Bedeutung von Leitlinien (LL) für den Leistungsumfang der GKV Brennpunkt Onkologie

Berlin 17. Oktober 2024

Prof. Dr. med. Axel Heyll, Deutsche Krebsgesellschaft

DKG KREBSGESELLSCHAFT

Grundlagen im SGB V
zum Leistungsumfang der GKV

- **Qualitätsgebot** § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V
  „Qualität und Wirksamkeit der Leistungen haben dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und <u>den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen</u>“

- **Wirtschaftlichkeitsgebot** § 12 Abs. 1 SGB V
  „Die Leistungen müssen <u>ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich</u> sein; sie dürfen das <u>Maß des Notwendigen nicht überschreiten</u>. Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen.“

Bedeutung von LL für Beratung der GKV

- SGB V verpflichtet den Medizinischen Dienst bei Beratung der GKV den anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nach den Kriterien der Evidenz-basierten Medizin zu berücksichtigen
- Gleiche Erkenntnisgrundlage wie Leitlinien
- Deshalb im Grundsatz hohe Relevanz von Leitlinien für Beratung der GKV
- Aber Probleme:
  - Qualität der Empfehlungen in den S3-Leitlinien unterschiedlich
    - Evidenzgrad 1a bis EK
    - Prüfung im Hinblick auf Notwendigkeit, besonders bei Empfehlungen mit niedrigem Evidenzgrad
    - „Kann“-Empfehlung spricht ggf. gegen medizinische Notwendigkeit!
  - Problematisch für Versorgung, wenn behandelnde Ärztinnen und Ärzte Patientinnen/en leitlinienkonform beraten und behandeln, GKV aber Leistung verweigert
  - Leitlinien ggf. nicht mehr aktuell

Außervertragliche Leistungen
Beispiel PET/CT beim follikulären Lymphom, AWMF S3-LL, 6/2020

4.6.2.2. PET/CT im Stadium I/II

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.23.	Sofern die körperliche Untersuchung, die Knochenmarkbiopsie und bereits vorliegende bildgebende Untersuchungsbefunde einschließlich CT und ggf. alternativ auch MRT keinen Hinweis auf ein Stadium III oder IV ergeben, ***sollte*** vor geplanter kurativer Bestrahlung des follikularen Lymphoms eine PET/CT zur genauen Bestimmung des Ausbreitungsstadiums und zur Festlegung der Größe des Strahlenfelds durchgeführt werden. *CAVE: Eine PET/CT ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)*		EK	

- Bestrahlung nur angezeigt im Stadium I/II
  - Stadium III oder IV keine Bestrahlung!
- PET/CT notwendig, um nicht angezeigte Bestrahlung zu ersparen

➢ Positive sozialmedizinische Empfehlung an GKV

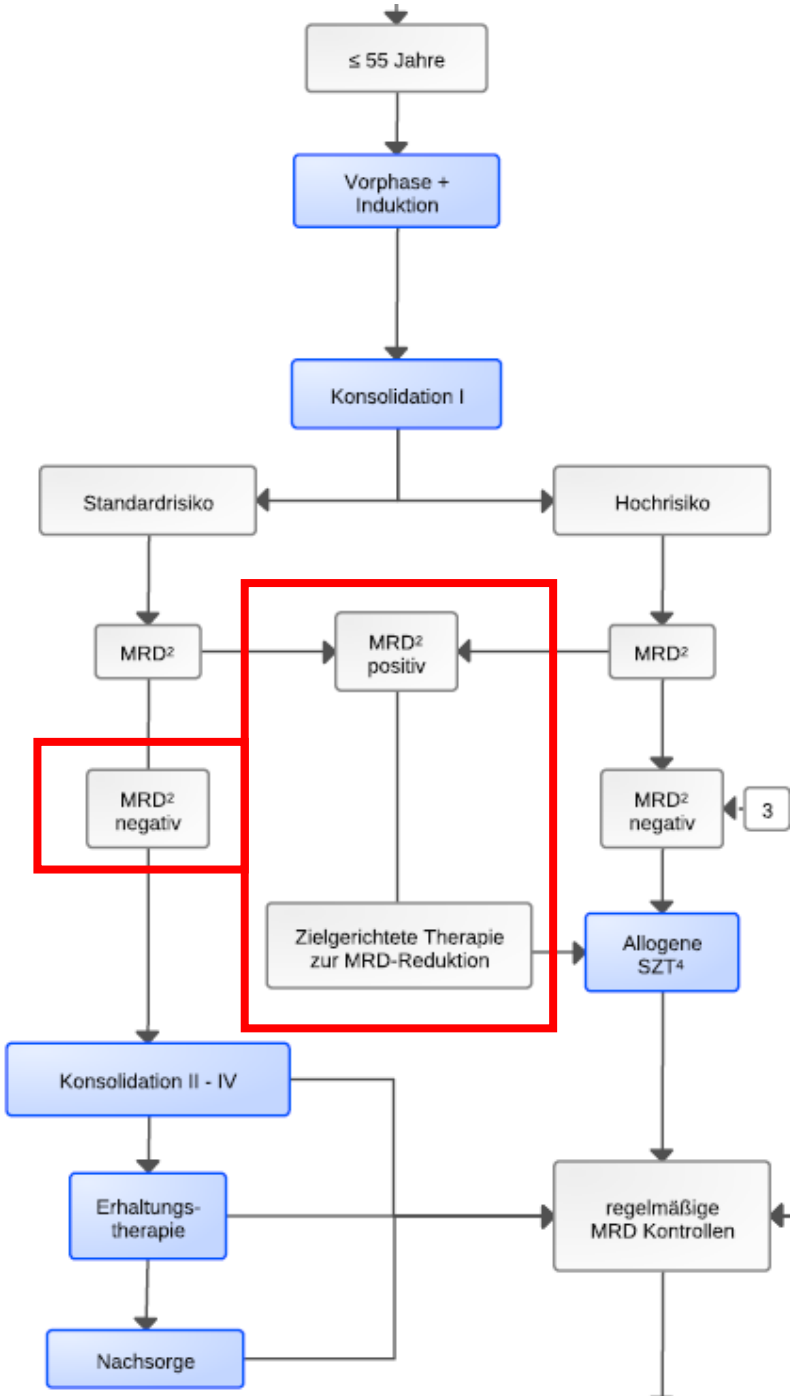
Außervertragliche Leistungen
Beispiel PET/CT beim follikulären Lymphom, AWMF S3-LL, 6/2020

4.6.2.5. Diagnostik nach Abschluss der Induktionstherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.26.	Nach Abschluss der Induktionstherapie ***sollte*** eine PET/CT durchgeführt werden. *CAVE: Eine PET/CT ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)*	B	⊕⊕⊖⊖ OS, PFS	[50], [51], [52], [49], [53], [54]

- PET/CT nach Abschluss der Chemoimmuntherapie im fortgeschrittenen Stadium gibt Hinweis auf Prognose
- Bei positivem PET (zeigt weiterhin Mehranreicherung) nach 4 Jahren PFS 23% und OS 87% und bei negativem PET/CT nach 4 Jahren PFS 63% und OS 97% ($p<0{,}0001$) (Trotman J et al., Lancet Haematol 1: E17-E27, 2014)
- Dürfte Pat. mit positivem PET/CT beunruhigen trotz günstiger Prognose (OS nach 4 J. 87%)
- Es ergeben sich aus positivem PET/CT-Befund keinerlei therapeutische Konsequenzen

➢ Notwendigkeit nicht zu bestätigen, negative sozialmedizinische Empfehlung an GKV



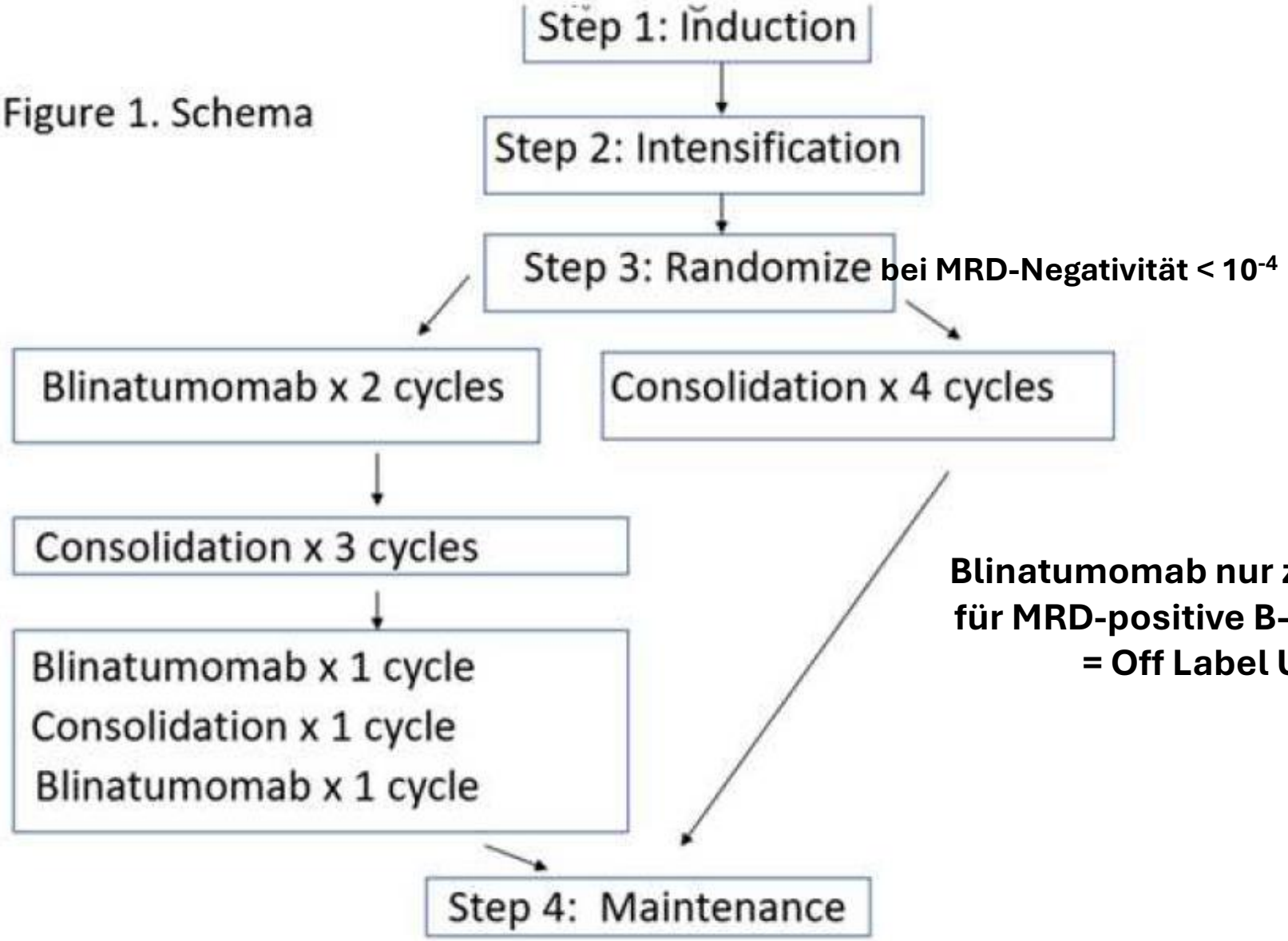
Beispiel Akute lymphatische Leukämie, Ph-negative B-Linien ALL DGHO-Leitlinie, 5/2022

„Zielreichtete Therapie“
= Blinatumomab
CD19-Antikörper
Empfohlen nur bei MRD+
Entspricht der Zulassung

ECOG-ACRIN E1910-Studie , ASH 12/2022, Litzow RM et al., Abstract No. LBA1

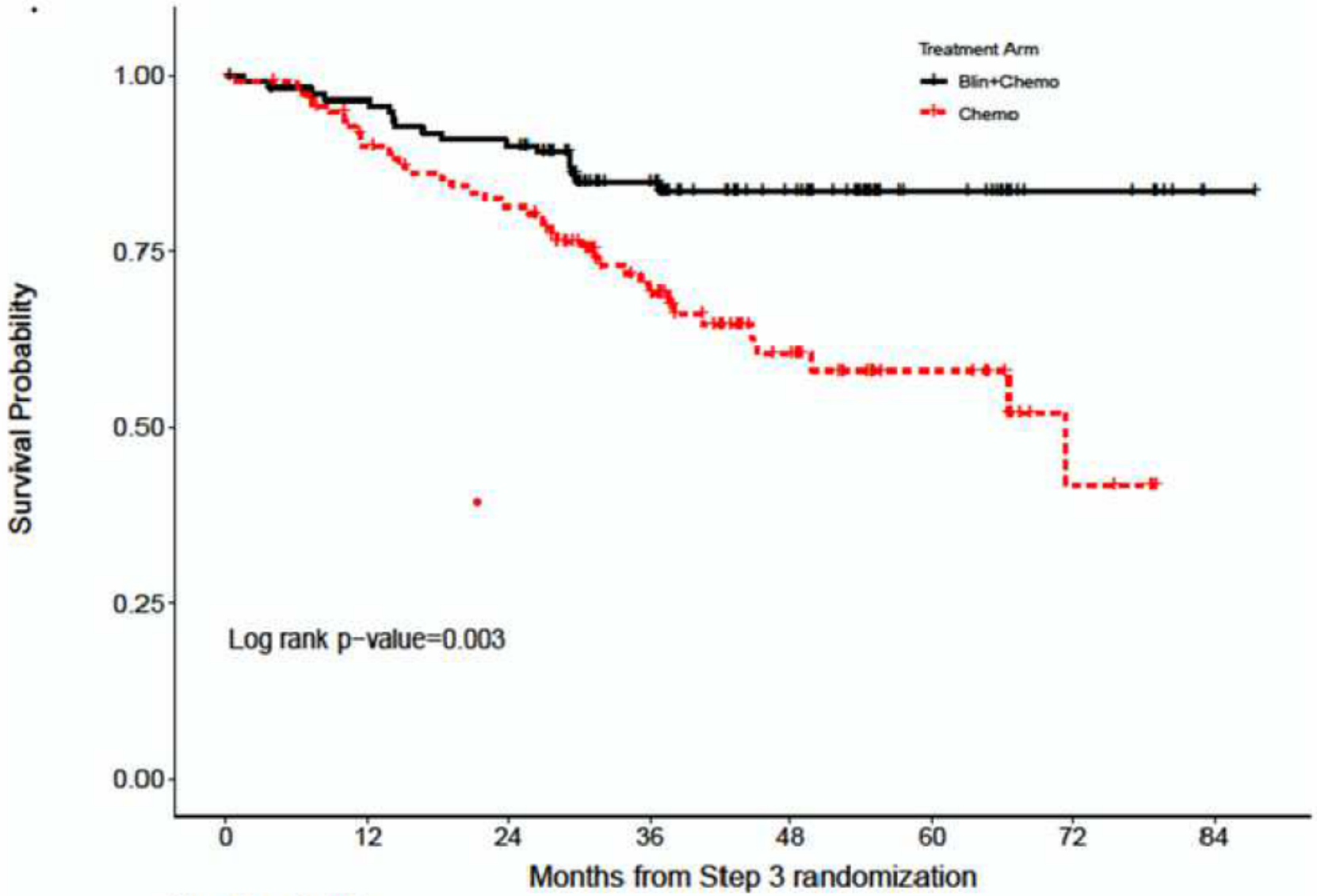
Erstlinie Ph-negative B-Linien-ALL

Figure 1. Schema



Blinatumomab nur zugelassen für MRD-positive B-Linien-ALL = Off Label Use

Figure 2: Overall Survival



Number at risk

Blin+Chemo	112	106	99	65	41	18	7	1
Chemo	112	96	85	53	28	14	4	0

ECOG-ACRIN E1910-Studie

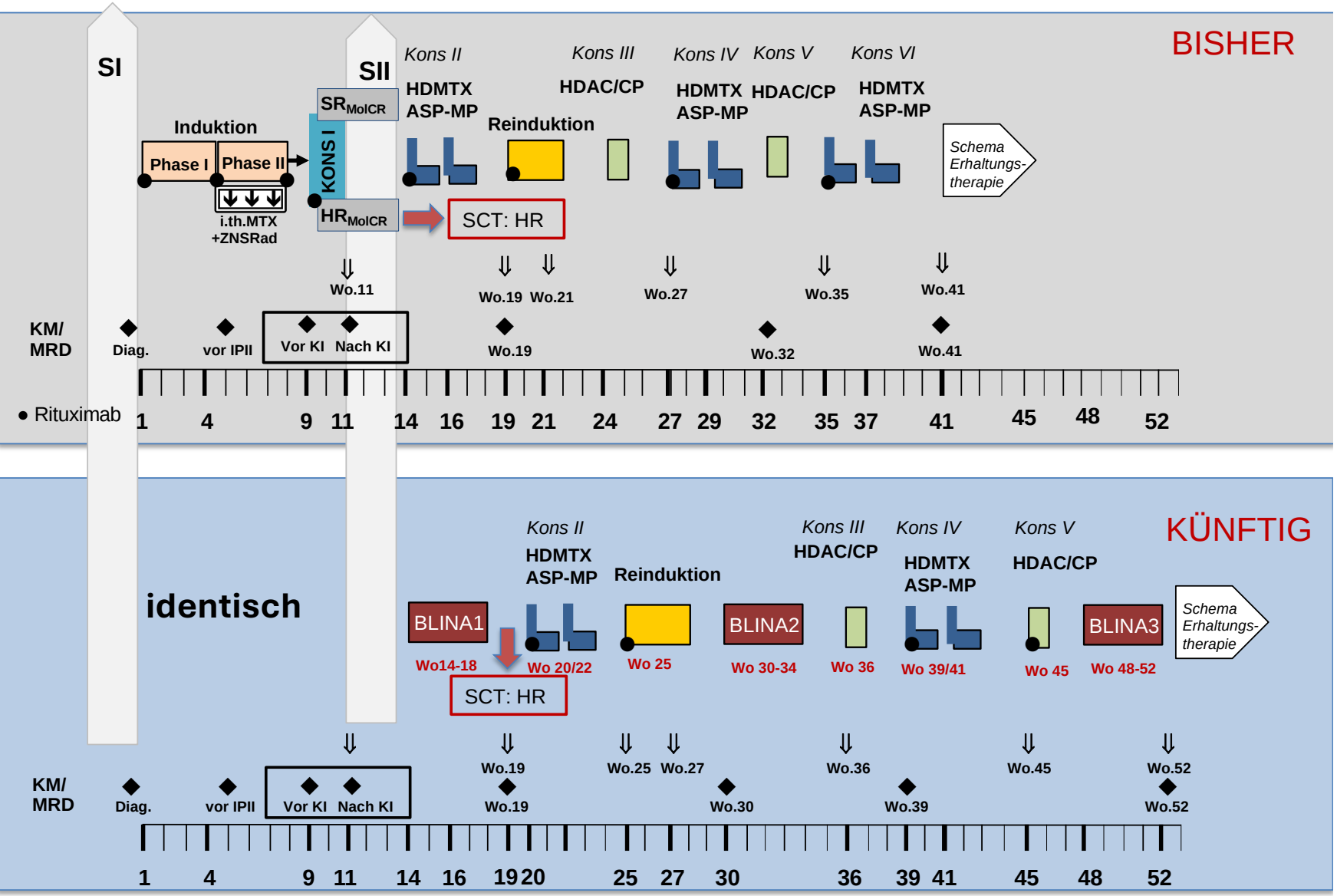
Entwicklung von Evidenz und Zulassungsstatus

- Erstpublikation der Studiendaten ASH 12/2022
- Zulassungserweiterung für MRD-negative ALL durch FDA am 14.06.2024 (https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-blinatumomab-consolidation-cd19-positive-philadelphia-chromosome-negative-b-cell)
- Vollpublikation der Studie 24.07.2024, N Engl J Med 391: 320-333
- Antrag auf Zulassungserweiterung von Blinatumomab von EMA noch nicht entschieden (Stand 10.10.2024)

➢ Leistungsanspruch für GKV-Versicherte aufgrund der Berücksichtigung des medizinischen Fortschritts? Oder müssen Pat. bis zur Genehmigung der Zulassungserweiterung der EMA warten?

➢ Angesichts der überzeugenden Datenlage positive sozialmedizinische Empfehlung seit Kongresspublikation an GKV!

GMALL-Protokoll für Erstlinientherapie von Pat. 18 – 55 Jahre, BCR/ABL-negative B-Vorläufer ALL und molekulare CR nach Kons1



Änderungen:

3 neue Blöcke Blinatumomab

1 Block Chemo HDMTX/ASP-MP entfällt

AACR American Association for Cancer Research
ANNUAL MEETING 2023
APRIL 14-19 • #AACR23

IMbrave050: Phase 3 study of adjuvant atezolizumab + bevacizumab versus active surveillance in patients with hepatocellular carcinoma at high risk of disease recurrence following resection or ablation

Pierce Chow,[1] Minshan Chen,[2] Ann-Lii Cheng,[3] Ahmed Kaseb,[4] Masatoshi Kudo,[5] Han Chu Lee,[6] Adam Yopp,[7] Jian Zhou,[8] Lu Wang,[9] Xiaoyu Wen,[10] Jeong Heo,[11] Won Young Tak,[12] Shinichiro Nakamura,[13] Kazushi Numata,[14] Thomas Uguen,[15] David Hsiehchen,[7] Edward Cha,[16] Stephen P. Hack,[16] Qinshu Lian,[16] Jessica Spahn,[16] Chun Wu,[17] Shukui Qin[18]

[1]National Cancer Centre Singapore, Singapore and Duke-NUS Medical School Singapore, Singapore; [2]Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangdong Province, China; [3]National Taiwan University Cancer Center and National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan ; [4]MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; [5]Kindai University, Osaka, Japan; [6]Asan Medical Center, University of Ulsan, Seoul, Republic of Korea; [7]UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX; [8]Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, China; [9]Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai, China; [10]1st Hospital of Jilin University, Jilin, China; [11]College of Medicine, Pusan National University and Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, Busan, Republic of Korea; [12]Kyungpook National University Hospital, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Republic of Korea; [13]Himeji Red Cross Hospital, Hyogo, Japan; [14]Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Japan; [15]Hôpital de Pontchaillou, Rennes, France; [16]Genentech Inc, South San Francisco, CA; [17]Roche (China) Holding Ltd, Shanghai, China; [18]Jinling Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, China

IMbrave050 study design

Zugelassene Systemtherapie für die 1. palliative Therapielinie wurde in Adjuvanz vorgezogen

Patient Population
- Confirmed first diagnosis of HCC and had undergone curative resection or ablation
- Disease free
- Child-Pugh class A
- High risk of recurrence[a]
- No extrahepatic disease or macrovascular invasion (except Vp1/Vp2)
- ECOG PS 0 or 1

4-12 weeks

1 cycle of TACE, if indicated

R 1:1

12 months or 17 cycles

Atezolizumab 1200 mg q3w + bevacizumab 15 mg/kg q3w (n=334)

Active surveillance (n=334)

Recurrence[b] or unacceptable toxicity

Survival follow-up

Crossover permitted

Stratification
- Region (APAC excluding Japan vs rest of world)
- High-risk features and procedures:
  - Ablation
  - Resection, 1 risk feature, adjuvant TACE (yes vs no)
  - Resection, ≥2 risk features, adjuvant TACE (yes vs no)

Primary endpoint
- Recurrence-free survival assessed by the independent review facility[b]

ClinicalTrials.gov, NCT04102098. ECOG PS; Eastern Cooperative Oncology Group performance status; Q3W, every three weeks; R, randomization; TACE, transarterial chemoembolization.

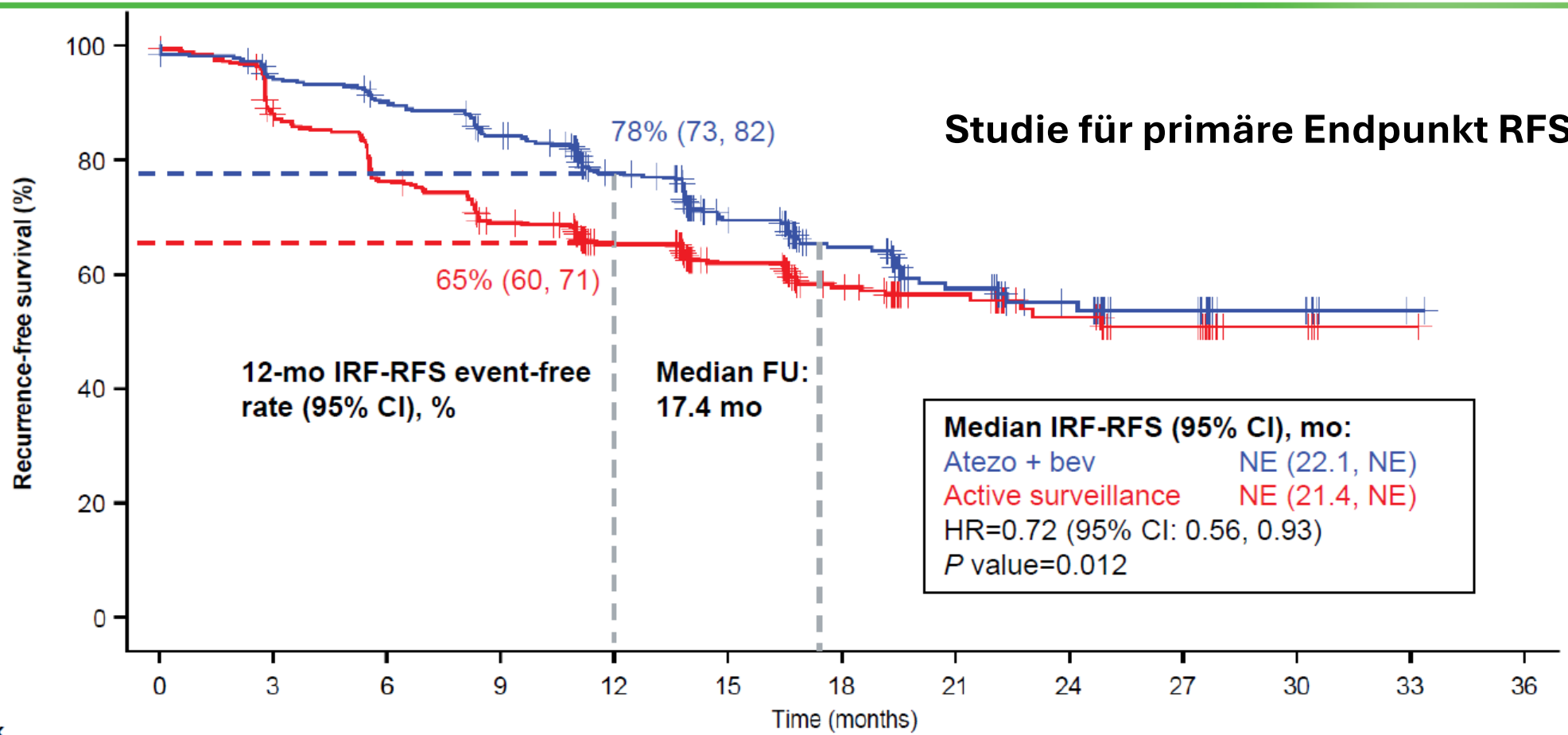
[a] **High-risk features** include: tumor >5 cm, >3 tumors, microvascular invasion, minor macrovascular invasion Vp1/Vp2, or Grade 3/4 pathology.

[b] Intrahepatic recurrence defined by EASL criteria. Extrahepatic recurrence defined by RECIST 1.1.

Chow et al IMbrave050
https://bit.ly/3ZPKzgM

Primary endpoint: IRF-assessed RFS was significantly improved with atezo + bev vs active surveillance

Studie für primäre Endpunkt RFS positiv!

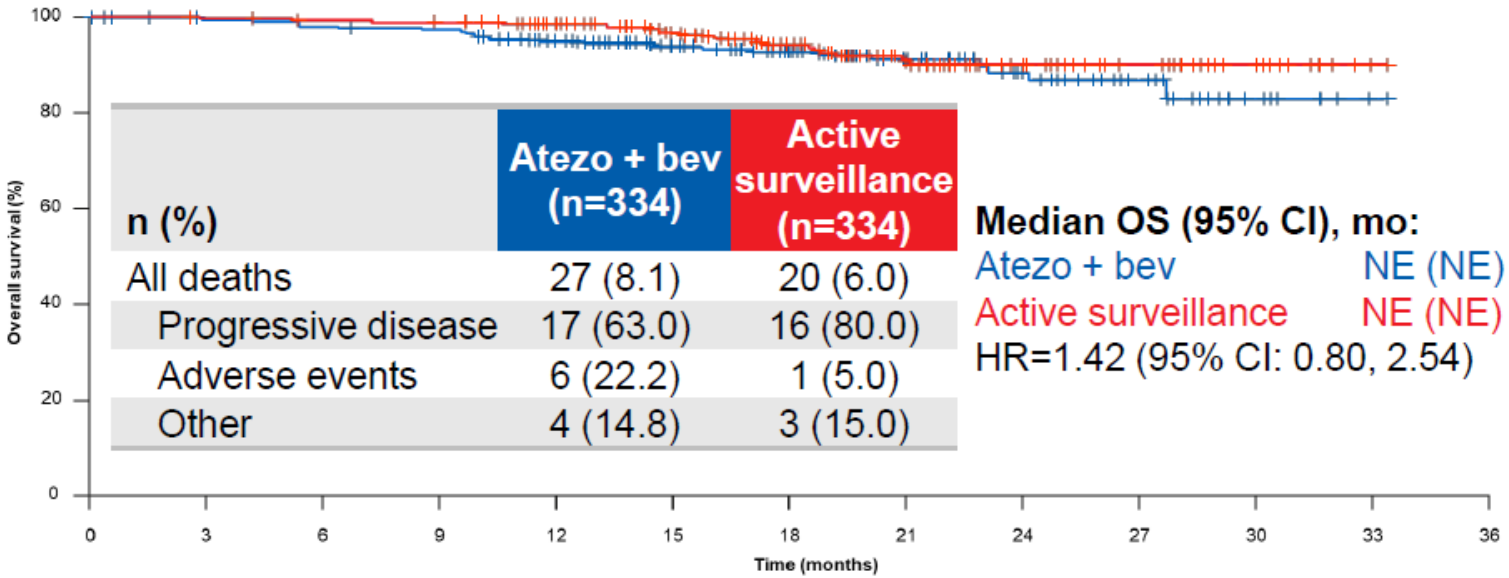


No. at risk													
Atezo + bev	334	305	290	268	211	139	97	63	37	22	9	1	NE
Active surveillance	334	283	245	214	179	131	93	57	36	20	6	1	NE

Clinical cutoff: October 21, 2022; median follow-up duration: 17.4 mo. At clinical cutoff, 110 of 334 patients (33%) in the atezo + bev arm and 133 of 334 (40%) in the active surveillance arm experienced disease recurrence or death.
FU, follow-up; NE, not estimable. HR is stratified. *P* value is a log rank.

Chow et al IMbrave050
https://bit.ly/3ZPKzgM

Imbrave 050 - Gesamtüberleben



n (%)	Atezo + bev (n=334)	Active surveillance (n=334)
All deaths	27 (8.1)	20 (6.0)
Progressive disease	17 (63.0)	16 (80.0)
Adverse events	6 (22.2)	1 (5.0)
Other	4 (14.8)	3 (15.0)

Median OS (95% CI), mo:
Atezo + bev NE (NE)
Active surveillance NE (NE)
HR=1.42 (95% CI: 0.80, 2.54)

No. at risk													
Atezo + bev	334	327	322	319	278	204	151	96	56	30	10	1	NE
Active surveillance	334	327	323	321	288	221	160	102	60	31	13	1	NE

Clinical cutoff: October 21, 2022. Median follow-up duration: 17.4 mo. NE, not estimable. HR is stratified.

Von 133 Patienten mit Rezidiv im Kontrollarm erhielten 81 Atezolizumab + Bevacizumab
→ **Cross over 61%**

Bewertung der medizinischen Notwendigkeit:

- Ca. 100% aller Pat. werden im Interventionsarm mit Atezo + Beva behandelt, im Kontrollarm ca.20%
- Gleiche Überlebenszeit in beiden Armen
- Medizinisch nicht notwendige Belastung bei 80% der Pat. und unwirtschaftlich

➢ Negative sozialmedizinische Empfehlung

Regorafenib beim fortgeschrittenen metastasierten kolorektalen Karzinom

9.12. Chemotherapie in späteren Therapielinien

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.36.	Trifluridin/Tipiracil sollte bei Patienten, welche alle verfügbaren Chemotherapien/ Antikörper durchlaufen haben oder für diese nicht geeignet sind, eingesetzt werden.	B	1b	[582, 583]
9.37.	Regorafenib kann bei mit allen verfügbaren Chemotherapien/Antikörpern vorbehandelten Patienten eingesetzt werden.	0	1b	[584, 585]

AWMF S3-Leitlinie, Version 1 / 2019

Regorafenib beim fortgeschrittenen metastasierten kolorektalen Karzinom

S3-Leitlinienempfehlung entspricht der Zulassung

4.1 Anwendungsgebiete

Stivarga ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit:

- metastasiertem Kolorektalkarzinom (KRK), die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie (siehe Abschnitt 5.1).

Zulassung laut EMA-Fachinformation

Regorafenib beim fortgeschrittenen metastasierten kolorektalen Karzinom

BAnz AT 06.06.2016 B4

Beschluss

Gemeinsamer Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Regorafenib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung des G-BA

- Marginale OS-Verlängerung von 152 auf 194 Tage im Median, +42 Tage
- Erhebliche Toxizität von Regorafenib
- Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht belegt

Konsequenzen für die Versorgung

- Verordnung von Regorafenib beim fortgeschrittenen CRC ist medizinisch nicht notwendig und deshalb unwirtschaftlich, da kein Zusatznutzen im Vergleich zu BSC
- Hersteller nahm deshalb Medikament vor Preisverhandlung mit GKV-SV vom deutschen Markt
- Dennoch verfügbar durch Import aus anderen Ländern der EU

Bewertung der medizinischen Notwendigkeit bei Untersuchungsmethoden

- Bei Untersuchungsmethoden wie PET/CT
  - Dient die Untersuchung der Sicherung der Diagnose oder können therapeutische Konsequenzen aus deren Ergebnis abgeleitet werden?
  - Nicht in jedem Fall Phase 3-Studien notwendig für eine Bewertung im Einzelfall
  - Beispiel PET/CT beim lokalisierten NSCLC – nach konventionellem Staging - zur Sicherung des Tumorstadiums vor Resektion aufgrund von Phase 3-Daten als GKV-Leistung anerkannt
  - Im Einzelfall positive sozialmedizinische Empfehlung auch bei anderen Karzinomen möglich, wenn
    1. Sensitivität und Spezifität von PET/CT in Ergänzung zu den vertraglichen Untersuchungsmethoden ausreichend gesichert, z. B. kolorektales Karzinom
    2. Von interdisziplinärer Tumorkonferenz nachvollziehbar therapeutische Konsequenzen aufgezeigt wurden (entspricht auch den Vorgaben des G-BA zur QS beim PET/CT)

Bewertung der medizinischen Notwendigkeit bei Behandlungen

- Bei Behandlungen, auch mit Medikamenten, ggf. als Off Label Use
  - Phase 3-Studie(n), die eine Überlegenheit für einen patientenrelevanten Endpunkt anzeigt:
    - Gesamtüberleben (methodisch am günstigsten)
    - Toxizität (Grad 3-5), Bewertung der klinischen Relevanz, meist nicht „practice changing“
    - Gesundheitsbezogene Lebensqualität, methodisch meist nicht adäquat zu erheben
    - PFS nicht relevant, meist nur radiologisch erhoben, häufig keine klinische Korrelation
    - DFS oder FFS akzeptabel bei potenziell kurativen Therapien und Notwendigkeit einer sehr langen Nachbeobachtung, z. B. Hodgkin-Lymphom
      - Prüfen ob Vorteil im Gesamtüberleben bei längerer Nachbeobachtung

- Bei Behandlungen, auch mit Medikamenten, ggf. als Off Label Use
  - Wenn es darum geht, dass ein bereits tumorspezifisch zugelassenes Medikament in eine frühere Linie, ggf. in Ergänzung zur Standardmedikation vorgezogen werden soll:
    - Entscheidende Frage ist, ob frühere Gabe besser ist als spätere Gabe oder ob parallele Gabe besser ist als sequenzielle Gabe
    - Im Kontrollarm muss bei Progress Gabe des Prüfmedikaments vorgesehen sein
    - Endpunkt muss Gesamtüberleben sein, PFS oder EFS nicht aussagekräftig
    - Bei negativem Ergebnis ist spätere bzw. serielle Gabe wirtschaftlicher und man spart Toxizität
  - Wenn mehrere zugelassene Medikamente verfügbar sind, die für die/en Patienten/in geeignet sind und keine Daten zur Überlegenheit eines der Medikamente verfügbar sind, ist das preisgünstigere Medikament auszuwählen
    - Kommt z. B. bei PD-(L)1-Inhibitoren häufiger vor
  - AMNOG-Bewertungen des G-BA sollten berücksichtigt werden

Fazit: Verhältnis Leitlinien (LL) – Leistungsumfang der GKV

- Anzustreben ist eine möglichst weitgehende Übereinstimmung von LL und Leistungsumfang der GKV
  - Beteiligung des Medizinischen Dienstes an den Beratungen der LL-Gruppe
  - In den LL auf außervertragliche Leistung bei Methoden bzw. Zulassungsstatus bei Medikamenten (Off-Label-Use) und (zumindest versorgungsrelevante) AMNOG-Bewertung des G-BA hinweisen
  - Es muss vermieden werden, dass Ärztinnen/e, die LL-konform behandeln, Probleme mit der GKV bekommen!
- LL sind häufig nicht ausreichend aktuell, da Kongresspublikationen nicht berücksichtigt werden und die Aktualisierungsintervalle zu lang sind
  - Anträge auf Leistung für einen Off Label Use an die GKV werden meist mit aktuellen Kongresspublikationen begründet.
  - Vorschlag: Bei Studiendaten, Evidenzstufe 1, z. B. signifikante und klinisch relevante OS-Verbesserung, zweifelsfrei „practice-changing“ und Genehmigung der Zulassungserweiterung durch EMA extrem wahrscheinlich, sofort vorläufiges Amendment in S3-LL einfügen?
- Im Einzelfall stimmen LL-Empfehlungen und sozialmedizinische Empfehlung des Medizinischen Dienstes an die GKV nicht überein:
  - LL-Empfehlungen, häufig mit geringer Evidenz, z. B. EK, für Behandlungen mit unzureichend gesichertem Nutzen, deshalb fehlende Notwenigkeit und negative sozialmedizinische Empfehlung an die GKV, künftig Verzicht?
  - „AMNOG“-Bewertungen des G-BA zum Zusatznutzen wurden nicht berücksichtigt, künftig Beachtung?