

# Abschlussbericht



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zu den Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses

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

## Verlängerung der Gültigkeitsdauer

Vom 20. August 2015

## Inhaltsverzeichnis

1	Tragende Gründe und Beschlüsse .....	4
1.1	Rechtsgrundlage .....	4
1.2	Eckpunkte der Entscheidung .....	4
1.2.1	Prüfung der Voraussetzungen.....	5
1.2.2	Ergebnis der Prüfung in Bezug auf die bereits im Sachstandbericht 2012 bekannten Studien .....	6
1.2.3	Ergebnis der Prüfung in Bezug auf zwischenzeitlich verfügbare Ergebnisse.....	7
1.2.4	Ergebnis der Prüfung in Bezug auf weitere laufende Studien anhand der Update-Recherche 2014 .....	7
1.2.5	Zusammenfassung.....	8
1.3	Würdigung der Stellungnahmen.....	9
1.4	Bürokratiekostenermittlung .....	9
1.5	Verfahrensablauf .....	9
1.6	Fazit .....	10
1.7	Beschlüsse .....	11
1.7.1	Beschluss zur Änderung der KHMe-RL.....	11
1.7.2	Beschluss zur Änderung der QS-Maßnahmen .....	12
1.8	Nicht-Beanstandung der Beschlüsse durch das BMG.....	13
2	Stellungnahme der Fachberatung Medizin vom 14. März 2014 .....	4
2.1	Abkürzungen .....	4
2.2	Sachverhalt.....	4
2.3	Prüfung der Studienlage .....	4
2.4	Suchstrategie.....	12
2.5	Literatur .....	16
3	Stellungnahmeverfahren .....	17
3.1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen .....	17
3.2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens .....	17
3.3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer .....	17
3.4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen .....	18
3.5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	20
3.5.1	Beschlussentwürfe .....	20
3.6	Auswertung der Stellungnahmen .....	22
3.7	Würdigung der Stellungnahmen.....	22
3.8	Stellungnahmen.....	23
3.8.1	Stellungnahme der Bundesärztekammer .....	23
3.8.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. ....	25

## 1 Tragende Gründe und Beschlüsse

### 1.1 Rechtsgrundlage

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

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

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

### 1.2 Eckpunkte der Entscheidung

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

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

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

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

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

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

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

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

### **1.2.1 Prüfung der Voraussetzungen**

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

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

- Es ist zusätzlich zu prüfen (3. Kriterium), ob weitere laufende Studien bekannt sind oder zwischenzeitlich neue laufende Studien begonnen wurden (z. B. auch Studien die zum Zeitpunkt der letzten Prüfung nicht bekannt oder nicht in Studienregistern identifiziert worden waren), die ebenfalls zur Nutzenbewertung geeignete Ergebnisse erwarten lassen.

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

So wurde eine systematische Update-Recherche in Medline (PubMed), Embase, Biosis und The Cochrane Library für den Zeitraum Dezember 2011 bis Februar 2014 durchgeführt. Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, CRD-NHS, GIN, NGC, NICE, Trip-Database sowie auf den Internetseiten bei einzelnen HTA- und Leitlinien-Organisationen per Handsuche und mit der freien Internetsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen protontherapy, proton, radiotherapy, radiation, proton beam therapy, particle beam, ion heavy, Protonentherapie, lung cancer, nsccl, non-small cell lung cancer, Lungenkarzinom und nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom in verschiedenen Variationen gesucht.

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

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

### **1.2.2 Ergebnis der Prüfung in Bezug auf die bereits im Sachstandbericht 2012 bekannten Studien**

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

Insbesondere wurde das Datum des voraussichtlichen Studienabschlusses mehrfach verschoben und zugleich die Zahl der einzuschließenden Patientinnen und Patienten ebenfalls mehrfach erhöht. Mit Eintrag vom 25.09.2013 wurde das erwartete Abschlussdatum der Studie („*Primary completion date*“) auf den Juni 2016 festgelegt. Aufgrund der daraus resultierenden Unsicherheit, ob aus dieser Studie und zu welchem Zeitpunkt noch Ergebnisse erwartet werden können, erfolgte eine Kontaktaufnahme und entsprechende Befragung der Studienverantwortlichen. Die Studienverantwortlichen haben daraufhin mitgeteilt<sup>1</sup>, dass das Rekrutierungsziel im Juni 2014 erreicht worden sei und

---

<sup>1</sup> „NCT00915005 [...] has reached the accrual goal in June of 2014. We are now waiting for one year follow-up for the last patient enrolled to this trial and expect to have [a] preliminary report sometime next year in 2015. This

vorläufige Ergebnisse im Jahr 2015 erwartet würden. Eine weitere Prüfung des Studienregistereintrages (Stand: 10.12.2014) zeigt ebenfalls, dass die Rekrutierung abgeschlossen und das erwartete Abschlussdatum auch hier mit Juni 2016 angegeben ist. Der primäre Endpunkt der Studien wurde inzwischen geändert. Nunmehr ist nicht mehr das Auftreten eines Tumorrezidivs, sondern die Zeit bis zum Behandlungsversagen („*Time to treatment failure*“) als primärer Endpunkt angegeben.

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

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

### **1.2.3 Ergebnis der Prüfung in Bezug auf zwischenzeitlich verfügbare Ergebnisse**

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

### **1.2.4 Ergebnis der Prüfung in Bezug auf weitere laufende Studien anhand der Update-Recherche 2014**

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

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

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

Die Studienverantwortlichen haben daraufhin die auch der Studienregistereintragung entsprechenden wesentlichen Eckpunkte der Studien noch einmal formuliert<sup>2</sup>. Insbesondere wurde zusätzlich mitgeteilt, dass in Bezug auf die Planung und Durchführung der Strahlentherapie ein Ansatz verfolgt wird, der eine flexible Dosis (60-70 Gy) in Bezug auf den Tumor erlaubt, abhängig von der Strahlenbelastung gesunden Gewebes. Eine weitere Prüfung des Studienregistereintrages (Stand: 10.12.2014) und dessen Veränderungshistorie bestätigt das geplante Abschlussdatum 2020 und zeigt, dass bisher keine wesentlichen Änderungen in Bezug auf zentrale Aspekte der Studie zu verzeichnen sind. Zudem sind weitere Informationen verfügbar: insbesondere ist das Protokoll der Studie öffentlich

---

trial only randomized patients whose both IMRT and proton plans met dose constraints. [A] Total [of] 274 patients were enrolled and 150 randomized and evaluable.”

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

zugänglich<sup>3</sup>. Aus diesem Protokoll geht hervor, dass die Studie entsprechend einer Überlegenheitshypothese in Bezug auf die primäre Zielgröße (Gesamtüberleben) durchgeführt wird (Abschnitt 13.3.1, S. 61). Es sind auch eine Reihe von Interim-Analysen (Abschnitt 13.7. insbesondere Abschnitt 13.7.1.3, S. 67) geplant, die möglicherweise zu einem früheren Studienende führen werden. Zudem sind Informationen in Form eines Kongressabstracts<sup>4</sup> in Bezug auf Dosisverteilungen verfügbar, die zeigen, dass wesentliche Vorgaben zu Strahlentherapiedosierungen bei den in der Studie geprüften Strahlentherapiemodalitäten eingehalten werden können.

### 1.2.5 Zusammenfassung

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

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

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

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

---

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

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

### 1.3 Würdigung der Stellungnahmen

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

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

### 1.4 Bürokratiekostenermittlung

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

### 1.5 Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten
G-BA	21.10.2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>Beschluss über Änderung der KHMe-RL: Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Protonentherapie beim inoperablen NSCLC der UICC Stadien I bis III</li> <li>Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung: Protonentherapie beim inoperablen NSCLC der UICC Stadien I bis III</li> </ul>
	14.01.2011	Inkrafttreten der o. g. Beschlüsse
UA MB	28.06.2012	Sachstandsbericht
UA MB	28.05.2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sachstandsbericht</li> <li>Beauftragung der AG Protonentherapie mit den Beratungen zum Gültigkeitsende der Aussetzung und der QS-Maßnahmen</li> </ul>
AG Protonentherapie	23.03.2015	Erstellung der Beschlussskizzen, der Tragenden Gründe und der ZD zur Verlängerung der Aussetzung und der QS-Maßnahmen
UA MB	23.04.2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zustimmung zu den Beschlussskizzen, zu den Tragenden Gründen und zu der ZD</li> <li>Bestimmung der Stellungnahmeberechtigten</li> <li>Beschluss über die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens</li> </ul>
	24.04.2015	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
	20.05.2015	Eingang der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
	22.05.2015	Eingang der Stellungnahme der Bundesärztekammer
	22.05.2015	Fristende des Stellungnahmeverfahrens
AG Protonentherapie	30.06.2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>Auswertung der Stellungnahmen</li> <li>Beratung der Beschlussskizzen, der Tragenden Gründe und der ZD</li> </ul>



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

## 1.6 Fazit

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

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

## 1.7 **Beschlüsse**

### 1.7.1 **Beschluss zur Änderung der KHMe-RL**

Der folgende Beschluss wurde veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 03.11.2015 B8.

**Beschluss  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:  
Protonentherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom der  
UICC Stadien I bis III**

Vom 20. August 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. August 2015 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. S. 4466), zuletzt geändert am 19. Februar 2015 (BAnz AT 15.05.2015 B5), wie folgt zu ändern:

- I. Abschnitt A der Anlage II (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) wird wie folgt geändert:

In Nummer 2.3 (Protonentherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom der UICC Stadien I bis III) wird das Datum „31. Dezember 2015“ ersetzt durch das Datum „31. Dezember 2021“.

- 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 Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. August 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 1.7.2 Beschluss zur Änderung der QS-Maßnahmen

Der folgende Beschluss wurde veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 03.11.2015 B8.

### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) der UICC Stadien I-III: Verlängerung der Gültigkeitsdauer**

Vom 20. August 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. August 2015 beschlossen, den Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) der UICC Stadien I-III in der Fassung vom 21. Oktober 2010 (BAnz. 2011 S. 124) wie folgt zu ändern:

- I. Das Datum „31. Dezember 2015“ wird jeweils ersetzt durch das Datum „31. Dezember 2021“.
- II. Die Änderung des Beschlusses tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. August 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 1.8 Nicht-Beanstandung der Beschlüsse durch das BMG



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Vorab per Fax an 030/275838105

REFERAT 213  
BEARBEITET VON Adina Wiebe  
HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin  
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin  
TEL +49 (0)30 18 441-4242  
FAX +49 (0)30 18 441-3788  
E-MAIL 213@bmg.bund.de  
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 21. Oktober 2015

AZ 213 - 21432 - 34  
213 - 21432 - 54

**Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 SGB V vom 20. August 2015**

- hier: 1. **Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:  
Protonentherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom  
Der UICC Stadien I bis III**
2. **Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der  
Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem nicht-  
kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) der UICC Stadien I - III:  
Verlängerung der Gültigkeitsdauer**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 20. August 2015 über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung sowie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

## 2 Stellungnahme der Fachberatung Medizin vom 14. März 2014

### 2.1 Abkürzungen

CCT	Controlled Clinical Trial
HTA	Health Technology Assessment
N	Anzahl
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
OS	Overall survival - Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
PBT	Protonentherapie
RBE	Relative Biological Effectiveness
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SR	Systematischer Review
UICC	Union internationale contre le cancer
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

### 2.2 Sachverhalt

Das Bewertungsverfahren für das Thema Protonentherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) der UICC Stadien I bis III wurde mit Beschluss am 21.10.2010 ausgesetzt. Gemäß 2. Kap. §14 Abs. 4 S 2 VerfO soll zu Aussetzungsbeschlüssen im Unterausschuss Methodenbewertung jährlich ein Sachstandsbericht mitgeteilt werden. Zur Vorbereitung sollte ein Update der Recherche durchgeführt, sowie eine tabellarische Auswertung der eingeschlossenen Literatur vorgenommen werden. Zudem wurde in Studienregistern nach laufenden und geplanten klinischen Studien gesucht. Es handelt sich um das zweite Update. 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).

### 2.3 Prüfung der Studienlage

Es wurde am 12.02.2014 eine systematische Update-Recherche in Medline (PubMed), Embase, Biosis und The Cochrane Library für den Zeitraum Dezember 2011 – Februar 2014 durchgeführt (vgl. Recherchestrategie ab Seite 9). Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, CRD-NHS, GIN, NGC, NICE, Trip-Database sowie auf den Internetseiten bei einzelnen HTA- und Leitlinien-Organisationen per Handsuche und mit der freien Internetsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen protontherapy, proton, radiotherapy, radiation, proton beam therapy, particle beam, ion heavy, Protonentherapie, lung cancer, nsclc, non-small cell lung cancer, Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom in verschiedenen Variationen gesucht.

Um eine sinnvolle Begrenzung der Trefferzahl zu erreichen, andererseits aber relevante kontrollierte und randomisiert-kontrollierte Studien zu finden, wurde für die Recherchen in den bibliographischen Datenbanken Medline (PubMed), Embase und The Cochrane Library ein leicht adaptierter Studien-Suchfilter des Cochrane Handbuchs<sup>5</sup> und der BMJ Evidence Centre information specialists<sup>6</sup> (umfasst kontrollierte Studien (CCT), RCTs, Meta-Analysen und Systematische Reviews (SR)) verwandt. Für die Datenbank Biosis wurde kein spezieller Studienfilter benutzt.

Dies ergab insgesamt 296 Dokumente, die einem 1. Screening unterzogen wurden. Das Ergebnis der Recherche ist in der beigefügten Rohliste dokumentiert. 43 Dokumente wurden für das 2. Screening eingeschlossen. Im 2. Screening wurden 6 Publikationen eingeschlossen, davon fünf systematische Reviews/systematische Leitlinien/HTAs (Tabelle 1) sowie eine Studie, die bislang nur als Kongressabstrakt vorliegt und deren Design nicht abschließend beurteilbar ist (Tabelle 2). Durch das Update 2014 konnten keine Volltextdokumente von CCTs oder RCTs identifiziert werden. Die Ausschlusskriterien der ausgeschlossenen Dokumente im 2. Screening finden sich in der beigefügten Basisliste.

Das Ergebnis der Suche nach laufenden Studien in folgenden Studienregistern ist in Tabelle 3 dargestellt (Stand: 11.03.2014):

- Current controlled trials (UK) [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com),
- NIH [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov),
- WHO ICTRP Portal <http://apps.who.int/trialsearch/>,
- EudraCT <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>,
- Deutsches Register Klinischer Studien DRKS [https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks\\_web/](https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/),
- Forschungsdatenbank Charité  
<http://forschungsdatenbank.charite.de/ForschungDB/ForschungDB/?wicket:bookmarkablePage=wicket-3:forschungDB.page.SuchErgebnisListePage>.

Durch das Update 2014 wurde im Vergleich zum ersten Update 2012 ein weiteres laufendes bzw. geplantes RCT identifiziert (Nr. 1). Für eine Gesamtübersicht wurden auch die zwei bereits bekannten RCTs in Tabelle 3 zusätzlich aufgeführt (ab Nr. 2). Diese sind in Tabelle 3 hellgrau hinterlegt.

---

<sup>5</sup> [http://handbook.cochrane.org/chapter\\_6/box\\_6\\_4\\_b\\_cochrane\\_hsss\\_2008\\_sensprec\\_pubmed.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_6/box_6_4_b_cochrane_hsss_2008_sensprec_pubmed.htm), Zugriff am 20.02.2014

<sup>6</sup> <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html>, Zugriff am 20.02.2014

Tabelle 1: systematische Reviews/systematische Leitlinien/HTAs

Nr.	Zitat	Design	Identifizierte Studien (im Update-Zeitraum)
1	Ref ID: 9448 <b>BlueCross BlueShield Association.</b> Proton Beam Therapy for Non-Small-Cell Lung Cancer ( <b>Executive summary</b> ). <b>TEC Assessments in Press.</b>	Systematischer Review	Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden.
2	Ref ID: 9442 <b>Howington et al.</b> Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143 ((5 Suppl)): e278S-313S.	Evidenzbasierte Leitlinie	Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden.
3	Ref ID: 981 <b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN).</b> Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2014. <a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf">http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf</a> , Zugriff am 07.01.2014	Evidenzbasierte Leitlinie	Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden.
4	Ref ID: 9445 <b>Proton Therapy Guideline Working Group GAG.</b> Proton beam radiation therapy. Edmonton (AB): Alberta Health Services, Cancer Care; 2013 Mar. 20 p. (Clinical practice guideline; no. RT-002).	Evidenzbasierte Leitlinie	Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden.

Nr.	Zitat	Design	Identifizierte Studien (im Update-Zeitraum)
5	Ref ID: 7704 <b>Allen et al.</b> An evidence based review of proton beam therapy: The report of ASTRO's emerging technology committee. Radiother Oncol 2012; 103 (1): 8-11.	Systematischer Review insbesondere Supplement) (vgl.	Für das vorliegende Update konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden.



**Tabelle 2: Klinische Studien (Publikation als Abstrakt)**

Nr.	Studie	Design	Intervention	Patienten / Einschlusskriterien	Endpunkte / Follow-up	Ergebnisse															
1	Ref ID: 9354 <b>Harada et al.</b> Clinical Comparison of Proton Beam Therapy and Stereotactic Body Radiation Therapy for Medically Inoperable Stage I Non-small Cell Lung Cancer. Elsevier Inc 2012; 84 (3, Suppl. S): S573-S574.	nicht abschließend beurteilbar, sicher kein RCT	Protonentherapie (PBT) mit vier unterschiedlichen Schemata - Dosis zwischen 96 und 112 Gy (RBE) in unterschiedlicher Fraktionierung  Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT), Dosis 105 Gy in 8 Fraktionen mit 7,5 Gy	65 inoperable Patienten mit peripher lokalisiertem T1-T2N0M0 NSCLC  PBT 32 Patienten SBRT 33 Patienten	2-Jahres-Gesamtüberleben (OS), 2-Jahres-progressionsfreies Überleben (PFS), lokales Rezidiv, Toxizität  medianer Follow-up 29 Monate (Range 3-68)	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1541 416 1675 496">Endpunkt</th> <th data-bbox="1675 416 1809 496">PBT</th> <th data-bbox="1809 416 1944 496">SBRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1541 496 1675 544">OS</td> <td data-bbox="1675 496 1809 544">76%</td> <td data-bbox="1809 496 1944 544">80%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1541 544 1675 592">PFS</td> <td data-bbox="1675 544 1809 592">52%</td> <td data-bbox="1809 544 1944 592">52%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1541 592 1675 639">Rezidiv</td> <td data-bbox="1675 592 1809 639">15%</td> <td data-bbox="1809 592 1944 639">13%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1541 639 1675 751">Pneumonitis (Grad 2)</td> <td data-bbox="1675 639 1809 751">21%</td> <td data-bbox="1809 639 1944 751">15%</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	PBT	SBRT	OS	76%	80%	PFS	52%	52%	Rezidiv	15%	13%	Pneumonitis (Grad 2)	21%	15%
Endpunkt	PBT	SBRT																			
OS	76%	80%																			
PFS	52%	52%																			
Rezidiv	15%	13%																			
Pneumonitis (Grad 2)	21%	15%																			

Tabelle 3: Registereinträge der laufenden und geplanten RCTs zur Protonentherapie beim inoperablen NSCLC (Stand: 11.03.2014)

Nr.	Titel / NCT	Phase Status /	Patientenzahl / Alter bei Ein-schluss	Design	Prüfinter-vention (Dosis)	Ort der Stu-diendurch-führung	Ab-schluss antizi-piert	Primärer End-punkt	Link	Date of Registration
1	Phase III Ran-domized Trial Comparing Overall Survival After Photon Versus Proton Chemora-diotherapy for Inoperable Stage II-IIIb NSCLC  NCT01993810	Phase 3  recruiting	560  ≥ 18 Jahre	zwei- armiges RCT,  unver- blindet	Arm 1: Bestrahlung mit Photonen (5 Tage pro Woche, 35 Fraktionen), zusätzlich Chemotherapie <sup>7</sup>  Arm 2: Bestrahlung mit Protonen (5 Tage pro Woche, 35 Fraktionen), zusätzlich Chemotherapie <sup>8</sup>	University of Florida Health Sci- ence Center, USA  M.D. Ander- son Cancer Center, USA	Dezemb er 2020	Overall Survival  Time Frame: From registra- tion until death or last follow- up; analysis occurs after 390 deaths have been reported, predicted to occur at 7 years	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/recording/NCT01993810">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/recording/NCT01993810</a>	First received: November 12, 2013  Last updated: February 21, 2014  Last verified: February 2014

<sup>7</sup> keine Angaben zur Einzeldosis Bestrahlung; Chemotherapie: either paclitaxel\* intravenously (IV) over 1 hour and carboplatin\* IV weekly during radiation therapy or etoposide IV on days 1-5 and 29-33 and cisplatin IV on days 1, 8, 29, and 36 (patients who receive paclitaxel and carboplatin must complete consolidation therapy)

<sup>8</sup> vgl. Fußnote 3

Nr.	Titel / NCT	Phase Status /	Patientenzahl / Alter bei Ein- schlus s	Design	Prüfinter- vention (Dosis)	Ort der Stu- diendurch- führung	Ab- schluss antizi- piert	Primärer End- punkt	Link	Date of Registration
<b>Noch laufende RCTs aus dem letzten Update 2012 / Aktualisierter Stand (11. März 2014)</b>										
2	A Bayesian Randomized Trial of Image-Guided Adaptive Conformal Photon vs Proton Therapy, with Concurrent Chemotherapy, for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: Treatment Related Pneumonitis and Locoregional Recurrence  NCT00915005	Phase 2  recruiting	250  18 bis 85 Jahre	dreiarmi- ges RCT, unver- blindet	Arm 1: Bestrah- lung mit Photonen (Dosis 74 Gy in 37 Fraktionen, 5 Tage/Woche)  Arm 2: Bestrah- lung mit Protonen (Dosis 74 Gy in 2 CGE pro Fraktion, 5 Tage/Woche)  Arm 3: Bestrah- lung mit Protonen "at a lower dose level and/or reduced length of radiation" (Dosis 66 Gy mit kon- ventioneller Fraktionierung 5	Massachu- setts General Hospital, USA  M.D. Ander- son Cancer Center, USA	Septem- ber 2015	Tumor Recur- rence  Time Frame: 4 -8 weeks after completion of chemoradiatio n, then every 3-4 months for 3 years	<a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00915005">http://clin icaltrials. gov/show/NCT00 915005</a>	First received: June 4, 2009  Last updated: January 29, 2014  Last verified: January 2014

Nr.	Titel / NCT	Phase Status /	Patientenzahl / Alter bei Ein-schluss	Design	Prüfinter-vention (Dosis)	Ort der Stu-diendurch-führung	Ab-schluss antizi-piert	Primärer End-punkt	Link	Date of Registration
					Tage/Woche)					
3	Randomized Phase II Study Comparing Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) With Stereotactic Body Proton Therapy (SBPT) for Centrally Located Stage I, Selected Stage II and Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer  NCT01511081	Phase 2  recruiting	120  ≥ 18 Jahre	zweiarmiges RCT, einfach verblindet (Patient)	Arm 1: stereotactic body radiotherapy (Dosis 50 Gy (RBE) in 4 daily treatments)  Arm 2: stereotactic body proton radiotherapy (Dosis 50 Gy (RBE) in 4 daily treatments)	Massachusetts General Hospital, USA  M.D. Anderson Cancer Center, USA	August 2016	Toxizität (nach Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4 inclusive radiation-induced pneumonitis, fibrosis, fistula, esophagitis, stricture, fistula)  Time Frame: 2 Jahre	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01511081">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01511081</a>	First received: January 12, 2012  Last updated: November 18, 2013  Last verified: November 2013

## 2.4 Suchstrategie

Recherchestrategie Protonentherapie beim NSCLC Update 2014

(Anpassung im Vergleich zu vorherigen Recherchen: Limitierung auf die Evidenzstufen I und II (SR, RCT, CCT))

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

Recherchedatum: 12.02.2014

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "radiotherapy"[MeSH Terms] OR "Cranial Irradiation"[MeSH Terms] OR "Hemibody Irradiation"[MeSH Terms] OR "Lymphatic Irradiation"[MeSH Terms] OR "Radioimmunotherapy"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy Dosage"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy, Adjuvant"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy, Computer-Assisted"[MeSH Terms] OR "Whole-Body Irradiation" [MeSH Terms])	136996
#2	Search (#1 AND proton*)	2740
#3	Search ((proton* AND (therapy OR therapies OR therapeutical OR treat* OR radiation)))	30596
#4	Search proton therapy[MeSH Terms]	215
#5	Search (#3 NOT proton pump)	17728
#6	Search ("lung neoplasms"[MeSH Terms] OR "carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms] OR "carcinoma, large cell" [Mesh Terms] OR "carcinoma, squamous cell" [Mesh Terms] OR "adenocarcinoma" [Mesh Terms])	488251
#7	Search ((lung OR pulmon* OR bronchogen*) AND (cancer OR carcinom* OR tumor OR tumour))	279701
#8	Search nsclc	36721
#9	Search (#6 OR #7 OR #8)	596565
#10	Search (#2 OR #4 OR #5)	17744
#11	Search (#9 AND #10)	664
#12	Search ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR ((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))	166389
#13	Search (#12 AND #11)	14
#14	Search #11 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews;	21
#15	Search (#13 OR #14) Publication date from 2011/12/01 to 2014/02/12	9
#16	Search (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab])	1990804
#17	Search (#11 AND #16)	74
#18	Search #17 Filters: Publication date from 2011/12/01 to 2014/02/12	22

**Cochrane Library**

Recherchedatum 11.02.2014

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Proton Therapy] explode all trees	4
#2	RADIOTHERAPY explode all trees (MeSH)	211
#3	radiotherapy or (cranial next irradiation) or (hemibody next irradiation) or (lymphatic next irradiation) or radioimmunotherapy or (radiotherapy next dosage) or (radiotherapy next adjuvant) or (radiotherapy next computer-assisted) or (whole-body next irradiation)	14813
#4	#2 or #3	14813
#5	(#4 and proton*)	100
#6	proton* and (therap* or treat* or radiat*)	2295
#7	(proton next pump)	2084
#8	#6 not #7	354
#9	#1 or #5 or #8	365
#10	carcinoma, non small cell lung single term exploded all trees (MeSH)	83
#11	nsclc	2615
#12	(non next small next cell next lung next cancer)	3832
#13	#10 or #11 or #12	4244
#14	#9 and #13	9
#15	#14 from 2011 to 2014	3

All Results (3)

Cochrane Reviews (1)

All Review Protocol

Other Reviews (0) Trials (1) Methods Studies (0) Technology Assessments (1) Economic Evaluations (0) Cochrane Groups (0)

Keine relevanten Treffer importiert

**Embase 1974 to 2014 February 10, Embase Daily Alerts 2013/12/16-2014/02/10**

Recherchedatum: 12.02.2014

Studien - Suchfilter adaptiert nach BMJ Evidence Centre information specialists

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
1	exp radiotherapy/ or exp computer assisted radiotherapy/ or exp radioimmunotherapy/ or exp whole body radiation/	386760
2	exp cranial irradiation/ or exp hemibody irradiation/ or exp lymphatic irradiation/	386760
3	exp radiotherapy, adjuvant/ or exp radiotherapy, computerassisted/ or exp radiotherapy dosage/	195115
4	proton*.af. or proton/	227016
5	1 or 2 or 3	451687
6	exp proton therapy/	2262
7	4 and 5	7505
8	((proton* and (therap* or treat* or radiat*)) not proton pump).af.	35167
9	8 or 7 or 6	36167
10	exp carcinoma, non small cell lung/ or exp carcinoma, large cell/ or exp carcinoma, squamous cell/ or exp adenocarcinoma/ or exp lung neoplasms/	36726
11	(lung or pulmon* or bronchogen*).af.	1384190
12	(cancer or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinom*).af.	4058650
13	11 and 12	426087

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
14	10 or 13	567715
15	9 and 14	1357
16	((exp review/ or exp meta analysis/ or exp "Systematic Review"/ or (literature adj3 review\$).ti,ab.) and ((medline or medlars or embase or pubmed or cinahl or amed or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or scisearch or cochrane).ti,ab. or RETRACTED ARTICLE/)) or (systematic\$ adj2 (review\$ or overview)).ti,ab. or (meta?anal\$ or meta anal\$ or meta-anal\$ or metaanal\$ or metanal\$).ti,ab. or ((search* and (medline or medlars or embase or pubmed or cinahl or amed or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or scisearch or cochrane or database*)) or (data extraction or (systematic* adj2 search*))).ti,ab.	221760
17	15 AND 16	25
18	limit 17 to yr="2011 - 2014"	12
19	limit 15 to (meta analysis or "systematic review")	28
20	limit 19 to yr="2011 - 2014"	11
21	20 or 18	14
22	random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross over\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).af.	1657892
23	crossover-procedure/ or double-blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single-blind procedure/	420253
24	22 or 23	1657892
25	15 and 24	127
26	25 not (book or editorial or letter or review).pt.	92
27	limit 26 to yr="2011 - 2014"	61
28	limit 15 to (randomized controlled trial or controlled clinical trial)	23
29	limit 28 to yr="2011 - 2014"	6
30	29 or 27	61
31	limit 30 to animals [Limit not valid in Embase Weekly Alerts; records were retained]	3
32	limit 30 to human [Limit not valid in Embase Weekly Alerts; records were retained]	58
33	31 not 32	2
34	30 not 33	59

**BIOSIS Previews 1993 to 2014 Week 10**

Recherchedatum 12.02.2014

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
1	exp Radiology/ or exp "Radiation biology - Radiation and isotope techniques"/	373709
2	proton.af.	68371
3	"proton*".af.	84733
4	2 or 3	84733
5	1 and 4	6074
6	((proton* and (therap* or treat* or radiat*)) not proton pump).af.	22807
7	5 or 6	23035
8	("non small cell lung cancer" or "non small cell lung carcinoma" or "non small cell lung tumor").af.	26322
9	(lung or pulmon* or bronchogen*).af.	597344
10	(cancer or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinom*).af.	2184317
11	9 and 10	204058
12	nsclc.ti,ab.	11070
13	11 or 12	204143
14	8 or 13	204143
15	7 and 14	657
16	limit 15 to yr="2011 - 2014"	235
17	limit 15 to (human and yr="2011 - 2014")	220



## 2.5 Literatur

**BlueCross BlueShield Association.** Proton Beam Therapy for Non-Small-Cell Lung Cancer (Executive summary). **TEC Assessments in Press.** <http://www.bcbs.com/blueresources/tec/press/proton-beam-therapy-for.html>, Zugriff am 12.02.2014.

**Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, urthy SC.** Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143 ((5 Suppl)): e278S-313S.

**National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2014. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf), Zugriff am 07.01.2014

**Proton Therapy Guideline Working Group GAG.** Proton beam radiation therapy. Edmonton (AB): Alberta Health Services, Cancer Care; 2013 Mar. 20 p. (Clinical practice guideline; no. RT-002).

**Allen AM, Pawlicki T, Dong L, Fourkal E, Buyyounouski M, Cengel K, Plastaras J, Bucci MK, Yock TI, Bonilla L, Price R, Harris EE, Konski AA.** An evidence based review of proton beam therapy: The report of ASTRO's emerging technology committee. Radiother Oncol 2012; 103 (1): 8-11.

**Harada H, Murayama S, Fuji H, Yamashita H, Konno M, Kase Y, Asakura H, Ogawa H, Tsutsumi Y, Nishimura T.** Clinical Comparison of Proton Beam Therapy and Stereotactic Body Radiation Therapy for Medically Inoperable Stage I Non-small Cell Lung Cancer. Elsevier Inc 2012; 84 (3, Suppl. S): S573-S574.

### **3 Stellungnahmeverfahren**

#### **3.1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen**

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 23. April 2015 folgende Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Feststellung zur Beteiligung der Bundesärztekammer (BÄK) gemäß § 91 Abs. 5 und § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V
- Feststellung zur Beteiligung des Deutschen Pflegerats (DPR) und des Verbandes der privaten Krankenversicherung (PKV) nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V
- Feststellung der Einschlägigkeit der in Kapitel 3.4 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V.
- Feststellung der Betroffenheit der Medizinproduktehersteller (MP-Hersteller) gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V
- Feststellung zur Beteiligung der Spitzenorganisationen der MP-Hersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V
- Feststellung zur Beteiligung der Strahlenschutzkommission (SSK) gemäß § 92 Absatz 7d Satz 2 SGB V

#### **3.2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens**

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 23. April 2015 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens und der Beteiligung gemäß § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 24. April 2015 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von 4 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

#### **3.3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer**

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

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

### 3.4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
BÄK	22.05.2015	Verzicht auf mündliche Stellungnahme
SSK		Keine Stellungnahme abgegeben
<b>Stellungnahmeberechtigte wissenschaftliche Fachgesellschaften</b>		
Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.	20.05.2015	Verzicht auf mündliche Stellungnahme
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)		Keine Stellungnahme abgegeben
Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE (DGBMT) [assoziiert]		
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 Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)		
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)		
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)		
Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)		
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)		
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)		
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM)		

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen	
<b>MP-Hersteller</b>			
VARIAN Medical Systems Particle Therapy GmbH		Keine Stellungnahme abgegeben	
<b>Spitzenorganisationen der MP-Hersteller</b>			
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)		Verzicht auf Stellungnahmerecht	
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)		Keine Stellungnahme abgegeben	
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 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)			
<b>QS-Beteiligte</b>			
DPR			Keine Stellungnahme abgegeben
PKV			

### 3.5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Neben den nachgenannten Beschlussentwürfen wurden den Stellungnehmern die Tragenden Gründe und die Zusammenfassende Dokumentation (Stand: 23.04.2015) übermittelt.

#### 3.5.1 Beschlussentwürfe

##### 3.5.1.1 Beschlussentwurf zur Änderung der KHMe-RL

#### **Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Protonentherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom der UICC Stadien I bis III**

Vom T. Monat JJJJ

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

- I. Abschnitt A der Anlage II (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) wird wie folgt geändert:

In Nummer 2.3 (Protonentherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom der UICC Stadien I bis III) wird das Datum „31. Dezember 2015“ ersetzt durch das Datum „31. Dezember 2021“.

- 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 Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

### 3.5.1.2 Beschlussentwurf zur Änderung der QS-Maßnahmen

#### **Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) der UICC Stadien I-III: Verlängerung der Gültigkeitsdauer**

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, den Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) der UICC Stadien I-III in der Fassung vom 21. Oktober 2010 (BAnz. 2011 S. 124) wie folgt zu ändern:

- I. Das Datum „31. Dezember 2015“ wird jeweils ersetzt durch das Datum „31. Dezember 2021“.
- 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 Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

### 3.6 Auswertung der Stellungnahmen

In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben. Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind im Kap. 3.8 abgebildet.

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

Stellungnehmer	Stellungnahme	Auswertung der Stellungnahme
Bundesärztekammer (BÄK)	„Die Bundesärztekammer hatte bereits zur initialen Aussetzung durch den G-BA mit Stellungnahme vom 07.05.2010 die Aussetzung grundsätzlich befürwortet und dabei auch den Hinweis gegeben, die Aussetzungsdauer zwecks Generierung aussagefähiger Ergebnisse nicht zu knapp zu wählen. Die Bundesärztekammer unterstützt daher die beabsichtigte Verlängerung der Aussetzungsdauer.“	Die Beschlusssentwürfe zur Verlängerung der Aussetzung und der QS-Maßnahmen werden begrüßt.
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)	„Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin hat mit ihrer zuständigen Sektion Kontakt aufgenommen. Wir schließen uns der Bewertung [...] an und befürworten, dass weitere Studienergebnisse abzuwarten sind und die Gültigkeitsdauer bis zum 31.12.2021 verlängert wird.“	Die Beschlusssentwürfe zur Verlängerung der Aussetzung und der QS-Maßnahmen werden begrüßt.

### 3.7 Würdigung der Stellungnahmen

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

## 3.8 Stellungnahmen

### 3.8.1 Stellungnahme der Bundesärztekammer



## Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V

über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:  
Protonentherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom  
(NSCLC) der UICC Stadien I bis III,

sowie

über eine Änderung des Beschlusses  
über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der  
Protonentherapie beim inoperablem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom  
(NSCLC) der UICC Stadien I bis III:

Verlängerung der Gültigkeitsdauer

Berlin, 22.05.2015

Bundesärztekammer  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin



Stellungnahme der Bundesärztekammer

---

**Hintergrund**

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 24.04.2015 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V bezüglich einer Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Protonentherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom der UICC Stadien I bis III) aufgefordert.

Ziel der Änderungen ist die Verlängerung der Gültigkeitsdauer der Beschlussaussetzung. Parallel dazu sollen auch die flankierenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung in ihrer Gültigkeitsdauer entsprechend angepasst werden.

Der G-BA war zuletzt im Oktober 2010 zu dem Schluss gekommen, seine abschließende Bewertung der Methode Protonentherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom der UICC Stadien I bis III mit Blick auf laufende oder in naher Zukunft zu erwartende Studien auszusetzen. Diese Aussetzung – einschließlich der begleitenden QS-Maßnahmen – wurden damals auf den 31. Dezember 2015 festgesetzt.

Aktuelle Recherchen zur Studienlage angesichts der Annäherung an dieses Datum veranlassen den G-BA nun zu dem Schluss, dass ein Fortbestehen der Aussetzung über das Jahr 2015 hinaus sinnvoll sei. Hierzu werden insbesondere drei noch laufende randomisierte kontrollierte Studien angeführt, von denen eine voraussichtlich erst im Jahr 2020 abgeschlossen sein wird.

Aus diesem Grund beabsichtigt der G-BA, seine Beschlussaussetzung bis zum Jahr 2021 zu verlängern.

**Die Bundesärztekammer nimmt zum Beschlussentwurf wie folgt Stellung:**

Die Bundesärztekammer hatte bereits zur initialen Aussetzung durch den G-BA mit Stellungnahme vom 07.05.2010 die Aussetzung grundsätzlich befürwortet und dabei auch den Hinweis gegeben, die Aussetzungsdauer zwecks Generierung aussagefähiger Ergebnisse nicht zu knapp zu wählen. Die Bundesärztekammer unterstützt daher die beabsichtigte Verlängerung der Aussetzungsdauer.

Berlin, 22.05.2015

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH  
Leiter Dezernat 3 – Qualitätsmanagement,  
Qualitätssicherung und Patientensicherheit

### 3.8.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

**Von:** Anja Flender [mailto:[anja.flender@dgpberlin.de](mailto:anja.flender@dgpberlin.de)]  
**Gesendet:** Mittwoch, 20. Mai 2015 17:35  
**An:** protonentherapie  
**Cc:** st-gba@awmf.org; Office DGP Berlin  
**Betreff:** WG: AWMF | Protonentherapie beim NSCLC | Einleitung des SN-Verfahrens

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin hat mit ihrer zuständigen Sektion Kontakt aufgenommen. Wir schließen uns der Bewertung des IQWiG an und befürworten, dass weitere Studienergebnisse abzuwarten sind und die Gültigkeitsdauer bis zum 31.12.2021 verlängert wird.

Bei Rückfragen stehen wir gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen  
Anja Flender

Anja Flender M.A.  
Geschäftsführerin  
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.  
Robert-Koch-Platz 9  
10115 Berlin

Tel: 030 29 36 40 94  
Mobil: 0160 53 90 725  
Fax: 030 29 36 27 02

Email: [anja.flender@dgpberlin.de](mailto:anja.flender@dgpberlin.de)  
[www.pneumologie.de](http://www.pneumologie.de)