahrens bis 31.12.2018) und Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung (QS-Maßnahmen) |
| 09.11.2012 | | Inkrafttreten des o. g. Beschlusses |
| 27.03.2014 | UA MB | Sachstandsbericht |
| 30.07.2015 | UA MB | Sachstandsbericht |
| 27.10.2016 | UA MB | Sachstandsbericht |
| 22.02.2018 | UA MB | Sachstandsbericht |
| 23.04.2018 | AG Protonentherapie | Erstellung der Beschlussdokumente zur Verlängerung der Aussetzung und der Gültigkeit der QS-Maßnahmen |
| 30.05.2018 | UA MB | Einleitung des Stellungnahmeverfahrens |

| Datum | Gremium | Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt |
|------------|-----------------------------|--|
| | | Stellungnahme von [Stellungnehmer/-in] |
| | | Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme |
| 06.08.2018 | AG Protonen- therapie | Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen |
| 23.08.2018 | UA MB | Anhörung und abschließende Beratung im UA MB |
| | Plenum | Beschlussfassung |

5. Fazit

Die Aussetzung des Bewertungsverfahrens und die Maßnahmen zur Qualitätssicherung bzgl. der Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom werden bis zum 31. Dezember 2021 verlängert.

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

C-5.3 Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen

C-5.3.1 Beschlussentwurf zur Änderung der KHMe-RL

[Schlüsselwörter]

Beschlussentwurf



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen

Vom Beschlussdatum

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Anlage II der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. S. 4466), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]), wie folgt zu ändern:

- I. Im Abschnitt A (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) wird in Nummer 2.5 die Datumsangabe „31. Dezember 2018“ durch die Datumsangabe „31. Dezember 2025“ ersetzt.
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

C-5.3.2 Tragende Gründe

Stand 30.05.2018

[Schlüsselwörter]

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen

Vom Beschlussdatum

Inhalt

| | | |
|-----|---|---|
| 1. | Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung..... | 2 |
| 2.1 | Hintergrund..... | 2 |
| 2.2 | Studienlage bei Beschlussfassung im Jahr 2014..... | 2 |
| 2.3 | Entwicklung der Studienlage seit Beschlussfassung 2014 und aktuelle Studienlage | 3 |
| | 2.3.1 Identifizierte abgeschlossene Studien..... | 3 |
| | 2.3.2 Identifizierte laufende Studien..... | 3 |
| 2.4 | Bewertung der aktuellen Studienlage | 4 |
| 2.5 | Würdigung der Stellungnahmen..... | 4 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung..... | 4 |
| 4. | Verfahrensablauf | 5 |
| 5. | Fazit | 5 |

1. Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Absatz 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.

Der G-BA kann nach 2. Kapitel § 14 Absatz 1 seiner Verfahrensordnung (VerfO) bei Methoden, bei denen der Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, Beschlüsse mit der Maßgabe treffen, dass bei Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137c SGB V eine Aussetzung der Beschlussfassung mit der Maßgabe erfolgt, dass innerhalb einer vom Plenum hierfür zu setzenden Frist der Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien geführt werden kann.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Auf der Grundlage eines Antrags zur Überprüfung der Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen gemäß § 137c SGB V aus dem Jahr 2001 hatte der G-BA das Bewertungsverfahren zur Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen mit Beschluss vom 19. Juni 2014 ausgesetzt; die Gültigkeit des Aussetzungsbeschlusses wurde bis zum 31. Dezember 2018 befristet.

2.2 Studienlage bei Beschlussfassung im Jahr 2014

In den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 19. Juni 2014 wird ausgeführt:

„Neben einigen laufenden Studien zu niedriggradigen Gliomen liegen dem Gemeinsamen Bundesausschuss hierzu eine Reihe von Studienprotokollentwürfen des Westdeutschen Protonentherapiezentrum in Essen vor, die auch erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren betreffen (WPE 09-11/3 V 1.0, WPE 09-11/2 V1.0, WPE 09-11/1 V1.1). Dabei handelt es sich um geplante, nicht-kontrollierte, prospektive, einarmige Studien, die der Evidenzstufe IV der Verfahrensordnung zuzuordnen sind. Eine bereits laufende, randomisierte Studie ist zur Nutzenbewertung ungeeignet, da die Protonentherapie hier mit einer inadäquaten Vergleichstherapie (Schwerionen-Bestrahlung) verglichen wird, die nicht dem Therapiestandard entspricht.

Darüber hinaus werden in einer laufenden Studie (NCT01854554) des M. D. Anderson Cancer Center in den USA 80 Patienten mit Grad IV-Gliomen randomisiert (Studie der Evidenzstufe I nach 2. Kapitel § 11 Absatz 3 VerfO) entweder mit intensitätsmodulierter Photonentherapie (IMRT) oder mit intensitätsmodulierter Protonentherapie (IMPT) behandelt. Als primäre Zielgröße wird die Kognition (bzw. der Zeitverlauf des Verlustes kognitiver Fähigkeiten, time to cognitive failure) angegeben. Die Studie soll im Mai 2017 abgeschlossen werden. Aus der Bewertung der sektorenübergreifenden Notwendigkeit sowie der sektorspezifischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit ergeben sich keine relevanten, zusätzlichen Erkenntnisse.

Basierend auf dieser Grundlage ist in der Gesamtbewertung davon auszugehen, dass die Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen das Potenzial einer notwendigen Behandlungsalternative entsprechend § 137c Absatz 1 Satz 3 i. V. m. § 137e Abs. 1 SGB V birgt. Bisherige Studien zeigen teilweise ungünstige Ergebnisse von Dosiseskulationen. Demzufolge werden auf Fallserienniveau (Evidenzstufe IV) maximale Gesamtdosen von 60 Gy diskutiert, so dass die weiteren Ergebnisse der laufenden Studien – auch hinsichtlich niedrigerer Dosen oder höherem Evidenzniveau – abzuwarten sind. Diese laufenden Studien – insbesondere auch das RCT (NCT01854554) - sind in der Gesamtabwägung geeignet, eine Aussetzung des Beratungsverfahrens gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 1 VerFO zu begründen.“

2.3 Entwicklung der Studienlage seit Beschlussfassung 2014 und aktuelle Studienlage

Entsprechend der Bestimmungen in der Verfahrensordnung (2. Kapitel § 14 Absatz 5) wurden regelmäßige Update-Recherchen durchgeführt und es wurde geprüft, ob die Voraussetzungen für eine weitere Aussetzung noch vorliegen oder ob die Beratungen vor dem Ende der Aussetzungsfrist wiederaufgenommen werden sollten. Im Ergebnis waren die Voraussetzungen für eine Wiederaufnahme der Beratungen bisher nicht erfüllt.

2.3.1 Identifizierte abgeschlossene Studien

Durch eine Updaterecherche der Fachberatung Medizin des G-BA vom 2. November 2017 wurden keine Ergebnis-Publikationen von zur Nutzenbewertung geeigneten Studien identifiziert.

2.3.2 Identifizierte laufende Studien

In den einschlägigen Studienregistern (Recherche der Fachberatung Medizin des G-BA vom 28. November 2017) ist die bereits im Aussetzungsbeschluss 2014 dargestellte Studie des M.D. Anderson Cancer Center in den USA (NCT01854554) weiterhin zu finden. Die aktuellen Registereinträge zeigen auf, dass Ergebnisse dieser Studie nun im Jahr 2019 zu erwarten sind.

Zudem wurde eine weitere Studie mit einer höheren Fallzahl identifiziert und ebenfalls als relevant für die Nutzenbewertung eingestuft. In dieser vierarmigen randomisierten kontrollierten Studie (RCT) des National Cancer Institute (NCI) und der Radiation Therapy Oncology Group in den USA (NCT02179086) sollen 606 Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, um Aussagen über den Nutzen einer dosiseskalierten und intensivitätsmodulierten Photonen-Radiotherapie (Gruppe B) oder einer Protonentherapie (Gruppe C) gegenüber einer konventionellen Radiotherapie mit der Standarddosis (Gruppe A1, A2) zu treffen. Unabhängig von der randomisiert zugeordneten Protonen- oder Photonen-Therapie erhalten alle Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie mit Temozolomid. Die Auswertung dieser Studie soll primär auf den 5-Jahres-Überlebensraten basieren, das progressionsfreie Überleben soll ebenso wie auch aufgetretene Toxizitäten oder Veränderungen der kognitiven Funktion in der Auswertung Berücksichtigung finden. Anhand der aktuellen Studienregistereinträge wird von einem Abschluss der Studie im Jahr 2024 ausgegangen.

Im Rahmen der Studienregisterrecherche im Jahr 2017 wurde außerdem ein neues laufendes RCT des NCI, Radiation Therapy Oncology Group (USA) mit dem Titel "Proton Beam or Intensity-Modulated Radiation Therapy in Preserving Brain Function in Patients With IDH Mutant Grade II or III Glioma" (NCT03180502) identifiziert. Bei dieser Studie handelt es sich um ein zweiarmliges RCT mit 120 geplanten Patienten und Patientinnen mit Gliomen Grad II bzw. III mit bestimmten genetischen Mutationen¹, die mit einer Kombination aus Bestrahlung (Protonentherapie vs. Photonentherapie [IMRT]) und dem Zytostatikum Temozolomid behandelt werden. Primärer Endpunkt der Studie sind kognitive Veränderungen². Der Abschluss der Studie ist für das Jahr 2027 geplant.

Außerdem ist dem G-BA eine Studie aus dem Westdeutschen Protonentherapiezentrum Essen (WPE) angekündigt worden, die bei Patientinnen und Patienten mit gliomatösen Hirntumoren (Grad II-III) Protonen- vs. Photonenstrahlentherapie randomisiert untersuchen soll. Diese befände sich zurzeit in Planung.

2.4 Bewertung der aktuellen Studienlage

Von der randomisierten Studie NCT01854554 kann zwar erwartet werden, dass diese im Jahr 2019 abgeschlossen wird, allerdings wird in Kenntnis der weiteren Studienlage die Anzahl der Patientinnen und Patienten (90) und der primäre Endpunkt kognitive Änderungen in dem kurzen Zeitraum der Nachbeobachtung von vier Monaten als nicht mehr ausreichend für eine abschließende Nutzenbewertung angesehen.

Der G-BA geht nun davon aus, dass insbesondere von den Ergebnissen der im Rahmen der Update-Recherche der Fachberatung Medizin neu identifizierten, randomisierten Studie NCT02179086 erwartet werden kann, dass deren Ergebnisse für eine abschließende Nutzenbewertung maßgeblich herangezogen werden können. Dies begründet sich durch die hohe Fallzahl (606), den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren, die Kombination mit einer Temozolomid-basierten Chemotherapie in allen Studienarmen und relevante Haupt- und Nebenzielkriterien. Die Ergebnisse werden im Jahr 2024 erwartet.

Demgegenüber ist aufgrund der längeren Studiendauer bis zum Jahre 2027 von der Studie NCT03180502, auch in Anbetracht der viel geringeren Patientenzahl (120), kein weitergehender Beitrag zu einer Nutzenbewertung zu erwarten.

2.5 Würdigung der Stellungnahmen

Wird nach Stellungnahmeverfahren ergänzt

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo.

1 IDH mutant grade II or III glioma
2 change in cognition as measured by the CTB COMP score

4. **Verfahrensablauf**

| Datum | Gremium | Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt |
|------------|---------------------|--|
| 19.06.2014 | Plenum | Beschluss über Änderung der KHMe-RL: Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren |
| 06.09.2014 | | Inkrafttreten des o. g. Beschlusses |
| 26.01.2016 | UA MB | Sachstandsbericht |
| 16.01.2018 | UA MB | Sachstandsbericht |
| 23.04.2018 | AG Protonentherapie | Erstellung der Beschlussdokumente zur Verlängerung der Aussetzung und der Gültigkeit der QS-Maßnahmen |
| 30.05.2018 | UA MB | Einleitung des Stellungnahmeverfahrens |
| | | Stellungnahme von [Stellungnehmer/-in] |
| | | Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme |
| 06.08.2018 | AG Protonentherapie | Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen |
| 23.08.2018 | UA MB | Anhörung und abschließende Beratung im UA MB |
| | Plenum | Beschlussfassung |

5. **Fazit**

Die Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen wird bis zum 31. Dezember 2025 verlängert, da insbesondere von der Studie NCT02179086 erwartet werden kann, dass deren Ergebnisse für eine abschließende Nutzenbewertung maßgeblich herangezogen werden können.

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

C-6 Schriftliche Stellungnahmen

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind im Kapitel C-8.1 abgebildet. In den nachstehenden Tabellen sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

Eine Anhörung hat nicht stattgefunden, weil die entsprechenden Stellungnehmer auf ihr Recht zur Abgabe einer mündlichen Stellungnahme verzichtet haben.

| Inst. / Org. | Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung | Auswertung |
|--|--|---|
| SSK | <p>Im Auftrag von Herrn Prof Dr. Delorme, dem Vorsitzenden des Ausschusses "Strahlenschutz in der Medizin" der Strahlenschutzkommission, und im Einvernehmen mit Herrn Prof. Dr. Breckow, dem Vorsitzenden der Strahlenschutzkommission, teilen wir Ihnen mit, dass die Strahlenschutzkommission die Unterlagen geprüft hat, und dass aus Sicht des Strahlenschutzes keine Einwände gegen die Beschlussentwürfe bzgl. der</p> <ul style="list-style-type: none"> - Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen - Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom - Protonentherapie beim Prostatakarzinom <p>bestehen.</p> <p>Die SSK weist allerdings darauf hin, dass die Protonentherapiezentren in Deutschland motiviert werden sollten, eigene randomisierte Studien zur Protonentherapie bei den drei fraglichen Tumorentitäten (Gliome, Ösophaguskarzinome, High-Risk-Prostatakarzinome) zu etablieren.</p> | <p>Die SSK äußert in ihrer Stellungnahme keine Einwände und Überarbeitungsvorschläge zu den Beschlussentwürfen.</p> |
| Stellungnahme zur Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom | | |
| DGAV | <p>Die DGAV sieht keine Notwendigkeit den Beschlussentwurf des G-BA zu ändern.</p> | <p>Die DGAV äußert in ihrer Stellungnahme keine Einwände und Überarbeitungsvorschläge zum Beschlussentwurf.</p> |

C-7 Würdigung der Stellungnahmen

Da keine Einwände oder Änderungswünsche in den Stellungnahmen vorgetragen wurden, ergibt sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den Beschlussentwürfen.

C-8 Anhang: Stellungnahmen

C-8.1 Schriftliche Stellungnahmen

C-8.1.1 Schriftliche Stellungnahme der Strahlenschutzkommission (SSK)

Stellungnahme der Strahlenschutzkommission

Sehr geehrte Frau Sommer,

im Auftrag von Herrn Prof Dr. Delorme, dem Vorsitzenden des Ausschusses "Strahlenschutz in der Medizin" der Strahlenschutzkommission, und im Einvernehmen mit Herrn Prof. Dr. Breckow, dem Vorsitzenden der Strahlenschutzkommission, teilen wir Ihnen mit, dass die Strahlenschutzkommission die Unterlagen geprüft hat, und dass aus Sicht des Strahlenschutzes keine Einwände gegen die Beschlussentwürfe bzgl. der

- Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen
- Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom
- Protonentherapie beim Prostatakarzinom

bestehen.

Die SSK weist allerdings darauf hin, dass die Protonentherapiezentren in Deutschland motiviert werden sollten, eigene randomisierte Studien zur Protonentherapie bei den drei fraglichen Tumorentitäten (Gliome, Ösophaguskarzinome, High-Risk-Prostatakarzinome) zu etablieren.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

--

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Simone Tewes

SSK-Geschäftsstelle beim Bundesamt für Strahlenschutz
Postfach 12 06 29
D-53048 Bonn
Tel.: 030/18305-3746

C-8.1.2 Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Stellungnahme

| |
|---|
| Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) |
| 27.06.2018 |

1. KHMe-RL: Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom

| Stellungnahme / Änderungsvorschlag | Begründung |
|---|------------|
| Die DGAV sieht keine Notwendigkeit den Beschlussentwurf des G-Ba zu ändern. | |
| | |
| | |
| | |

2. QS-Maßnahmen: Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom

| Stellungnahme / Änderungsvorschlag | Begründung |
|---|------------|
| Die DGAV sieht keine Notwendigkeit den Beschlussentwurf des G-Ba zu ändern. | |
| | |
| | |
| | |

Prof Dr HJ Buhr

Sekretär

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie