

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 20. September 2018

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 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.“

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 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 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

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.

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 Protonen- therapie	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
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

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 20. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken