

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zu den Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses

- über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Protonentherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom der UICC Stadien I bis III,
- über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) der UICC Stadien I-III:

Verlängerung der Gültigkeitsdauer

Vom 20. August 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
2.1 Prüfung der Voraussetzungen	5
2.2 Ergebnis der Prüfung in Bezug auf die bereits im Sachstandbericht 2012 bekannten Studien	6
2.3 Ergebnis der Prüfung in Bezug auf zwischenzeitlich verfügbare Ergebnisse	6
2.4 Ergebnis der Prüfung in Bezug auf weitere laufende Studien anhand der Update-Recherche 2014	7
2.5 Zusammenfassung	8
3. Würdigung der Stellungnahmen	9
4. Bürokratiekostenermittlung	9
5. Verfahrensablauf	9
6. Fazit	10

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der G-BA hat am 21. Oktober 2010 für die Protonentherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen (NSCLC) Lungenkarzinom der UICC Stadien I bis III den Beschluss zur Aussetzung des Bewertungsverfahrens gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 der Verfahrensordnung (a. F.) des G-BA (VerfO) und den zugehörigen Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung (QS-Maßnahmen) der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom der UICC Stadien I-III gefasst. Die Beschlüsse sind am 14. Januar 2011 in Kraft getreten. Anlage II der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) umfasst die Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind. Die o. g. Beschlüsse über die Aussetzung des Bewertungsverfahrens und über die QS-Maßnahmen sind bis zum 31. Dezember 2015 gültig.

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

Eine konkrete Benennung von Studien war im Beschluss von 2010 in Bezug auf die Protonentherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen (NSCLC) Lungenkarzinom der UICC Stadien I bis III nicht erfolgt, da die Aussetzung auf der generellen Erwartung gründete, dass in deutschen Protonentherapiezentren Studien durchgeführt werden würden. Aufgrund der regelmäßig erstellten Sachstandsberichte zu laufenden Aussetzungen auf der Grundlage des 2. Kapitel § 14 Abs. 5 Satz 1 VerfO konnten mittlerweile konkrete Studien benannt werden.

Auf Basis des Sachstandsberichts 2012 liegen insbesondere zwei laufende randomisierte kontrollierte Studien (RCT) auf höchstem Evidenzniveau vor, die durch ein weiteres laufendes RCT ergänzt werden, welches im Jahr 2014 vom G-BA identifiziert worden ist.

Die weitere Aussetzung der Beschlussfassung der Protonentherapie beim inoperablen NSCLC der UICC Stadien I bis III gründet sich damit derzeit insbesondere auf drei randomisierte Studien:

1. In der Studie "Image-Guided Adaptive Conformal Photon Versus Proton Therapy" (ClinicalTrials.gov Registrier-Nr. NCT00915005) wird die Anwendung der stereotaktischen Strahlentherapie mit Photonen mit einer stereotaktischen Strahlentherapie mit Protonen, bei jeweils variierenden Strahlendosen von 66 bis 74 Gy in konventioneller Fraktionierung) bei geplanten 168 Patienten im Stadium I bis IIIB verglichen. Der primäre Endpunkt der Studie ist das Tumorrezidiv. Der Abschluss der Studie war ursprünglich für das Jahr 2013 und ist aktuell für das Jahr 2016 geplant.
2. In der Studie "Stereotactic Body Radiotherapy versus Stereotactic Body Proton Therapy" (ClinicalTrials.gov Registrier-Nr. NCT01511081) soll die Anwendung der stereotaktischen Strahlentherapie mit Photonen mit einer stereotaktischen Strahlentherapie mit Protonen, bei jeweils 50 Gy und 4 Fraktionen hinsichtlich Behandlungstoxizität und Behandlungsansprechen verglichen werden.

Der Beginn der Studie ist für Juni 2012 und der Abschluss für 2016 terminiert.

3. In der Studie „Randomized Trial Comparing Overall Survival After Photon Versus Proton Chemoradiotherapy for Inoperable Stage II-IIIB NSCLC“ (ClinicalTrials.gov Registrier-Nr. NCT01993810) wird die Protonen- mit der Photonenstrahlentherapie in Bezug auf das Gesamtüberleben (primäre Zielgröße) verglichen. Die Studie soll laut Studienregistereintrag Ende 2020 abgeschlossen sein.

2.1 Prüfung der Voraussetzungen

Zur Entscheidungsfindung über das weitere Vorgehen nach Ablauf des bis Ende 2015 befristeten Aussetzungsbeschlusses ist zunächst zu prüfen,

- ob die Erwartung, dass die bereits bekannten Studien nach deren Abschluss eine Nutzenbewertung der Protonentherapie bei NSCLC ermöglichen, noch weiterhin besteht (1. Kriterium).
- Es ist weiter (2. Kriterium) zu prüfen, ob zwischenzeitlich Ergebnisse aus Studien publiziert worden sind, die zum Zeitpunkt der letzten Prüfung nicht bekannt bzw. nicht in Studienregister identifiziert worden waren und zur Nutzenbewertung ebenfalls geeignet sind und ggf. auch eine frühere Entscheidung ermöglichen.
- Es ist zusätzlich zu prüfen (3. Kriterium), ob weitere laufende Studien bekannt sind oder zwischenzeitlich neue laufende Studien begonnen wurden (z. B. auch Studien die zum Zeitpunkt der letzten Prüfung nicht bekannt oder nicht in Studienregistern identifiziert worden waren), die ebenfalls zur Nutzenbewertung geeignete Ergebnisse erwarten lassen.

Um Ergebnisse zur Prüfung der drei genannten Sachverhalte (und weitere Kontext-Informationen) zur Verfügung zu haben, wurde die Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses gebeten, geeignete Recherchen durchzuführen. Sie hat die Ergebnisse dieser Recherchen am 09. Mai 2014 zur Verfügung gestellt (s. Zusammenfassende Dokumentation, Abschnitt 2).

So wurde eine systematische Update-Recherche in Medline (PubMed), Embase, Biosis und The Cochrane Library für den Zeitraum Dezember 2011 bis Februar 2014 durchgeführt. 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, lung cancer, nsclc, non-small cell lung cancer, Lungenkarzinom und nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom in verschiedenen Variationen gesucht.

Dies ergab insgesamt 296 Dokumente, die einem 1. Screening unterzogen wurden. 43 Dokumente wurden für das 2. Screening eingeschlossen. Im 2. Screening wurden 6 Publikationen eingeschlossen, davon fünf systematische Reviews/ systematische Leitlinien/ HTAs (Tabelle 1, ZD) sowie eine Studie, die bislang nur als Kongressabstrakt vorliegt und deren Design nicht abschließend beurteilbar ist (Tabelle 2, ZD).

Durch das Update 2014 konnten keine Volltextdokumente von CCTs oder RCTs identifiziert werden. Im Vergleich zum ersten Update 2012, in dem bereits zwei laufende RCTs angeführt werden, wurde nunmehr ein weiteres laufendes bzw. geplantes RCT identifiziert (Nr. 1, Tabelle 3, ZD).

2.2 Ergebnis der Prüfung in Bezug auf die bereits im Sachstandbericht 2012 bekannten Studien

Die oben unter Abschnitt 2 erstgenannte Studie „Image-Guided Adaptive Conformal Photon Versus Proton Therapy“ (ClinicalTrials.gov Registrier-Nr. NCT00915005; Patienten in den Stadien II-III) zeigt bei genauer Prüfung des Studienregistereintrages und dessen Veränderungshistorie (Stand: 03.09.2014), dass hier im Zeitverlauf eine Vielzahl von Überarbeitungen vorgenommen wurden.

Insbesondere wurde das Datum des voraussichtlichen Studienabschlusses mehrfach verschoben und zugleich die Zahl der einzuschließenden Patientinnen und Patienten ebenfalls mehrfach erhöht. Mit Eintrag vom 25.09.2013 wurde das erwartete Abschlussdatum der Studie („*Primary completion date*“) auf den Juni 2016 festgelegt. Aufgrund der daraus resultierenden Unsicherheit, ob aus dieser Studie und zu welchem Zeitpunkt noch Ergebnisse erwartet werden können, erfolgte eine Kontaktaufnahme und entsprechende Befragung der Studienverantwortlichen. Die Studienverantwortlichen haben daraufhin mitgeteilt¹, dass das Rekrutierungsziel im Juni 2014 erreicht worden sei und vorläufige Ergebnisse im Jahr 2015 erwartet würden. Eine weitere Prüfung des Studienregistereintrages (Stand: 10.12.2014) zeigt ebenfalls, dass die Rekrutierung abgeschlossen und das erwartete Abschlussdatum auch hier mit Juni 2016 angegeben ist. Der primäre Endpunkt der Studien wurde inzwischen geändert. Nunmehr ist nicht mehr das Auftreten eines Tumorrezidivs, sondern die Zeit bis zum Behandlungsversagen („*Time to treatment failure*“) als primärer Endpunkt angegeben.

Betreffend der oben unter Abschnitt 2 zweitgenannten Studie (Stereotactic Body Radiotherapy versus Stereotactic Body Proton Therapy, ClinicalTrials.gov Registrier-Nr. NCT01511081; Patienten im Stadium I und selektiv im Stadium II) zeigt eine Prüfung des Studienregistereintrages bzw. eine Prüfung von dessen Veränderungshistorie, dass keine wesentlichen Überarbeitungen (Stand: 03.09.2014) zu verzeichnen sind.

Insbesondere ist der Studienabschluss nach wie vor für das Jahr 2016 zu erwarten. Eine weitere Prüfung des Studienregistereintrages (Stand: 10.12.2014) bestätigt dies.

2.3 Ergebnis der Prüfung in Bezug auf zwischenzeitlich verfügbare Ergebnisse

Ergebnisse weiterer geeigneter Studien liegen nicht vor, um die Wiederaufnahme einer Nutzenbewertung zu veranlassen.

¹ “NCT00915005 [...] has reached the accrual goal in June of 2014. We are now waiting for one year follow-up for the last patient enrolled to this trial and expect to have [a] preliminary report sometime next year in 2015. This trial only randomized patients whose both IMRT and proton plans met dose constraints. [A] Total [of] 274 patients were enrolled and 150 randomized and evaluable.”

2.4 Ergebnis der Prüfung in Bezug auf weitere laufende Studien anhand der Update-Recherche 2014

Anhand der Update-Recherche der Fachberatung Medizin des G-BA im Jahr 2014 wurde eine weitere randomisierte, kontrollierte Studie identifiziert („Randomized Trial Comparing Overall Survival After Photon Versus Proton Chemoradiotherapy for Inoperable Stage II-IIIB NSCLC“, ClinicalTrials.gov Registrier-Nr. NCT01993810), die als drittgenannte Studie oben in Abschnitt 2 angeführt wird.

Der Studienregistereintrag erfolgte erstmalig im November 2013. Diese Studie vergleicht die Protonen- mit der Photonenstrahlentherapie in Bezug auf das Gesamtüberleben (primäre Zielgröße). Die Studie soll laut Studienregistereintrag Ende 2020 abgeschlossen sein.

Da die Studie wesentlich von denselben Zentren bzw. Studienverantwortlichen in wesentlich derselben Gruppe von Patientinnen und Patienten durchgeführt wird wie die oben erstgenannte Studie, erfolgte eine Kontaktaufnahme mit den Studienverantwortlichen.

Die Studienverantwortlichen haben daraufhin die auch der Studienregistereintragung entsprechenden wesentlichen Eckpunkte der Studien noch einmal formuliert². Insbesondere wurde zusätzlich mitgeteilt, dass in Bezug auf die Planung und Durchführung der Strahlentherapie ein Ansatz verfolgt wird, der eine flexible Dosis (60-70 Gy) in Bezug auf den Tumor erlaubt, abhängig von der Strahlenbelastung gesunden Gewebes. Eine weitere Prüfung des Studienregistereintrages (Stand: 10.12.2014) und dessen Veränderungshistorie bestätigt das geplante Abschlussdatum 2020 und zeigt, dass bisher keine wesentlichen Änderungen in Bezug auf zentrale Aspekte der Studie zu verzeichnen sind. Zudem sind weitere Informationen verfügbar: insbesondere ist das Protokoll der Studie öffentlich zugänglich³. Aus diesem Protokoll geht hervor, dass die Studie entsprechend einer Überlegenheitshypothese in Bezug auf die primäre Zielgröße (Gesamtüberleben) durchgeführt wird (Abschnitt 13.3.1, S. 61). Es sind auch eine Reihe von Interim-Analysen (Abschnitt 13.7. insbesondere Abschnitt 13.7.1.3, S. 67) geplant, die möglicherweise zu einem früheren Studienende führen werden. Zudem sind Informationen in Form eines Kongressabstracts⁴ in Bezug auf Dosisverteilungen verfügbar, die zeigen, dass wesentliche Vorgaben zu Strahlentherapiedosierungen bei den in der Studie geprüften Strahlentherapiemodalitäten eingehalten werden können.

² “NCT 01993810 is a [...] multicenter trial [...] the endpoint is OS. It is a phase III trial. Patient[s] will be randomized upfront between protons and photons. A normo toxicity approach is used in tumor dose prescription, therefore a range of the tumor dose is allowed (60-70 Gy) provided the normal tissue dose constraints are met.”

³ NRG ONCOLOGY. RTOG 1308. (ClinicalTrials.gov NCT #01993810). PHASE III RANDOMIZED TRIAL COMPARING OVERALL SURVIVAL AFTER PHOTON VERSUS PROTON CHEMORADIO THERAPY FOR INOPERABLE STAGE II-IIIB NSCLC (version date 10/24/13) <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=1308> [Zugriff: 11.12.2014]

⁴ Giaddui TG et al. A Dosimetric Pilot Study on the Feasibility of the Dosimetric Compliance Criteria of RTOG 1308: Phase III Randomized Trial Comparing Overall Survival After Photon Versus Proton Radiochemotherapy for Inoperable Stage II-IIIB NSCLC. International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics. Volume 90, Issue 1, Supplement, Page S147, September 1, 2014

2.5 Zusammenfassung

Die Prüfung für das weitere Vorgehen nach Ablauf der Aussetzungsfrist Ende 2015 ergibt, dass die Voraussetzungen für das Fortbestehen der Aussetzungen über das Jahr 2015 hinaus erfüllt sind. Auf Grundlage einer systematischen Update-Recherche im Jahr 2014 ist geprüft worden, ob aussetzungsrelevante laufende Studien und Publikationen von relevanten Studienergebnissen vorliegen. Als Resultat sind insbesondere drei laufende RCT anzuführen. Relevante Ergebnisse, um die Wiederaufnahme der Nutzenbewertung zu veranlassen, liegen bislang nicht vor.

Für die beiden vorab aus dem Jahr 2012 bereits bekannten Studien werden nach aktueller Recherche die Ergebnisse im Jahr 2016 erwartet. In einer dieser Studien werden Patienten mit inoperablen NSCLC der UICC-Stadien II-III hinsichtlich „Time to treatment failure“ als Hauptzielgröße und in der anderen Studie Patienten im Stadium I und selektiv im Stadium II hinsichtlich Behandlungstoxizität und -ansprechen untersucht. Für das in der aktuellen Recherche zusätzlich ermittelte, laufende RCT wird der Studienabschluss im Jahr 2020 antizipiert.

Diese Studie umfasst, wie eine der vorgenannten Studien auch, Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis III. Die Besonderheit liegt in der Wahl der Zielgrößen, da sie untersucht, ob die Protonentherapie der Photonentherapie in Bezug auf das Gesamtüberleben überlegen ist.

Zusammenfassend erscheint eine Verlängerung der Befristung der Aussetzung bis zum 31.12.2021 sachgerecht. Unbenommen davon bleibt die jährliche Evaluation der aktuellen Studienlage im Rahmen der Erstellung eines Sachstandberichtes, um die vorzeitige Wiederaufnahme der Nutzenbewertung zu prüfen. Insbesondere nach der Fertigstellung der beiden erstgenannten, laufenden RCT im Jahr 2016 und den dann möglicherweise zusätzlich vorliegenden Interimsanalysen der dritten, aktuell laufenden und/ oder anderen Studienergebnissen bleibt zu prüfen, ob eventuell früher eine Nutzenbewertung auf einer geeigneten Studiengrundlage getroffen erfolgen kann.

3. Würdigung der Stellungnahmen

Das Stellungnahmeverfahren und die Beteiligung gemäß § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V sind im Abschlussbericht, Kapitel 3 dargestellt.

Aufgrund der zustimmenden Stellungnahmen ergibt sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den Beschlussskizzen.

4. Bürokratiekostenermittlung

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

5. Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten
G-BA	21.10.2010	<ul style="list-style-type: none">Beschluss über Änderung der KHMe-RL: Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Protonentherapie beim inoperablen NSCLC der UICC Stadien I bis IIIBeschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung: Protonentherapie beim inoperablen NSCLC der UICC Stadien I bis III
	14.01.2011	Inkrafttreten der o. g. Beschlüsse
UA MB	28.06.2012	Sachstandsbericht
UA MB	28.05.2014	<ul style="list-style-type: none">SachstandsberichtBeauftragung der AG Protonentherapie mit den Beratungen zum Gültigkeitsende der Aussetzung und der QS-Maßnahmen
AG Protonentherapie	23.03.2015	Erstellung der Beschlussskizzen, der Tragenden Gründe und der ZD zur Verlängerung der Aussetzung und der QS-Maßnahmen
UA MB	23.04.2015	<ul style="list-style-type: none">Zustimmung zu den Beschlussskizzen, zu den Tragenden Gründen und zu der ZDBestimmung der StellungnahmeberechtigtenBeschluss über die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
	24.04.2015	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
	20.05.2015	Eingang der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
	22.05.2015	Eingang der Stellungnahme der Bundesärztekammer
	22.05.2015	Fristende des Stellungnahmeverfahrens

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten
AG Protonen- therapie	30.06.2015	<ul style="list-style-type: none"> • Auswertung der Stellungnahmen • Beratung der Beschlusssentwürfe, der Tragenden Gründe und der ZD
UA MB	30.07.2015	<ul style="list-style-type: none"> • Würdigung der Stellungnahmen • abschließende Beratungen zur Verlängerung der Aussetzung und der QS-Maßnahmen
Plenum	20.08.2015	<ul style="list-style-type: none"> • Beschluss zur Änderung der KHMe-RL: Verlängerung der Aussetzung des Bewertungsverfahrens • Beschluss zur Änderung der QS-Maßnahmen
	21.10.2015	Nicht-Beanstandung der Beschlüsse durch das BMG
	03.11.2015	Veröffentlichung der Beschlüsse im Bundesanzeiger
	04.11.2015	Inkrafttreten der Beschlüsse

6. Fazit

Die Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Protonentherapie beim inoperablen NSCLC der UICC Stadien I bis III und der Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem NSCLC der UICC Stadien I-III werden bis zum 31. Dezember 2021 verlängert.

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

Berlin, den 20. August 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken