

Abschlussbericht



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung und Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Protonentherapie beim inoperablen hepatozellulären Karzinom

Verlängerung der Aussetzung und der Gültigkeitsdauer der Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Beschluss vom 15. Oktober 2020

24. Dezember 2020

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 Beschluss	1
A-1	Tragende Gründe	1
A-1.1	Rechtsgrundlage.....	1
A-1.2	Eckpunkte der Entscheidung.....	1
A-1.2.1	Hintergrund.....	1
A-1.2.2	Studienlage bei Verlängerung der Aussetzung im Jahr 2015.....	2
A-1.2.3	Entwicklung der Studienlage seit Verlängerung der Aussetzung und aktuelle Studienlage.....	2
A-1.2.3.1	Identifizierte abgeschlossene Studien.....	2
A-1.2.3.2	Identifizierte laufende Studien.....	3
A-1.2.4	Bewertung der aktuellen Studienlage.....	4
A-1.2.5	Würdigung der Stellungnahmen.....	4
A-1.3	Bürokratiekostenermittlung.....	4
A-1.4	Verfahrensablauf.....	5
A-1.5	Fazit.....	5
A-2	Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Protonentherapie beim inoperablen hepatozellulären Karzinom	6
A-3	Beschluss über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC): Verlängerung der Gültigkeitsdauer	7
B	Stellungnahmen der Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA	8
B-1	Stellungnahme der Abteilung Fachberatung Medizin vom 22. November 2019	8
B-1.1	Sachverhalt.....	8
B-1.2	Methodisches Vorgehen/Prüfung der Studienlage.....	8
B-1.3	Ergebnisse.....	9
B-1.4	Referenzen.....	13
B-1.5	Recherchestrategie.....	13
B-1.6	Suchbegriffe für die freie Internetsuche.....	16
B-1.7	Recherche in Studienregistern.....	16
B-2	Stellungnahme der Abteilung Fachberatung Medizin vom 12. Juni 2020, Ergänzung des Updates 2019	17
B-2.1	Sachverhalt.....	17
B-2.2	Methodisches Vorgehen/Prüfung der Studienlage.....	17
B-2.3	Ergebnisse.....	18
B-2.4	Zusammenfassung.....	21
B-2.5	Recherchestrategie.....	22
B-2.6	Suchbegriffe für die freie Internetsuche.....	24
B-2.7	Recherche in Studienregistern.....	25

C	Stellungnahmeverfahren	26
C-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen	26
C-2	Schriftliche Stellungnahmen	28
C-2.1	Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO).....	28
C-2.2	Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	30
C-2.3	Schriftliche Stellungnahme der Strahlenschutzkommission (SSK).....	32
C-3	Auswertung der Stellungnahmen	34
C-4	Würdigung der Stellungnahmen	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LL	Leitlinie
N	Anzahl
RCT	randomisierte kontrollierte Studie/n (randomized controlled trial/s)
RL	Richtlinie
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
SR	Systematischer Review
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Tragende Gründe

A-1.1 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.

A-1.2 Eckpunkte der Entscheidung

A-1.2.1 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.

A-1.2.2 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.“*

A-1.2.3 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).

A-1.2.3.1 Identifizierte abgeschlossene Studien

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

A-1.2.3.2 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 be 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 Prüfinerventionen: 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.

A-1.2.4 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.

A-1.2.5 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.

A-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-1.4 Verfahrensablauf

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

A-1.5 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

**A-2 Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden
Krankenhausbehandlung:
Protonentherapie beim inoperablen hepatozellulären Karzinom**

Veröffentlicht im Bundesanzeiger am 23.12.2020, AT B2

Beschluss

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden
Krankenhausbehandlung:**

Protonentherapie beim inoperablen hepatozellulären Karzinom

Vom 15. Oktober 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2020 beschlossen, die Anlage II der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. S. 4466), die zuletzt am 16. Januar 2020 (BAnz AT 08.04.2020 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Abschnitt A (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) wird wie folgt geändert:
In Nummer 2.2 (Protonentherapie beim inoperablen hepatozellulären Karzinom) wird das Datum „31. Dezember 2020“ ersetzt durch das Datum „30. Juni 2022“.
- 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 15. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-3 Beschluss über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC): Verlängerung der Gültigkeitsdauer

Veröffentlicht im Bundesanzeiger am 23.12.2020, AT B1

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC):

Verlängerung der Gültigkeitsdauer

Vom 15. Oktober 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2020 beschlossen, den Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC) in der Fassung vom 16. Juli 2009 (BAnz. S. 3326), der zuletzt am 20. Juli 2017 (BAnz AT 18.10.2017 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Das Datum „31. Dezember 2020“ wird jeweils ersetzt durch das Datum „30. Juni 2022“.
- II. Die Änderung der Regelungen 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 15. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B Stellungnahmen der Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA

B-1 Stellungnahme der Abteilung Fachberatung Medizin vom 22. November 2019

B-1.1 Sachverhalt

Für das Thema Protonentherapie beim inoperablen hepatozellulären Karzinom (HCC) wurde das Bewertungsverfahren mit Beschluss vom 16.07.2009 ausgesetzt (Ablauf der Aussetzungsfrist Ende 2016). Mit Beschluss vom 27.11.2015 wurde die Aussetzung beim inoperablen HCC bis zum 31.12.2020 verlängert. Gemäß 2. Kap. §14 Abs. 4 S 2 VerfO soll zu Aussetzungsbeschlüssen im Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) 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 für einen Sachstandsbericht. 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 Methodisches Vorgehen/Prüfung der Studienlage

Für die Stellungnahme wurde eine systematische Literaturrecherche nach evidenzbasierten Leitlinien, systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und kontrollierte Studien durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf Mai 2016 – September 2019 eingeschränkt und die Recherche am 04.09.2019 abgeschlossen. Folgende Datenbanken und Internetseiten wurden dafür durchsucht: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials), MEDLINE (OVID), EMBASE, BIOSIS (OVID), AWMF, GIN, TRIP-Database, CRD-HTA, SIGN, NICE, ESMO, NCCN, NCI, CADTH, AHS. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen Leitlinien. 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 Suchfilter verwandt.

Die Recherche ergab insgesamt 498 Dokumente, die einem 1. Screening unterzogen wurden. Das Ergebnis ist in der beigefügten "Literatur für das Titel- und Abstract-Screening"-Liste (Rohliste) dokumentiert. 79 Dokumente wurden für das 2. Screening eingeschlossen. Im 2. Screening wurden fünf Publikationen eingeschlossen, davon vier systematische Reviews und eine Leitlinie (Tabelle 1). Die Ausschlusskriterien der ausgeschlossenen Dokumente im 2. Screening finden sich in der beigefügten "Literatur für das Volltext-Screening"-Liste (Basisliste).

Es wurde am 25.09.2019 eine Suche nach laufenden Studien (RCTs) in Studienregistern durchgeführt (vgl. Anhang).

Durch das Update 2019 wurde im Vergleich zum vierten Update 2016 ein weiteres laufendes bzw. geplantes RCT identifiziert (Nr. 1 in Tabelle 2). Für eine Gesamtübersicht wurden auch die vier bereits bekannten RCTs in Tabelle 2 zusätzlich aufgeführt (ab Nr. 2). Diese sind in der Tabelle hellgrau hinterlegt.

Zusätzlich wurden am 15. Oktober 2019 Anfragen an die Studienleiter für drei laufende Studien (ab Nr. 3 in der Tabelle 2) versendet, um nähere Auskunft zu den Studien zu erhalten. Zwei Reminder (am 20. Oktober sowie am 4.11.2019) wurden versandt, falls auf die erste Anfrage keine Antwort erfolgte.

B-1.3 Ergebnisse

Tabelle 1: Systematische Reviews/systematische Leitlinien/HTAs

Nr.	Publikation	Design	Identifizierte Studien (im Update-Zeitraum)
1	Spychalski 2019 [4]	Systematischer Review	Es wurde eine Interimsanalyse eines RCT identifiziert (Bush et al.), der bereits im Update 2016 eingeschlossen wurde. Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden.
2	Igaki 2018 [2]	Systematischer Review	Es wurde eine Interimsanalyse eines RCT identifiziert (Bush et al.), der bereits im Update 2016 eingeschlossen wurde. Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden.
3	Abdel-Rahman 2017 [1]	Systematischer Review (Cochrane Review)	Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden.
4	Verma 2016 [5]	Systematischer Review	Es wurde eine Interimsanalyse eines RCT identifiziert (Bush et al.), der bereits im Update 2016 eingeschlossen wurde. Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden.
5	National Cancer Institute (NCI) 2019 [3]	Leitlinie	Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden.

Tabelle 2: Studienregistersuche nach laufenden und geplanten RCTs zur Protonentherapie beim HCC (Stand: 25.09.2019)

Nr.	Titel / NCT	Phase/ Status	Patienten- zahl	Design	Prüfintervention (Dosis)	Ort(e) der Studiendurchführung	Abschluss	Primärer Endpunkt	Link	Datum der Registration
1	A Phase III Randomized Trial of Protons Versus Photons for Hepatocellular Carcinoma NCT03186898	Phase 3 Recruiting	186 ≥18 Jahre	RCT Zwei- armige, unver- blindete Studie	<u>Arm A: Proton Therapy</u> (Radiation Therapy) Patients undergo proton therapy over 15-24 days for 5 or 15 fractions. <u>Arm B: Photon Therapy</u> (Radiation Therapy) Patients undergo photon therapy over 15-24 days for 5 or 15 fractions.	United States, multicenter Northwestern Medicine Cancer Center Warrenville Maryland Proton Treatment Center University of Maryland/Greenebaum Cancer Center Massachusetts General Hospital Cancer Center Washington University School of Medicine University of Cincinnati/Barrett Cancer Center MD Anderson Cancer Center	August 31, 2027	Overall Survival	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186898	First Posted: June 14, 2017 Last Update Posted: July 24, 2019 Last Verified: July 2019
Bereits bekannte RCTs aus dem letzten Update 2016 / aktualisierter Stand 25.09.2019 in rot wesentliche Änderungen zum letzten Stand										

Nr.	Titel / NCT	Phase/ Status	Patienten -zahl	Design	Prüfintervention (Dosis)	Ort(e) der Studiendurchführung	Abschluss	Primärer Endpunkt	Link	Datum der Registration
2	Proton Radiotherapy Versus Radiofrequency Ablation for Patients With Medium or Large Hepatocellular Carcinoma NCT02640924	Phase III Recruiting	166 ≥ 20 Jahre bis ≤ 85 Jahre	RCT Zwei-armige, unverblindete Studie	<u>Arm A Protonentherapie</u> (Gesamtdosis 66 CGE in 10 Fraktionen, 5 Tage pro Woche) <u>Arm B Radiofrequenzablation</u> mit Multiple-electrode radiofrequency with switch-controller system (ME-SWC RFA)	Taiwan Chang Gung Memorial Hospital	Dezember 2021	Local control rate (treatment in-field control rate)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02640924	First received: December 29, 2015 Last updated: March 21, 2016 Last verified: March 2016
3	A Randomized Phase III Study of the Comparison Between Radiofrequency Ablation and Hypofractionated Proton Beam Radiation in Patients With Recurrent/Residual Small Hepatocellular Carcinoma (APROH Study) NCT01963429	Phase III Recruiting	144 ≥ 18 Jahre	RCT, Zwei-armige, unverblindete Studie Nicht-unterlegene Studie	<u>Arm A</u> (Radiofrequenzablation) RFA electrode: Cool-tip RF ablation system (Covidien plc, 20 Lower Hatch Street Dublin 2, Ireland) and Well-Point RF Electrode (STARmed, Korea) <u>Arm B (Proton)</u> 66 GyE /10 fx, 6.6GyE fraction dose, 5 days/week	Republic of Korea National Cancer Center, Korea	Dezember 2018 Ergebnisse im Frühjahr 2020 erwartet 1	local progression-free survival (Time Frame: up to 2 years)	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01963429	First received: October 16, 2013 Last updated: August 23, 2018 Last verified: August 2018
4	Randomized Controlled Trial of Transarterial	Phase: unknown	220	RCT,	<u>Arm A TACE</u>	United States, California	Januar 2018	Overall survival	http://clinicaltrials.gov/ct2/	First received:

1 Antwort des Studienleiters Joong-Won Park per E-Mail am 16.10.2019: „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.”

Nr.	Titel / NCT	Phase/ Status	Patienten- zahl	Design	Prüfintervention (Dosis)	Ort(e) der Studiendurchführung	Abschluss	Primärer Endpunkt	Link	Datum der Registration
	Chemoembolization Versus Proton Beam Radiotherapy for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma NCT00857805	Status: Unknown	≥ 18 Jahre	Zwei-armige, unverblindete Studie	Application of carboplatin, doxorubicin in ethiodol into the artery for one or more sessions. <u>Arm B Protonentherapie</u> keine Dosisangaben zur Protonentherapie bei 15 consecutive sessions	Loma Linda University Medical Center	Ergebnisse im Frühjahr 2020 erwartet ²	(Time Frame: lifetime)	show/NCT00857805	March 9, 2009 Last updated: March 7, 2017 Last verified: March 2017
5	Randomized Controlled Trial of Proton Beam Radiotherapy + Sorafenib vs. Sorafenib for Patients With Hepatocellular Carcinoma Exceeding San Francisco Criteria NCT01141478	Phase: unknown Status: Unknown	220 ≥ 18 Jahre bis ≤ 80 Jahre	RCT, Zwei-armige, unverblindete Studie	<u>Arm A Protonentherapie + Sorafenib</u> keine Dosisangaben zur Protonentherapie bei 15 consecutive sessions, Sorafenib 400 mg po bid <u>Arm B Sorafenib</u> Sorafenib 400 mg po bid	United States, California Loma Linda University Medical Center	Juni 2018 ³	Overall survival (Time Frame: On average followed for 5 years)	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01141478	First received: June 10, 2010 Last updated: November 4, 2016 Last verified: November 2016

2 Antwort des Studienleiters Andrea L. Pinto per E-Mail am 21.11.2019: „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).“

3 Die Studienleiter wurden insgesamt drei Mal kontaktiert, um aktuellere Informationen zu erhalten. Es erfolgte jedoch keine Antwort.

B-1.4 Referenzen

1. **Abdel-Rahman O, Elsayed Z.** External beam radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(3):Cd011314. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011314.pub2>.
2. **Igaki H, Mizumoto M, Okumura T, Hasegawa K, Kokudo N, Sakurai H.** A systematic review of publications on charged particle therapy for hepatocellular carcinoma. Int J Clin Oncol 2018;23(3):423-433.
3. **National Cancer Institute (NCI).** Adult primary liver cancer treatment (PDQ(R)): health professional version [online]. 03.10.2019. Bethesda (USA): NCI; 2002. [Zugriff: 15.09.2019]. (PDQ Cancer Information Summaries). URL: <https://www.cancer.gov/types/liver/hp/adult-liver-treatment-pdq>.
4. **Spychalski P, Kobiela J, Antoszevska M, Blazynska-Spychalska A, Jereczek-Fossa BA, Hoyer M.** Patient specific outcomes of charged particle therapy for hepatocellular carcinoma - a systematic review and quantitative analysis. Radiother Oncol 2019;132:127-134.
5. **Verma V, Lin SH, Simone CB 2nd, Mehta MP.** Clinical outcomes and toxicities of proton radiotherapy for gastrointestinal neoplasms: a systematic review. J Gastrointest Oncol 2016;7(4):644-664.

B-1.5 Recherchestrategie

Cochrane Library am 03.09.2019

#	Suchfrage
#1	[mh "liver neoplasms"]
#2	liver or hepat*
#3	cancer or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinom*
#4	#2 and #3
#5	#1 or #4
#6	[mh liver]
#7	[mh "neoplasm metastasis"]
#8	#6 and #7
#9	#5 or #8
#10	[mh radiotherapy]
#11	(#10 and proton*)
#12	[mh protons]
#13	(#10 and #12)
#14	proton* and (therap* or treat* or radiat*)
#15	(#14 not ("proton pump*"))
#16	[mh "proton therapy"]
#17	(#11 or #13 or #15 or #16)
#18	#9 and #17
#19	#18 with Cochrane Library publication date from May 2016 to Sep 2019

Medline (PubMed) am 03.09.2019

#	Suchfrage
#1	radiotherapy[mh]
#2	(proton*) OR protons[mh]

#	Suchfrage
#3	#1 AND #2
#4	(proton*) AND (therapy OR therapies OR therapeutical OR treat* OR radiat*)
#5	proton therapy[mh]
#6	#4 NOT (proton pump*)
#7	#6 OR #5 OR #3
#8	liver neoplasms[mh] OR liver neoplasms/secondary[mh]
#9	neoplasm metastasis[mh] AND liver[mh]
#10	carcinoma, hepatocellular[mh]
#11	(liver OR hepat* OR hepatoc*) AND (cancer OR neoplasm* OR tumor OR tumors OR tumour* OR carcinom*)
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11
#13	#12 AND #7
#14	#12 AND #7 Filters: Other Animals
#15	#12 AND #7 Filters: Humans
#16	#14 NOT #15
#17	#13 NOT #16
#18	(#17) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system revimplement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri*[tw] OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
#19	(#17) AND (((((((randomized controlled trial[ptyp] OR controlled clinical trial[ptyp]) OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR randomly[tiab] OR randomised[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab])
#20	#18 OR #19
#21	(#20) AND ("2016/05/30"[CRDT]: "3000"[CRDT])
#22	(Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti]) NOT medline[sb])
#23	#12 AND #22
#24	(#23) AND ("2016/05/30"[CRDT]: "3000"[CRDT])

Embase (OVID) am 04.09.2019

#	Suchtext
#1	exp radiotherapy/ or exp computer assisted radiotherapy/ or exp radioimmunotherapy/ or exp whole body radiation/
#2	exp cranial irradiation/ or exp hemibodyirradiation/ or exp lymphatic irradiation/
#3	exp radiotherapy, adjuvant/ or exp radiotherapy, computer assisted/ or exp radiotherapydosage/
#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 liver metastasis/
#11	exp liver tumor/ or exp liver carcinoma/ or exp liver cancer/ or exp liver neoplasms/
#12	exp Neoplasm Metastasis/
#13	exp Liver/
#14	12 and 13
#15	(liver or hepat*).af.
#16	(cancer or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinom*).af.
#17	15 and 16
#18	10 or 11 or 14 or 17
#19	9 and 18
#20	((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 psychlit 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 psychlit or psychinfo or psycinfo or scisearch or cochrane or database*)) or (data extraction or (systematic* adj2 search*))).ti,ab.
#21	20 and 19
#22	limit 19 to (meta analysis or "systematic review")
#23	21 or 22
#24	crossover-procedure/ or double-blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single-blind procedure/
#25	(random\$ or factorial\$ or cross over\$ or cross over\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).af.
#26	24 or 25
#27	19 and 26
#28	27 not (book or editorial or letter or review).pt.
#29	limit 19 to (randomized controlled trial or controlled clinical trial)
#30	28 or 29
#31	23 or 30
#32	limit 31 to animal
#33	limit 31 to human
#34	32 not 33
#35	31 not 34
#36	limit 35 to yr="2016 -Current"

BISOSIS (OVID) am 04.09.2019

#	Suchtext
#1	(liver or hepat*).af.

#	Suchtext
#2	(cancer or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinom*).af.
#3	1 and 2
#4	((proton* and (therap* or treat* or radiat*)) not proton pump*).af.
#5	exp Radiology/ or exp "Radiation biology - Radiation and isotope techniques"/
#6	"proton".af.
#7	5 and 6
#8	Proton therap*.af
#9	4 or 7 or 8
#10	3 and 9
#11	limit 10 to human and yr="2016 -Current"

B-1.6 Suchbegriffe für die freie Internetsuche

protontherapy, proton, radiotherapy, radiation, proton beam therapy, ion, ion heavy, partide beam, Protonentherapie, hepatocellular*, liver, hepato*, HCC, cancer, carcinoma*, neoplasm*, tumor*, tumour*, hepatozelluläres Karzinom

B-1.7 Recherche in Studienregistern

Mit den Suchbegriffen von der freien Internetsuche (siehe oben)

- U.S. National Institutes of Health (<https://clinicaltrials.gov/>) am 25.09.2019
- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (<http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx>) am 25.09.2019
- International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISRCTN registry) – (<http://www.isrctn.com/>) am 25.09.2019
- Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) (https://www.drks.de/drks_web/) am 25.09.2019
- Forschungsdatenbank Charité - <http://forschungsdatenbank.charite.de/ForschungDB/> am 25.09.2019

B-2 Stellungnahme der Abteilung Fachberatung Medizin vom 12. Juni 2020, Ergänzung des Updates 2019

B-2.1 Sachverhalt

Für das Thema Protonentherapie beim inoperablen hepatozellulären Karzinom (HCC) wurde das Bewertungsverfahren mit Beschluss vom 16.07.2009 ausgesetzt (Ablauf der Aussetzungsfrist Ende 2016). Mit Beschluss vom 27.11.2015 wurde die Aussetzung beim inoperablen HCC bis zum 31.12.2020 verlängert.

Gemäß 2. Kap. §14 Abs. 4 S 2 Verfahrensordnung (VerfO) soll zu Aussetzungsbeschlüssen jährlich ein Sachstandsbericht mitgeteilt werden. Das letzte Update der Fachberatung Medizin wurde am 22. November 2019 erstellt, der letzte Sachstandsbericht der AG Protonentherapie am 8. Januar 2020.

Der Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) hat in seiner Sitzung am 23. Januar 2020 vereinbart, zu prüfen, ob die angekündigten Publikationen von zwei aussetzungsbegründenden randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) nunmehr erfolgt ist.

Im Rahmen des vorliegenden Dokumentes erfolgt:

- die Recherche und ggf. der Auswertung der angekündigten aussetzungsbegründenden RCTs sowie
- eine Aktualisierung der derzeit in den Studienregistern registrierten RCTs.

B-2.2 Methodisches Vorgehen/Prüfung der Studienlage

Es wurde nach Publikationen zu den drei aussetzungsbegründenden RCTS (NCT00857805, NCT01141478, NCT01963429) und den zwei weiteren im letzten Sachstandsbericht vom 8. Januar 2020 als laufend genannten RCTS (NCT02640924, NCT03186898) in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials), MEDLINE (PubMed), BIOSIS, EMBASE (OVID) gesucht.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende des Dokuments aufgeführt.

Am 03.06.2020 wurde eine Suche nach den oben genannten Studien (RCTs) im Studienregister ClinicalTrials.gov durchgeführt und die dort als Ergebnis angegebenen Publikationen, wenn vorhanden, wurden gesichtet.

Die Recherche ergab insgesamt 39 Referenzen, die anschließend anhand von Titel und Abstract gescreent wurden. Davon wurden 0 Referenzen eingeschlossen.

Zusätzlich wurden am 3. Juni 2010 erneut Anfragen an Studienleiter versendet, um nähere Auskunft zu zwei Studien zu erhalten.

B-2.3 Ergebnisse

Tabelle 1: Studienregistersuche nach laufenden und geplanten RCTs zur Protonentherapie beim HCC (Stand: 3.6.2020)

Nr.	Titel / NCT	Phase/ Status	Patienten-zahl	Design	Prüfintervention (Dosis)	Ort(e) der Studiendurchführung	Abschluss	Primärer Endpunkt	Link	Datum der Registration
Bereits bekannte RCTs aus dem letzten Update 2019/ aktualisierter Stand 3.6.2020, in rot wesentliche Änderungen zum letzten Stand										
1	A Phase III Randomized Trial of Protons Versus Photons for Hepatocellular Carcinoma NCT03186898	Phase 3 Recruiting	186 ≥18 Jahre	RCT Zwei-armige, unverblindete Studie	<u>Arm A: Proton Therapy</u> (Radiation Therapy) Patients undergo proton therapy over 15-24 days for 5 or 15 fractions. <u>Arm B: Photon Therapy</u> (Radiation Therapy) Patients undergo photon therapy over 15-24 days for 5 or 15 fractions.	United States, multicenter mittlerweile 17 Studienstandorte (statt vorher sieben), davon 15 rekrutierend	August 31, 2027	Overall Survival	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186898	First Posted: June 14, 2017 Last Update Posted: April 22, 2020
2	Proton Radiotherapy Versus Radiofrequency Ablation for Patients With Medium or Large Hepatocellular Carcinoma NCT02640924	Phase III Recruiting	166 ≥ 20 Jahre bis ≤ 85 Jahre	RCT Zwei-armige, unverblindete Studie	<u>Arm A Protonentherapie</u> (Gesamtdosis 66 CGE in 10 Fraktionen, 5 Tage pro Woche) <u>Arm B Radiofrequenzablation</u> mit Multiple-electrode radiofrequency with switch-controller system (ME-SWC RFA)	Taiwan Chang Gung Memorial Hospital	Dezember 2021	Local control rate (treatment in-field control rate)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02640924	First received: December 29, 2015 Last Update Posted: : March 21, 2016

Nr.	Titel / NCT	Phase/ Status	Patienten -zahl	Design	Prüfintervention (Dosis)	Ort(e) der Studiendurchführung	Abschluss	Primärer Endpunkt	Link	Datum der Registration
Bereits bekannte RCTs aus dem letzten Update 2019/ aktualisierter Stand 3.6.2020, in rot wesentliche Änderungen zum letzten Stand										
3	A Randomized Phase III Study of the Comparison Between Radiofrequency Ablation and Hypofractionated Proton Beam Radiation in Patients With Recurrent/Residual Small Hepatocellular Carcinoma (APROH Study) NCT01963429	Phase III Recruiting	144 ≥ 18 Jahre	RCT, Zwei-armige, unverblindete Studie Nicht-unterlegenheitsstudie	<u>Arm A (Radiofrequenzablation)</u> RFA electrode: Cool-tip RF ablation system (Covidien plc, 20 Lower Hatch Street Dublin 2, Ireland) and Well-Point RF Electrode (STARmed, Korea) <u>Arm B (Proton)</u> 66 GyE /10 fx, 6.6GyE fraction dose, 5 days/week	Republic of Korea National Cancer Center, Korea	Dezember 2018 Ergebnisse im Frühjahr 2020 erwartet ⁴	local progression-free survival (Time Frame: up to 2 years)	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01963429	First received: October 16, 2013 Last Update Posted: August 23, 2018
4	Randomized Controlled Trial of Transarterial Chemoembolization Versus Proton Beam Radiotherapy for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma NCT00857805	Phase: unknown Status: Unknown	220 ≥ 18 Jahre	RCT, Zwei-armige, unverblindete Studie	<u>Arm A TACE</u> Application of carboplatin, doxorubicin in ethiodol into the artery for one or more sessions. <u>Arm B Protonentherapie</u> keine Dosisangaben zur Protonentherapie bei 15 consecutive sessions	United States, California Loma Linda University Medical Center	Januar 2018 Ergebnisse im Frühjahr 2020 erwartet ⁵	Overall survival (Time Frame: lifetime)	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00857805	First received: March 9, 2009 Last Update posted: March 7, 2017

4 Es erfolge bis zum 11.6.2020 keine Antwort der Studienleiter.

5 Antwort des Studienleiters Andrea L. Pinto per E-Mail am 4.6.2020: „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 können oder bereits Daten vorliegen, die dem G-BA zur Verfügung gestellt werden könnte, kam folgende Antwort: „Within 2 months“.

Nr.	Titel / NCT	Phase/ Status	Patienten -zahl	Design	Prüfintervention (Dosis)	Ort(e) der Studiendurchführung	Abschluss	Primärer Endpunkt	Link	Datum der Registration
Bereits bekannte RCTs aus dem letzten Update 2019/ aktualisierter Stand 3.6.2020, in rot wesentliche Änderungen zum letzten Stand										
5	Randomized Controlled Trial of Proton Beam Radiotherapy + Sorafenib vs. Sorafenib for Patients With Hepatocellular Carcinoma Exceeding San Francisco Criteria NCT01141478	Phase: unknown Status: Unknown	220 ≥ 18 Jahre bis ≤ 80 Jahre	RCT, Zwei-armige, unverblindete Studie	<u>Arm A Protonentherapie + Sorafenib</u> keine Dosisangaben zur Protonentherapie bei 15 consecutive sessions, Sorafenib 400 mg po bid <u>Arm B Sorafenib</u> Sorafenib 400 mg po bid	United States, California Loma Linda University Medical Center	Juni 2018	Overall survival (Time Frame: On average followed for 5 years)	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01141478	First received: June 10, 2010 Last Update posted: November 4, 2016

B-2.4 Zusammenfassung

Der momentane Stand bei den drei aussetzungs begründenden Studien ist wie folgt:

- 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 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.

- 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 Sachstandberichtes 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.

- 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 Sachstandberichtes 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.

B-2.5 Recherchestrategie

Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane Library) am 02.06.2020

#	Suchfrage
1	[mh "carcinoma, hepatocellular"]
2	[mh "proton therapy"]
3	#1 AND #2
4	((("hepatocellular" OR "liver") AND (((((((("tumor" OR "tumors") OR "tumour*") OR "carcinoma*") OR "adenocarcinoma*") OR "neoplas*") OR "sarcoma*") OR "cancer*") OR "lesions*") OR "malignan*")) AND "proton*"):ti,ab,kw
5	#3 OR #4
6	(NCT00857805 OR NCT01141478):ti,ab,kw,so
7	("de vera" OR devera):au
8	"loma linda":ti,ab,kw
9	#6 OR #7 OR #8
10	#5 AND #9
11	(NCT01963429):ti,ab,kw,so OR (APROH):ti,ab,kw
12	park:au
13	korea:ti,ab,kw
14	#11 OR #12 OR #13
15	#5 AND #14
16	NCT02640924:ti,ab,kw,so
17	huang:au
18	"chang gung" OR taiwan:ti,ab,kw
19	#16 OR #17 OR #18
20	#5 AND #19
21	NCT03186898:ti,ab,kw,so
22	hong t:au
23	(national cancer institute OR nci OR nrg oncology OR U10CA180868):ti,ab,kw
24	#21 OR #22 OR #23
25	#5 AND #24
2	#10 OR #15 OR #20

Medline (PubMed) am 29.05.2020

#	Suchfrage
1	("carcinoma, hepatocellular"[mh] AND "proton therapy"[mh]) OR (((("hepatocellular"[tiab] OR "liver"[tiab]) AND (((((((("tumor"[tiab] OR "tumors"[tiab]) OR "tumour*"[tiab]) OR "carcinoma*"[tiab]) OR "adenocarcinoma*"[tiab]) OR "neoplas*"[tiab]) OR "sarcoma*"[tiab]) OR "cancer*"[tiab]) OR "lesions*"[tiab]) OR "malignan*"[tiab])) AND "proton*"[tiab])
2	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))
3	#1 AND #2
4	NCT00857805[si] OR NCT00857805[tw] OR NCT01141478[si] OR NCT01141478[tw]
5	de vera m[au] OR de vera m[ir]
6	loma linda[ad]
7	#4 OR #5 OR #6
8	#3 AND #7
9	NCT01963429[si] OR NCT01963429[tw] OR APROH[tiab]
10	park jw[au] OR park jw[ir]
11	national cancer center, korea[ad]
12	#9 OR #10 OR #11
13	#3 AND #12
14	NCT02640924[si] OR NCT02640924[tw]
15	huang bs[au] OR huang bs[ir] OR 0000-0002-0477-448X[au]
16	chang gung[ad]
17	#14 OR #15 OR #16
18	#3 AND #17
19	NCT03186898[si] OR NCT03186898[tw]
20	hong t[au] OR hong t[ir] OR 0000-0001-8481-6581[au]
21	national cancer institute[ad] OR nci[ad] OR nrg oncology[ad] OR U10CA180868[gr]
22	#19 OR #20 OR #21
23	#3 AND #22
24	#8 OR #13 OR #18 OR #23

Embase (OVID) am 29.05.2020

#	Suchfrage
1	liver cell carcinoma/
2	(hepatocellular or liver or hcc).ti,ab.
3	(tumor or tumors or tumour\$ or carcinoma\$ or adenocarcinoma\$ or neoplas\$ or sarcoma\$ or cancer\$ or lesions\$ or malignan\$).ti,ab.
4	2 and 3
5	1 and 4
6	proton therapy/
7	proton\$.ti,ab.
8	6 or 7
9	5 and 8
10	((random\$ or placebo\$ or single blind\$ or double blind\$ or triple blind\$).ti,ab. or RETRACTED ARTICLE/) not ((animal\$ not human\$).sh,hw. or ((book or conference paper or editorial or letter or review).pt. not exp randomized controlled trial/) or ((random sampl\$ or random digit\$ or random effect\$ or random survey or random regression).ti,ab. not exp randomized controlled trial/)) not (conference abstract or conference proceeding).pt.

#	Suchfrage
11	9 and 10

BIOSIS (BIOSIS Previews 1993 to 2020 Week 26) am 28.05.2020

#	Suchfrage
1	proton*.mp.,
2	(liver or hepatocellular or hcc).mp.
3	1 and 2
4	(NCT00857805 or NCT01141478).rn.
5	(de vera m or de vera me).au.
6	loma linda.in.
7	4 or 5 or 6
8	3 and 7
9	NCT01963429.rn.
10	(park j or park jw).au.
11	korea.ge.
12	9 or 10 or 11
13	3 and 12
14	NCT02640924.rn.
15	(huang b or huang bs).au.
16	chang gung.in.
17	14 or 15 or 16
18	3 and 17
19	NCT03186898.rn.
20	hong t.au.
21	(nrg oncology or national cancer institute or nci).in.
22	19 or 20 or 21
23	3 and 22
24	8 or 13 or 18 or 23
25	(randomized controlled trail or controlled clinical trial or randomized or placebo or randomly or trial or groups).af.
26	24 and 25

B-2.6 Suchbegriffe für die freie Internetsuche

NCT00857805, "Transarterial Chemoembolization Versus Proton Beam Radiotherapy for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma", "Randomized Controlled Trial of Transarterial Chemoembolization Versus Proton Beam Radiotherapy for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma", Michael DeVera, Loma Linda

NCT01141478, "Proton Beam Radiotherapy Plus Sorafenib Versus Sorafenib for Patients With Hepatocellular Carcinoma Exceeding San Francisco Criteria", "Randomized Controlled Trial of Proton Beam Radiotherapy + Sorafenib vs. Sorafenib for Patients With Hepatocellular Carcinoma Exceeding San Francisco Criteria"

NCT01963429, "Comparison Between Radiofrequency Ablation and Hypofractionated Proton Beam Radiation for Recurrent/Residual HCC", "A Randomized Phase III Study of the Comparison Between Radiofrequency Ablation and Hypofractionated Proton Beam Radiation in Patients With Recurrent/Residual Small Hepatocellular Carcinoma", APROH

NCT02640924, "Proton Radiotherapy Versus Radiofrequency Ablation for Patients With Medium or Large Hepatocellular Carcinoma", "Proton Beam Radiotherapy Versus Switching Control Radiofrequency Ablation for Patients With Medium (>3 , ≤ 5 cm) or Large (>5 , ≤ 7 cm) Treatment-naive Hepatocellular Carcinoma", Bing-Shen Huang, Chang Gung Memorial Hospital

NCT03186898, "Radiation Therapy With Protons or Photons in Treating Patients With Liver Cancer", "A Phase III Randomized Trial of Protons Versus Photons for Hepatocellular Carcinoma", Theodore Hong, NRG Oncology, National Cancer Institute (NCI)

B-2.7 Recherche in Studienregistern

Mit den Studiennummern von der freien Internetsuche (siehe oben)

U.S. National Institutes of Health (<https://clinicaltrials.gov/>) am 02.06.2020

C Stellungnahmeverfahren**C-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen**

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 23. Juli 2020 folgenden Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme erteilt:

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesärztekammer		verzichtet auf die Abgabe einer Stellungnahme
Strahlenschutzkommission (SSK)	19.08.2020	verzichtet auf die Abgabe einer mündlichen Stellungnahme
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften		
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)	Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben	
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)		
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)		
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)		
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 Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	24.08.2020	verzichtet auf die Abgabe einer mündlichen Stellungnahme
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)	Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben	
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM)		
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)		
Einschlägige, nicht in AWMF organisierte Fachgesellschaften		
<i>keine Fachgesellschaft einschlägig</i>		
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland)		Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesverband der Hörgeräte-Industrie e.V. (BVHI)		Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben
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		verzichtet auf die Abgabe einer Stellungnahme
QS-Beteiligte		
Deutscher Pflegerat e.V. (gemäß § 136 Absatz 3 SGB V)		verzichtet auf die Abgabe einer Stellungnahme
Verband der Privaten Krankenversicherung e.V. (gemäß § 136 Absatz 3 SGB V)		Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben

C-2 Schriftliche Stellungnahmen

C-2.1 Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)



Stellungnahme zur Verlängerung der Aussetzung zur Bewertung der Protonentherapie beim inoperablen hepatozellulären Karzinom (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung)

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	
5.8.2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Die DEGRO stimmt der Verlängerung des bisher gültigen Aussetzungsbeschlusses des GBA zu.	Erwartung von Studienergebnissen.

Stellungnahme zur Verlängerung der Gültigkeit des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung zur Protonentherapie beim inoperablen hepatozellulären Karzinom

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	
5.8.2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Die DEGRO stimmt dem Beschlussvorschlag zu.	s.o.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 24.09.2020 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 24.09.2020 statt		
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Wir nehmen nicht teil

C-2.2 Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)



Stellungnahme zur Verlängerung der Aussetzung zur Bewertung der Protonentherapie beim inoperablen hepatozellulären Karzinom (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	
23.08.2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Die DGVS hat keine Einwände oder Änderungsvorschläge zu dem vorgeschlagenen Vorgehen und kann die Begründung für die Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Protonentherapie beim inoperablen HCC nachvollziehen.	Entfällt.

Stellungnahme zur Verlängerung der Gültigkeit des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung zur Protonentherapie beim inoperablen hepatozellulären Karzinom

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	
23.08.2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Die DGVS hat keine Einwände oder Änderungsvorschläge bzgl. der Verlängerung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem HCC bis zum 30. Juni 2022.	Entfällt.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 24.09.2020 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen nicht teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen nicht teil.
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Wir nehmen nicht teil.

C-2.3 Schriftliche Stellungnahme der Strahlenschutzkommission (SSK)



Stellungnahme zur Verlängerung der Aussetzung zur Bewertung der Protonentherapie beim inoperablen hepatozellulären Karzinom (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung)

und

Stellungnahme zur Verlängerung der Gültigkeit des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung zur Protonentherapie beim inoperablen hepatozellulären Karzinom

Strahlenschutzkommission (SSK)	
19.08.2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Die Strahlenschutzkommission verzichtet auf eine Stellungnahme und stimmt der Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Protonentherapie beim inoperablen HCC und der Verlängerung der Gültigkeit des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem HCC bis zum 30. Juni 2022 zu.	

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Strahlenschutzkommission		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 24.09.2020 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Wir nehmen nicht teil

C-3 Auswertung der Stellungnahmen

Im Folgenden finden Sie die Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen, der stellungnahmeberechtigten Organisationen / Institutionen. Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet. In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

Stellungnehmer	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
DEGRO	Die DEGRO stimmt der Verlängerung des bisher gültigen Aussetzungsbeschlusses des G-BA und der Verlängerung der Gültigkeitsdauer der Maßnahmen zur Qualitätssicherung in Erwartung von Studienergebnissen zu.		
DGVS	Die DGVS hat keine Einwände oder Änderungsvorschläge zu dem vorgeschlagenen Vorgehen und bzgl. der Verlängerung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem HCC bis zum 30. Juni 2022 und kann die Begründung für die Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Protonentherapie beim inoperablem HCC nachvollziehen.	Die Beschlussentwürfe zur Änderung der KHMe-RL und des Beschlusses über QS-Maßnahmen werden begrüßt.	Keine Änderung der Beschlussentwürfe.
SSK	Die SSK stimmt der Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Protonentherapie beim inoperablem HCC und der Verlängerung der Gültigkeit des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem HCC bis zum 30. Juni 2022 zu.		

C-4 Würdigung der Stellungnahmen

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