

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zu den Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses

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

Vom 15. Oktober 2020

### Inhalt

1.	Rechtsgrundlage .....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Hintergrund .....	2
2.2	Studienlage bei Verlängerung der Aussetzung im Jahr 2015.....	2
2.3	Entwicklung der Studienlage seit Verlängerung der Aussetzung und aktuelle Studienlage .....	3
2.3.1	Identifizierte abgeschlossene Studien.....	3
2.3.2	Identifizierte laufende Studien.....	4
2.4	Bewertung der aktuellen Studienlage.....	5
2.5	Würdigung der Stellungnahmen.....	6
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	6
4.	Verfahrensablauf .....	6
5.	Fazit .....	7

## **1. Rechtsgrundlage**

Auf der Grundlage des § 137c Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V auf Antrag 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 G-BA 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 G-BA eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V.

Gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann der G-BA 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 inoperablen hepatozellulären Karzinom (HCC) gemäß § 137c Absatz 1 SGB V hatte der G-BA das Bewertungsverfahren mit Beschluss vom 16. Juli 2009 im Hinblick auf geplante Studien bis zum 31. Dezember 2016 ausgesetzt. Mit Beschluss vom 27. November 2015 wurde die Aussetzung im Hinblick auf laufende Studien bis zum 31. Dezember 2020 verlängert.

Die vorgenannten Aussetzungsbeschlüsse wurden mit Beschlüssen 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 2020 befristet. Mit Beschluss vom 20. Juli 2017 wurden Änderungen an den Maßnahmen zur Qualitätssicherung beschlossen.

### **2.2 Studienlage bei Verlängerung der Aussetzung im Jahr 2015**

In den Tragenden Gründen zur Verlängerung der Aussetzung am 27. November 2015 wird ausgeführt:

„Als Resultat [einer systematischen Update-Recherche im Jahr 2014] sind insbesondere drei laufende randomisierte kontrollierte Studien (RCT) anzuführen, die das Fortbestehen der Aussetzung nach Ablauf der Aussetzungsfrist Ende 2016 begründen. [...]:

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

## **2.3 Entwicklung der Studienlage seit Verlängerung der Aussetzung 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.

Die Bewertung der gegenwärtigen Studienlage beruht auf den zuletzt am 22. November 2019 und 3. Juni 2020 durch die Fachberatung Medizin durchgeführten Update-Recherchen (s. Abschlussbericht).

### **2.3.1 Identifizierte abgeschlossene Studien**

Durch die Update-Recherchen der Fachberatung Medizin wurden keine Ergebnis-Publikationen von zur Nutzenbewertung geeigneten Studien identifiziert.

### 2.3.2 Identifizierte laufende Studien

In den einschlägigen Studienregistern sind derzeit insgesamt fünf RCTs enthalten. Davon drei RCTs, die bereits bei der Verlängerung der Aussetzung im Jahr 2015 bekannt waren (folgende Nummern 1 bis 3), ein RCT, das beim letzten Sachstandsbericht im Jahr 2016 identifiziert wurde (folgende Nummer 4) sowie ein im aktuellen Update 2019 neu identifiziertes RCT (folgende Nummer 5).

1. In der Studie „Transarterial Chemoembolization Versus Proton Beam Radiotherapy for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma“ (NCT00857805) wird die Anwendung der Strahlentherapie mit Protonen mit einer transarteriellen Chemoembolisation verglichen. Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben. Es ist die Rekrutierung von 220 Patientinnen und Patienten geplant. Der Abschluss der Studie war ursprünglich für das Jahr 2013 geplant. Im Eintrag des Studienregisters ist derzeit als Abschluss Januar 2018 angegeben, allerdings wurde der Eintrag zuletzt im März 2017 aktualisiert. Bei der Vorbereitung des letzten Sachstandsberichtes wurde daher im Oktober 2019 per E-Mail-Kontakt der Studienleiter angeschrieben. Hierbei wurde folgendes mitgeteilt: *„We have thus far enrolled 68 subjects out of which 60% of those enrolled have since passed away. We are still gathering data on those alive/active subjects. Our Co-Principal Investigators- Dr. Bush & Dr. De Vera have encouraged us to continue data collection & with approximate completion date of Feb/March 2020. Final results with a Paper Publication/Article can be expected before then (early 2020).“*

Da bei der aktuellen Recherche keine Ergebnispublikation zu dieser Studie identifiziert werden konnte, wurde der Studienleiter erneut angeschrieben. Folgende Informationen wurden zur Verfügung gestellt: *„Thank you for your follow-up email regarding this study. We still do not have any publication or article. In lieu of recent events, a lot of our research projects have been placed on the back burner. We will be terminating & closing this project very soon.“* Auf die Nachfrage, ob der Zeitraum spezifiziert werden könnte oder bereits Daten vorliegen, die dem G-BA zur Verfügung gestellt werden könnten, kam folgende Antwort: *„Within 2 months“.*

Bei der Einschätzung, ob diese Studie eine valide Nutzenbewertung ermöglichen kann, ist zu beachten, dass offensichtlich nur 68 von ursprünglich 220 geplanten Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten.

2. In der Studie „Proton Beam Radiotherapy Plus Sorafenib Versus Sorafenib for Patients With Hepatocellular Carcinoma Exceeding San Francisco Criteria“ (NCT01141478) wird die Anwendung der Strahlentherapie mit Protonen und zusätzlich der Gabe von Sorafenib mit einer alleinigen Gabe von Sorafenib verglichen. Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben. Es ist die Rekrutierung von 220 Patientinnen und Patienten geplant. Der Abschluss der Studie war ursprünglich für das Jahr 2016 geplant. Im Eintrag des Studienregisters ist derzeit als Abschluss Juni 2018 angegeben, allerdings wurde der Eintrag zuletzt im November 2016 aktualisiert. Bei der Vorbereitung des letzten Sachstandsberichtes wurde daher im Oktober 2019 versucht per E-Mail-Kontakt den Studienleiter anzuschreiben. Leider erfolgte bei insgesamt drei Kontaktversuchen keine Reaktion und bei der aktuellen Recherche konnte keine Ergebnispublikation zu dieser Studie identifiziert werden.

Es bleibt somit unklar, ob diese Studie weitergeführt wird und wann ggf. mit Ergebnissen zu rechnen ist.

3. In der Studie „Comparison Between Radiofrequency Ablation and Hypofractionated Proton Beam Radiation for Recurrent/Residual HCC“ (NCT01963429) wird die Protonentherapie mit einer Radiofrequenzablation verglichen. Es ist die Rekrutierung von 144 Patientinnen und Patienten geplant. Die Studie ist als Nichtunterlegenheitsstudie in Bezug auf die primäre Zielgröße des progressionsfreien Überlebens konzipiert. Der Abschluss der Studie war für Dezember 2018 geplant, allerdings wurde der Eintrag zuletzt im August 2018 aktualisiert. Bei der Vorbereitung des letzten Sachstandberichtes wurde daher im Oktober 2019 per E-Mail-Kontakt der Studienleiter angeschrieben. Hierbei wurde folgendes mitgeteilt: *„The study was a little later than scheduled, and now all of target number patient were enrolled. Fortunately, all of 2-year-follow-up observations will be done by the end of January next year, and we will able to present the results next spring.“*

Da bei der aktuellen Recherche im Juni 2020 keine Ergebnispublikation zu dieser Studie identifiziert werden konnte, wurde der Studienleiter erneut angeschrieben. Bis zum Erstellungsdatum der Stellungnahme erfolgte jedoch keine Antwort, sodass unklar bleibt, wann die Ergebnisse publiziert werden.

Bei der Einschätzung, ob diese Studie eine valide Nutzenbewertung ermöglichen kann, ist zu beachten, dass in diese Studie nur Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder mit residualem Tumor nach vorheriger anderer Behandlung eingeschlossen werden.

4. Im Rahmen der zweiarmigen Studie „Proton Radiotherapy Versus Radiofrequency Ablation for Patients With Medium or Large Hepatocellular Carcinoma“ (NCT02640924) soll die Anwendung der Protonentherapie (Gesamtdosis 66 CGE in 10 Fraktionen, 5 Tage pro Woche) mit der Radiofrequenzablation hinsichtlich der lokalen Kontrollrate als primärem Endpunkt verglichen werden. Es ist die Rekrutierung von 166 Patientinnen und Patienten geplant. Der Abschluss ist derzeit für das Jahr 2021 geplant. Diese Studie rekrutiert laut Studienregistereintrag.
5. Im RCT mit dem Titel „A Phase III Randomized Trial of Protons Versus Photons for Hepatocellular Carcinoma“ (NCT03186898) wird die Anwendung der Strahlentherapie mit Protonen mit der Strahlentherapie mit Photonen (beide Prüfinterventionen: 5 oder 15 Fraktionen, für 15 bis 24 Tage) verglichen. Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben. Es ist die Rekrutierung von 186 Patientinnen und Patienten geplant. Die Studie wird in den USA in derzeit siebzehn Studienzentren (Stand Juni 2020) durchgeführt. Der Abschluss ist für August 2027 geplant.

## **2.4 Bewertung der aktuellen Studienlage**

Die genannten randomisierten Studien NCT00857805 (o. g. Nummer 1) und NCT02640924 (o. g. Nummer 4) lassen erwarten, dass deren Ergebnisse für eine abschließende Nutzenbewertung maßgeblich herangezogen werden können. Aufgrund von eingetretenen Verzögerungen und Verschiebungen der erwarteten Studienabschlüsse ist zu erwarten, dass Ergebnisse im Jahr 2022 genutzt werden können. Liegen Ergebnisse bereits früher vor, ist eine Wiederaufnahme der Beratungen möglich.

## 2.5 Würdigung der Stellungnahmen

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

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

## 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/wichtige Eckdaten
16.07.2009	Plenum	<ul style="list-style-type: none"><li>• Beschluss über Änderung der KHMe-RL: Aussetzung des Bewertungsverfahrens bis 31.12.2016</li><li>• Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung</li></ul>
27.11.2015	Plenum	<ul style="list-style-type: none"><li>• Beschluss über Änderung der KHMe-RL: Verlängerung der Aussetzung bis 31.12.2020</li><li>• Beschluss zur Verlängerung der QS-Maßnahmen bis 31.12.2020</li></ul>
23.01.2020	UA MB	Sachstandsbericht
02.07.2020	AG Protonen-therapie	Erstellung der Beschlussentwürfe und der Tragenden Gründe zur Verlängerung der Aussetzung und der QS-Maßnahmen bis 30.06.2022
23.07.2020	UA MB	<ul style="list-style-type: none"><li>• Beratung der Beschlussunterlagen</li><li>• Bestimmung der Stellungnahmeberechtigten</li><li>• Einleitung des Stellungnahmeverfahrens</li></ul>
05.08.2020	DEGRO	Stellungnahme
19.08.2020	SSK	Stellungnahme
24.08.2020		Fristende des Stellungnahmeverfahrens
	AG Protonen-therapie	<ul style="list-style-type: none"><li>• Auswertung der Stellungnahmen</li><li>• Beratung der Beschlussunterlagen</li></ul>
24.09.2020	UA MB	<ul style="list-style-type: none"><li>• Würdigung der Stellungnahmen</li><li>• abschließende Beratungen im UA MB</li></ul>
15.10.2020	Plenum	<ul style="list-style-type: none"><li>• Beschluss zur Änderung der KHMe-RL: Verlängerung der Aussetzung des Bewertungsverfahrens bis 30.06.2022</li><li>• Beschluss zur Verlängerung der QS-Maßnahmen bis 30.06.2022</li></ul>

## **5. Fazit**

Die Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Protonentherapie beim inoperablen HCC und die Gültigkeit des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem HCC werden bis zum 30. Juni 2022 verlängert.

Berlin, den 15. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken