



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Abschlussbericht

Beratungsverfahren
gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

Stand: 3. März 2010

Unterausschuss „Methodenbewertung“
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Tel.: 030-275838-0

Inhaltsverzeichnis

A	TRAGENDE GRÜNDE UND BESCHLUSS	
1	Rechtsgrundlagen	1
2	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Beschreibung der Methode	2
2.2	Zu beratende Indikationen	3
2.3	Sektorübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	3
2.4	Nutzenbewertung	3
2.5	Medizinische Notwendigkeit	4
2.6	Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung	4
2.7	Würdigung der Stellungnahmen der Bundesärztekammer	4
3	Fazit / Abwägung	5
4	Beratungsverlauf	6
5	Beschluss des G-BA	7
6	Anhang	9
6.1	Beratungsantrag des VdAK gemäß § 135 Abs. 1 SGB V	9
6.2	Veröffentlichung des Beratungsthemas	11
6.2.1	Bundesanzeiger, 2003 (186): S. 22 365	11
6.2.2	Deutsches Ärzteblatt, PP, 2003 (11): 526	12
6.3	Studienkonzeption des GKV-Spitzenverbandes	13
6.4	Ergebnis der Prüfung nach § 94 SGB V	49
6.5	Veröffentlichung des Beschlusses	50
B	SEKTORÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT	
1	Abkürzungsverzeichnis	1
2	Vorwort	2
3	Aufgabenstellung	3
4	Medizinische Grundlagen	4
4.1	Epidemiologie des Prostatakarzinoms	4
4.1.1	Krankheitsbild des Prostata-Karzinoms	6
4.1.2	Histologie	6
4.1.3	Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms	6
4.1.4	Bewertung des Differenzierungsgrades (Grading)	7
4.2	Prognosefaktoren	12
4.3	Früherkennung, Symptomatik und Diagnostik	14

4.3.1	Früherkennung des Prostatakarzinoms	14
4.3.2	Symptomatik des Prostatakarzinoms	14
4.3.3	Diagnostik des Prostatakarzinoms	14
4.4	Therapieoptionen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms	14
4.4.1	Abwartende Therapie	15
4.4.2	Radikale Prostatovesikulektomie	15
4.4.3	Perkutane Strahlentherapie (EBRT, 3DCRT, IMRT)	16
4.4.4	Interstitielle Strahlentherapie (Brachytherapie)	17
5	Sektorübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der Interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom	21
5.1	Inhaltliche Kommentierung der Nutzenbewertung des IQWiG-Abschlussberichtes	21
5.1.1	Ergebnisse zum Therapieziel „Gesamtüberleben“	21
5.1.2	Ergebnisse zum Therapieziel „Krankheitsfreies Überleben“	22
5.1.3	Ergebnisse zum Therapieziel „Krankheitsbedingte Beschwerden“	23
5.1.4	Ergebnisse zum Therapieziel „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“	24
5.1.5	Ergebnisse zum Therapieziel „Unerwünschte Therapieebenenwirkungen und Komplikationen“	26
5.1.6	Ergebnisse zum Therapieziel „Krankenhausaufenthalte bzw. Dauer von Krankenhausaufenthalten“	27
5.1.7	Ergebnisse zum Therapieziel „Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung“	27
5.1.8	Ergebnisse zum Therapieziel „Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Blasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion“	28
5.1.9	IQWiG-Gesamtfazit	28
5.1.10	Gesamtfazit zum Nutzen der Themengruppe	28
5.2	Kommentierungen der Themengruppe zu Bewertungen der medizinischen Notwendigkeit durch das IQWiG	30
5.2.1	Bewertung der medizinischen Notwendigkeit durch das IQWiG	30
5.2.2	Ergänzende Darstellung der Themengruppe zur medizinischen Notwendigkeit	31
5.3	Zusammenfassende Bewertung der Themengruppe zur medizinischen Notwendigkeit der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom	37
5.4	Bewertungen von HTA's	39
5.4.1	HTA der KBV / BÄK 2005	39
5.4.2	Bewertungen aus anderen HTA's	41
5.5	Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens	45
6	Zusammenfassung	46
7	Hintergrundliteratur	48
8	Anhang	51
8.1	Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Beratungsthemas	51

8.2	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas	52
8.3	Synopse der eingegangenen Stellungnahmen zur Veröffentlichung des Beratungsthemas durch die Themengruppe	53
8.4	Auftrag zur Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit der Interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom an das IQWiG vom 22.12.2004	59
8.5	Berichtsplan des IQWiG zum Auftrag zur Interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom	61
8.6	Abschlussbericht des IQWiG zur Interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom	61
8.7	Formale Abnahme des Abschlussberichtes des IQWiG zur Interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom	62
C	ABWÄGUNGSPROZESS FÜR DEN VERTRAGSÄRZTLICHEN SEKTOR	
1	Einleitung	1
2	Notwendigkeit der Brachytherapie in der vertragsärztlichen Versorgung	2
2.1	Stellungnahmen zur Notwendigkeit anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas	2
2.2	Notwendigkeit der Brachytherapie im vertragsärztlichen Versorgungskontext	2
2.2.1	Position DKG	2
2.2.2	Position GKV-SV/KBV	2
3	Wirtschaftlichkeit der Brachytherapie in der vertragsärztlichen Versorgung	3
3.1	Stellungnahmen zur Wirtschaftlichkeit anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas	3
3.2	Wirtschaftlichkeit der Brachytherapie im vertragsärztlichen Versorgungskontext	3
3.2.1	Position DKG	3
3.2.2	Position GKV-SV/KBV	3
4	Gesamtbewertung der Brachytherapie in der vertragsärztlichen Versorgung (Abwägung)	4
4.1	Position DKG	4
4.2	Position GKV-SV/KBV	4
5	Auswertung der Stellungnahmen der BÄK	5
5.1	Position DKG	5
5.2	Position GKV-SV/KBV/PatV	5
6	Anhang	6
6.1	Stellungnahmeverfahren gemäß § 91 Abs. 5 SGB V vom 21.05.2008	6
6.1.1	Beschlussentwurf und Tragende Gründe der KBV über die Aufnahme der Brachytherapie in Anlage I MVV-RL „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“	6

6.1.2	Beschlussentwurf und Tragende Gründe der GKV über die Aufnahme der Brachytherapie in Anlage II MVV-RL „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen“	16
6.1.3	Stellungnahme der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V (n. F.) vom 18. Juni 2008	23
6.2	Stellungnahmeverfahren gemäß § 91 Abs. 5 SGB V vom 05.11.2009	29
6.2.1	Beschlussentwurf von GKV-SV/KBV/PatV über eine Änderung von Anlage III MVV-RL zur Brachytherapie	29
6.2.2	Tragende Gründe zum Beschlussentwurf gemäß Kapitel 6.2.1	31
6.2.3	Position der DKG zu Beschlussentwurf und tragenden Gründen über die Aufnahme der Brachytherapie in Anlage III MVV-RL „Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt ist“	35
6.2.4	Stellungnahme der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V vom 27.11.2009	37
6.3	Beschlussentwurf und tragende Gründe der DKG zur Aufnahme der Brachytherapie in Anlage I MVV-RL „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“	41

A Tragende Gründe und Beschluss

1 Rechtsgrundlagen

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Die Überprüfung der interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom im G-BA erfolgte auf Antrag des VdAK / AEV vom 24.04.2002. Der Antrag bezieht sich auf die interstitielle Brachytherapie mit permanenter Seedimplantation (Low-Dose-Rate-Brachytherapie), im weiteren LDR-Brachytherapie genannt, die im Gegensatz zur High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR-Brachytherapie) bisher keinen Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung darstellt.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichtes des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen einschließlich der dort benannten Literatur (wie beispielsweise der HTA-Bericht von BÄK und KBV vom 29.10.2005), den Bericht der sektorübergreifend bewertenden Themengruppe des G-BA, der Stellungnahme der Bundesärztekammer, den Bericht des sektorspezifisch bewertenden Unterausschusses Ärztliche Behandlung bzw. des seit 01.07.2008 sektorübergreifend bewertenden Unterausschusses Methodenbewertung.

2 Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Beschreibung der Methode

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Die Behandlung erfolgt stadienabhängig (TNM-Klassifikation) und kriterienorientiert – je nachdem, ob ein lokal begrenzter, ein lokal fortgeschrittener oder ein metastasierter Tumor vorliegt, wobei Parameter wie der Gleason-Score oder der PSA-Wert mit berücksichtigt werden.

Bei der permanenten interstitiellen Brachytherapie handelt es sich um eine Low-Dose-Rate-Brachytherapie, bei der radioaktive Strahlenquellen (125Jod oder 103Palladium) in Form von Seeds über Hohlnadeln zum dauerhaften Verbleib in das Prostata-Gewebe eingebracht werden. Als organerhaltendes minimalinvasives radiotherapeutisches Verfahren hat die permanente interstitielle Brachytherapie eine zunehmende praktische Bedeutung bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms neben anderen strahlentherapeutischen Verfahren erlangt.

Die technische Durchführung der LDR-Brachytherapie mit Seedimplantation erfordert folgende Ausstattung:

- einen transrektalen Ultraschall (TRUS) mit einem Template und einer Steppereinheit
- eine Seedplanungssoftware
- eine Einrichtung, welche für den Umgang mit radioaktivem Material gemäß den Strahlenschutzbestimmungen zugelassen ist
- eine ausreichende Anzahl von radioaktiven Teilchen (Seeds)

Das interdisziplinäre Team, welches die Implantation plant bzw. durchführt, setzt sich zusammen aus:

- Urologe
- Strahlentherapeut
- Medizinphysiker
- Anästhesist

Die typische Durchführung einer LDR-Brachytherapie gestaltet sich wie folgt:

1. Der Patient wird am Vorabend des Eingriffs mit einer oralen Einzelgabe eines Antibiotikums und der Applikation eines Miniklistiers vorbereitet. Der Patient erhält am Eingriffstag eine Regional- oder Allgemeinanästhesie. Die Lagerung erfolgt in überstreckter Steinschnittlage auf Fußstützen.
2. Intraoperativ wird mittels transrektalem Ultraschall mit biplanarer Rektalsonde das Prostatavolumen ermittelt. Anhand dieser erhobenen Daten wird die Anzahl der zu applizierenden Seeds berechnet. Bei den Seeds handelt es sich um titanummantelte, etwa reiskorngroße radioaktive Strahlungskörper.
3. Die Einlage eines Harnblasenkatheters erfolgt zur Darstellung der Urethra.
4. Eine biplanare Ultraschallsonde wird rektal platziert und justiert. In transversaler Schnittführung werden Ultraschallbilder der Prostata von basal nach apikal aufgenommen und die Prostata, das Rektum und die Urethra konturiert und gespeichert. Die erhobenen Pa-

parameter werden in das Planungsmodul am Computer eingegeben und der Medizinphysiker kalkuliert die Anzahl der Nadeln und Seeds.

5. Die Implantation der Seeds erfolgt unter Ultraschall- oder Röntgenkontrolle. Aktuelle Planungsverfahren lassen eine dynamische Anpassung der Dosis im Rahmen der Implantation zu.
6. Zwei bis drei Stunden nach dem Eingriff kann der intraoperativ platzierte Katheter entfernt werden. Nach Spontanmiktion kann der Patient entlassen werden. Es erfolgt eine Aufklärung zum Verhalten nach LDR-Brachytherapie.
7. Vier bis sechs Wochen nach der Implantation erfolgt eine Bestimmung der Postimplantationsdosimetrie mittels einer CT-Untersuchung.

2.2 Zu beratende Indikationen

Die zu beratende Indikation ist das lokal begrenzte Prostatakarzinom.

2.3 Sektorübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Der IQWiG-Endbericht vom März 2007 kommt in seinem Fazit zu der Feststellung, dass im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben keine Belege für eine Überlegenheit, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit der Brachytherapie gegenüber der radikalen Prostatektomie oder der externen Strahlentherapie vorliegen. Eine klare Aussage zum Nutzen bzw. eine verwertbare Entscheidungsgrundlage ergibt sich aus dem Bericht nicht. Deshalb wurden weitere Informationssynthesen bzw. Health-Technology-Assessments (HTA) zur Beratung hinzugezogen, um den nationalen und internationalen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und Bewertungen zur LDR-Brachytherapie zu vervollständigen.

Unter Berücksichtigung des IQWiG-Berichtes, ergänzender Auswertungen nationaler und internationaler HTAs, sowie nach Würdigung der zum Beratungsverfahren beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen ergeben sich für die Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der permanenten interstitiellen Brachytherapie (LDR-Brachytherapie) des lokal begrenzten Prostatakarzinoms folgende zusammenfassende Schlussfolgerungen.

2.4 Nutzenbewertung

Zur LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom liegen keine randomisierten kontrollierten Studien gegen adäquate Kontrollbedingungen vor. Die Bewertung des Nutzens muss somit aufgrund der jetzt vorhandenen Datenlage stattfinden.

Im Rahmen des Bewertungsprozesses der vorliegenden Evidenzlage kommt der G-BA zu der Überzeugung, dass die LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den Standardtherapien, insbesondere im Vergleich zur Prostatektomie, schlechter wissenschaftlich evaluiert ist. Sowohl externe Strahlentherapie als auch LDR-Brachytherapie sind bisher nicht valide gegenüber einer Kontrollbedingung wie der radikalen Prostatektomie (Standard) oder der zunächst abwartenden aktiven Beobachtungsstrategie der sog. „Active Surveillance“ evaluiert worden. Im Hinblick auf die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsspezifische Mortalität lassen sich somit zur permanenten LDR-Brachytherapie keine Rückschlüsse auf einen Vor- oder Nachteil im Vergleich zu anderen Therapieoptionen ziehen.

Hinsichtlich der Vorteile, die mit der LDR-Brachytherapie für die Patienten einhergehen sollen, ergeben sich Anzeichen dafür, dass die konventionelle Strahlentherapie die Enddarmfunktion stärker beeinträchtigt als die Brachytherapie. Im Vergleich zur Prostatektomie beeinträchtigt die Brachytherapie die Sexualität der Patienten möglicherweise weniger und führt seltener zu Harninkontinenz als die operative Entfernung der Prostata. Über das Ausmaß der Nebenwirkungen der Brachytherapie, wie etwa obstruktive und irritative Harntraktsymptomatiken und Enddarmstörungen, liegen jedoch bis heute keine validen Erkenntnisse vor.

2.5 Medizinische Notwendigkeit

Da der Nutzen der LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom nicht erwiesen ist, kann nicht von einer grundsätzlichen medizinischen Notwendigkeit des Verfahrens ausgegangen werden. Dies gilt insbesondere auch deshalb, weil den Patienten mit der Prostatektomie und der perkutanen Strahlentherapie alternative Behandlungsmethoden zur Verfügung stehen.

2.6 Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

Auf Grund fehlender Belege für Nutzen und Notwendigkeit können derzeit keine validen Aussagen zur Wirtschaftlichkeit der LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom gemacht werden.

2.7 Würdigung der Stellungnahmen der Bundesärztekammer

Die Bundesärztekammer hat sich in ihren Stellungnahmen vom 18.06.2008 und 27.11.2009 dafür ausgesprochen, dass die LDR-Brachytherapie für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom als vertragsärztliche Leistung zur Verfügung steht und in den ambulanten GKV-Leistungskatalog aufgenommen wird.

Gleichzeitig bewertet die Bundesärztekammer ein vom GKV-Spitzenverband vorgelegtes Studienkonzept (vgl. 3. Fazit) als innovativ und insgesamt positiv. Sie spricht sich für die Durchführung einer Studie aus.

3 Fazit / Abwägung

Der Nutzen der interstitiellen Brachytherapie (LDR-Brachytherapie) zur Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom ist nicht belegt. Demgegenüber stehen Hinweise, dass die Brachytherapie im Hinblick auf Nebenwirkungen und Lebensqualität Vorteile haben könnte.

Vor diesem Hintergrund befürwortet der G-BA die Aussetzung der Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 Spiegelstrich 1 seiner Verfahrensordnung. Hierzu hat der GKV-Spitzenverband eine Studienkonzeption zu einer „Präferenzbasierten Studie zur Evaluation der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom“ vorgelegt, die er mit maßgeblicher Unterstützung des MDS, KCO und IQWiG im Auftrag des G-BA mit Beschluss vom 18.06.2009 erstellt hat (siehe Anhang: Kapitel 6.3 Studienkonzeption des GKV-Spitzenverbandes). Anhand dieser Studienkonzeption konnte sich der G-BA davon überzeugen, dass im Rahmen einer solchen Studie wissenschaftliche Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gewonnen werden können, auf deren Grundlage er zu einer Richtlinienentscheidung befähigt wird. Hierzu ist eine Aussetzung der Beschlussfassung für einen Zeitraum von zehn Jahren vorzusehen. Die wesentlichen Eckpunkte der Studienkonzeption sind in die Beschlussfassung eingegangen.

Ein Jahr nach dem Beschluss über die Aussetzung der Beschlussfassung überprüft der G-BA, welche Schritte zur Realisierung einer präferenzbasierten randomisierten Studie, durch die der Nutzen der LDR-Brachytherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom evaluiert werden kann, im deutschen Gesundheitssystem unternommen wurden.

4 Beratungsverlauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten
	24.04.2002	Antrag des VdAK auf Bewertung der Brachytherapie
Bundesausschuss Ärzte / Krankenkassen	20.02.2003	Einleitung des Beratungsverfahrens
	07.10.2003	Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger
G-BA	22.12.2004	Beauftragung des IQWiG, die Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der Brachytherapie gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V vorzunehmen
	19.03.2007	Veröffentlichung des Abschlussberichts durch das IQWiG
TG Brachytherapie	31.01.2007	Abnahme und Kommentierung des IQWiG-Berichts zur Brachytherapie
TG Brachytherapie	14.03.2008	Abschließende Beratung und Freigabe des Berichts der Themengruppe
UA Ärztliche Behandlung	21.05.2008	Einleitung Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V (Gelegenheit für die Bundesärztekammer, eine Stellungnahme vor der abschließenden Entscheidung des G-BA zur Brachytherapie abzugeben)
G-BA	18.06.2009	Aufforderung an den GKV-SV, gemeinsam mit dem IQWiG eine Studienkonzeption für Modellvorhaben zu entwickeln, in dessen Rahmen der Nutzen der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom evaluiert werden soll
UA MB	05.11.2009	Einleitung eines erneuten Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V (Gelegenheit für die Bundesärztekammer, eine Stellungnahme vor der abschließenden Entscheidung des G-BA zur Brachytherapie abzugeben)
UA MB	03.12.2009	Abschließende Beratungen
G-BA	17.12.2009	Beschlussfassung
	12.02.2010	Prüfung des Beschlusses durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V
	03.03.2010	Veröffentlichung im Bundesanzeiger

5 Beschluss des G-BA

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der
Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in Anlage III:
Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Vom 17. Dezember 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17.12.2009 beschlossen, die Anlage III der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz. S. 1523), zuletzt geändert am 29. August 2009 (BAnz. S. 3005) wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage III „Methoden, deren Bewertung ausgesetzt ist“ wird nach Nummer 2 folgende Nummer 3 neu eingefügt:

„Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

§ 1 Gegenstand und Zweck des Beschlusses

- (1) Der Gemeinsame Bundesausschuss setzt im Rahmen der Methodenbewertung zur interstitiellen Brachytherapie mit permanenter Seedimplantation beim lokal begrenzten Prostatakarzinom die Beschlussfassung gemäß Kapitel 2 § 14 Absatz 4 Spiegelstrich 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses für 10 Jahre nach Inkrafttreten dieser Richtlinienänderung aus.
- (2) Die Aussetzung des Beschlusses erfolgt mit der Maßgabe, dass im Rahmen der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Anforderungen aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen innerhalb der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Frist beschafft werden.
- (3) Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft ein Jahr nach Inkrafttreten, welche Schritte zur Erfüllung der Maßgabe unternommen wurden. Danach informiert der GKV-Spitzenverband den Gemeinsamen Bundesausschuss in regelmäßigen Abständen darüber, wie sich die Gewinnung wissenschaftlicher Daten entwickelt.

§ 2 Anforderungen an die Anwendung der interstitiellen Brachytherapie im Rahmen des Aussetzungsbeschlusses

Für die Anwendung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom werden folgende Anforderungen festgelegt:

1. Ziel ist die Gewinnung wissenschaftlicher Daten zum Nutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Rahmen einer Studie. In der Studie sollten der Beginn einer Folgetherapie nach Ersttherapie und Tod als primäre Endpunkte angestrebt werden. Zusätzlich sollte der Surrogat-Endpunkt des PSA-Rezidivs erfasst werden.
 2. Die wissenschaftliche Begleitung und die ICH-GCP-konforme (International Conference of Harmonisation - Good Clinical Practice) Durchführung sind durch eine in prospektiven Interventionsstudien erfahrene Institution sicherzustellen.
 3. Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie sind konkret und überprüfbar a priori festzulegen.
 4. In der Studie ist ein mehrarmiges randomisiertes Studiendesign vorzusehen, bei dem die Brachytherapie mit der Prostatektomie, mit der perkutanen Strahlentherapie und möglichst mit der Active Surveillance verglichen wird. Patientenpräferenzen sind dabei soweit wie möglich zu berücksichtigen. Für den Fall einer Nicht-Unterlegenheitsstudie für den primären Endpunkt muss gleichzeitig die Überlegenheit für einen anderen Endpunkt (z. B. behandlungsbedingte Komplikationen) gezeigt werden.
 5. Im Rahmen der Studie ist sowohl eine standardisierte Patienteninformation als auch eine individualisierte Patientenaufklärung vorzusehen.
 6. Es ist ein unabhängiges Bewertungsgremium vorzusehen, das das Erreichen des primären Endpunktes prospektiv anhand der Patientenbefunde bewertet und eine Behandlungsempfehlung abgibt.
 7. Die Studie ist so zu konzipieren, dass nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für den G-BA vorliegen, die den G-BA zu einer Entscheidung befähigen.
 8. Im Rahmen der Studie sind einheitliche Anforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität festzulegen.
 9. Die Dokumentation des finanziellen und personellen Aufwands der untersuchten Therapieverfahren und eine gesundheitsökonomische Auswertung sind durchzuführen.
 10. Im Rahmen der Studie, insbesondere bei der Entwicklung der standardisierten Patienteninformation, sind Patientenvertreter zu beteiligen.“
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Dezember 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hess

6 Anhang

6.1 Beratungsantrag des VdAK gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

<p>Verband der Angestellten-Krankenkassen e.V.</p>	<p>AEV - Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e.V.</p>																										
<p>VdAK / AEV • 53719 Siegburg</p> <p>Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen Auf dem Seidenberg 3 A</p> <p>53721 Siegburg</p>	<table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Arbeitsgemeinschaft Koordinierungsausschuss</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Eingang am:</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">02. Mai 2002</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Bereich</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Arge</td> <td style="text-align: center;">KoA</td> <td style="text-align: center; border: 2px solid black;">BuÄ/K</td> <td style="text-align: center;">BUZÄ/K</td> <td style="text-align: center;">A-K</td> </tr> </table> <p style="text-align: center; margin-top: 10px;"> <i>Dr. P. Hadank</i> <i>U. Jung</i> <i>ohne Anlage</i> </p>	Arbeitsgemeinschaft Koordinierungsausschuss					Eingang am:					02. Mai 2002					Bereich					Arge	KoA	BuÄ/K	BUZÄ/K	A-K	<p>Grundsatzfragen der medizinischen Versorgung/Leistungen</p> <p>Frankfurter Straße 84 53721 Siegburg Telefon: 0 22 41 / 108 - 0 Telefax: 0 22 41 / 108 - 248 Internet: www.vdak-aev.de</p> <p>Ihre Ansprechpartnerin: Petra Hadank Durchwahl: 332, Fax: 248 Petra.Hadank@vdak-aev.de 2141/111/HK/St</p>
Arbeitsgemeinschaft Koordinierungsausschuss																											
Eingang am:																											
02. Mai 2002																											
Bereich																											
Arge	KoA	BuÄ/K	BUZÄ/K	A-K																							
		<p>24. April 2002 <i>en To</i></p>																									
<p>Antrag gemäß § 135 Abs. 1 SGB V hier: Interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom</p>																											
<p>Sehr geehrte Damen, sehr geehrte Herren,</p> <p>hiermit stellen wir gemäß § 135 Abs. 1 SGB V den Antrag auf Bewertung der interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.</p> <p>Die interstitielle Brachytherapie ist einschließlich der erforderlichen Bestrahlungsplanung ein Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung und kann im ambulanten Bereich im Rahmen der GKV entsprechend des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) mit den Ziffern 7041 (4.500 Punkte) und 7046 (2.200 Punkte) abgerechnet werden. Die notwendige Anästhesie als Periduralanästhesie oder Vollnarkose wird ebenfalls als Sachleistung vorgehalten und ist mit den EBM-Ziffern 461 ff. abrechenbar.</p> <p>Technische Weiterentwicklungen haben eine Optimierung der Implantationstechnik und Dosimetrieplanung ermöglicht. Die Kosten für eine interstitielle Brachytherapie werden im Wesentlichen durch die hohen Radionuklidekosten bestimmt, für die nach Ansicht der Medizinischen Dienste der Krankenkassen der ausgewiesene EBM-Punktwert nicht auch nur annähernd kostendeckend ist.</p> <p>Davon ausgehend, dass der Inhalt der EBM-Ziffern 7041 und 7046 nicht einer interstitiellen Brachytherapie mit Seeds-Implantation von Prostatakarzinomen entspricht, gehen wir vorbehaltlich eines anderen Prüfergebnisses des Bewertungsausschusses nach § 87 SGB V davon aus, dass diese Form der interstitiellen Brachytherapie als neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode anzusehen ist.</p> <p>Anliegend übermitteln wir Ihnen zu dem angesprochenen Themenbereich die Grundsatzstellungnahme des MDK Berlin-Brandenburg vom Dezember 2000 sowie die Stellung-</p>																											

nahme des Kompetenzzentrums Onkologie beim MDK Nordrhein vom 31.07.2001 zwecks Berücksichtigung der angeregten Beratungen. Ferner erhalten Sie das Urteil des SG Berlin vom 19.10.2001 – S 75 KR 1913/01 -.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Johannes Bruns

Anlage

6.2 Veröffentlichung des Beratungsthemas

6.2.1 Bundesanzeiger, 2003 (186): S. 22 365

Bekanntmachungen

Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung

**Bekanntmachung [1316 A]
des Bundesausschusses
der Ärzte und Krankenkassen
über ein Beratungsthema zu Überprüfungen
gemäß § 135 Abs. 1
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Vom 2. September 2003**

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet gemäß § 135 Abs. 1 SGB V darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der GKV verordnet werden darf. Der vom Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen beauftragte Arbeitsausschuss veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen.

Entsprechend der Festsetzung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ wird als weiteres prioritäres Thema beraten:

„permanente interstitielle Brachytherapie mit der Implantation zugelassener Isotope bei lokal begrenztem Prostatakarzinom“

Mit dieser Veröffentlichung soll den maßgebenden Dachverbänden der Ärzte-Gesellschaften der jeweiligen Therapierichtungen, den Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden. Darüber hinaus sind auch Stellungnahmen von Spitzenverbänden der Selbsthilfe und Patientenorganisationen willkommen.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkataloges innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form einzureichen (www.bundesausschuss@ar-ge-koa.de). Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der Geschäftsstelle des Bundesausschusses:

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Geschäftsführung
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Siegburg, den 2. September 2003

Bundesausschuss
der Ärzte und Krankenkassen
Der Vorsitzende
J u n g

6.2.2 Deutsches Ärzteblatt, PP, 2003 (11): 526

Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ein Beratungsthema zu Überprüfungen gemäß § 135 Abs. 1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 2. September 2003/26. September 2003

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet gemäß § 135 Abs. 1 SGB V darüber, ob eine neue Methode ambulant zulasten der GKV durchgeführt werden darf. Der vom Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen beauftragte Arbeitsausschuss veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen.

Entsprechend der Festsetzung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ werden als weitere prioritäre Themen beraten:

„Permanente interstitielle Brachytherapie mit der Implantation zugelassener Isotope bei lokal begrenztem Prostatakarzinom“

„Vakuum-Versiegelungstherapie (V.A.C.) von Wunden in der ambulanten Versorgung“

Mit dieser Veröffentlichung soll den maßgebenden Dachverbänden der Ärzte-Gesellschaften der jeweiligen Therapierichtungen, den Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden. Darüber hinaus sind auch Stellungnahmen von Spitzenverbänden der Selbsthilfe- und Patientenorganisationen willkommen.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkataloges innerhalb einer Frist von sechs Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form einzureichen (bundesausschuss@arge-koa.de). Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der Geschäftsstelle des Bundesausschusses:

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen, Geschäftsführung, Auf dem Seidenberg 3 a, 53721 Siegburg

Siegburg, den 26. September 2003

Bundesausschuss der
Ärzte und Krankenkassen

Der Vorsitzende
J u n g

6.3 Studienkonzeption des GKV-Spitzenverbandes

Anlage zu den Tragenden Gründen zum Beschlusssentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:
Interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom

Präferenzbasierte Studie zur Evaluation der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko

Studienkonzeption

Stand: 24.09.2009

Präferenzbasierte Studie zur interstitiellen Brachytherapie – Studienkonzeption

Erstellt durch:

Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS)
Lützowstraße 53
45141 Essen

Kompetenz Centrum Onkologie (KCO)
MDK Nordrhein
Bismarckstr. 43
40210 Düsseldorf

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
Dillenburger Strasse 27
51105 Köln

GKV-Spitzenverband
Mittelstraße 51
10117 Berlin

Präferenzbasierte Studie zur interstitiellen Brachytherapie – Studienkonzeption

Inhaltsverzeichnis

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	3
2	Hintergrund	4
3	Zielsetzung der Studie	5
	3.1 Ziele.....	5
4	Studiendesign	8
	4.1 Vorüberlegungen.....	8
	4.2 Studiendesign im Überblick.....	10
5	Auswahl der Patienten	13
	5.1 Einschlusskriterien.....	13
	5.2 Ausschlusskriterien.....	14
	5.3 Erläuterungen.....	14
6	Auswahl der Prüfzentren	16
7	Behandlung der Patienten	17
	7.1 Beschreibung der Brachytherapie.....	17
	7.2 Beschreibung der perkutanen Strahlentherapie.....	17
	7.3 Beschreibung der Prostatektomie.....	18
	7.4 Beschreibung der „Active Surveillance“.....	19
8	Randomisation und Verblindung	20
	8.1 Randomisation.....	20
	8.2 Verblindung.....	20
9	Zielkriterien	21
	9.1 Primäres Zielkriterium.....	21
	9.2 Weitere Zielkriterien.....	23
10	Statistische Analyse	24
11	Fallzahlplanung	27
	11.1 Konzept der Fallzahlplanung.....	27
	11.2 Annahmen und Ergebnisse der Fallzahlplanung.....	30
12	Patientenaufklärung und Einverständniserklärung	33
13	Zur Realisierbarkeit der Studie	34
14	Ausblick	35
15	Literaturverzeichnis	36

2 Hintergrund

Basierend auf den Diskussionen in der G-BA-Plenumsitzung vom 18.06.2009 wurde der GKV-Spitzenverband beauftragt, ein Studienkonzept zur Evaluation der permanenten interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie^a beim lokal begrenzten Prostatakarzinom vorzulegen.

Vor dem Hintergrund der Beratungen im G-BA werden für die zu konzipierende Studie die folgenden Eckpunkte beachtet:

- Sie soll in absehbarer Zeit entscheidungsrelevante Ergebnisse für den G-BA liefern,
- sie soll die Patientenpräferenzen berücksichtigen und
- ihre Realisierbarkeit soll – soweit dies zum Zeitpunkt der Studienkonzeption möglich ist – absehbar sein.

Im vorliegenden Papier wird ein solches Studienkonzept vorgeschlagen.

Alle hier beschriebenen Aspekte können (und sollen) im Rahmen der Studienprotokoll-Erstellung bei Bedarf näher konkretisiert, operationalisiert oder modifiziert werden. Es handelt sich nicht um unveränderbare Festlegungen, sondern um zu diskutierende Vorschläge.

^a Im Folgenden kurz als „Brachytherapie“ bezeichnet.

3 Zielsetzung der Studie

Das Ziel der Studie ist es, den Nutzen und die Risiken der interstitiellen Brachytherapie im Vergleich zum evidenzbasierten Standard¹, der Prostatektomie (siehe „Erläuterung“ Seite 7), bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko zu evaluieren.

Ferner sollen die anderen derzeit zur Verfügung stehenden, auch in aktuellen Leitlinien empfohlenen therapeutischen Alternativen für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko,

- die perkutane Strahlentherapie und
- die Active Surveillance (d.h. Verzicht auf eine unmittelbare Therapie, stattdessen strukturierte Überwachung, vgl. 7.4),

hinsichtlich ihres Nutzens und ihrer Risiken evaluiert werden, um einen Vergleich der Brachytherapie mit diesen beiden Therapieoptionen zu ermöglichen. Die gleichzeitige Betrachtung der 4 Therapien innerhalb einer (Gesamt-)Studie ermöglicht die adäquate Berücksichtigung von Patientenpräferenzen.

3.1 Ziele

In erster Linie interessieren die folgenden Fragestellungen/Untersuchungen:

- 1) Beurteilung des Nutzens der interstitiellen Brachytherapie hinsichtlich eines kombinierten Endpunktes aus Mortalität und Notwendigkeit einer Folgetherapie nach einem Zeitraum von 5 Jahren nach Therapiebeginn – im Vergleich zur Prostatektomie.

Dabei wird folgende Frage geprüft:

- Ist die interstitielle Brachytherapie der Prostatektomie **gleichwertig** (d.h. höchstens irrelevant unterlegen) oder sogar überlegen?

- 2) Beurteilung des Nutzens der perkutanen Strahlentherapie hinsichtlich eines kombinierten Endpunktes aus Mortalität und Notwendigkeit einer Folgetherapie nach einem Zeitraum von 5 Jahren nach Therapiebeginn – im Vergleich zur Prostatektomie.

Dabei wird folgende Frage geprüft:

- Ist die perkutane Strahlentherapie der Prostatektomie **gleichwertig** (d.h. höchstens irrelevant unterlegen) oder sogar überlegen?

- 3) Vergleich von Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie hinsichtlich eines kombinierten Endpunktes aus Mortalität und Notwendigkeit einer Folgetherapie nach einem Zeitraum von 5 Jahren nach Therapiebeginn.

Präferenzbasierte Studie zur interstitiellen Brachytherapie – Studienkonzeption

Zielsetzung der Studie

Dabei wird folgende Frage geprüft:

- Ist die Brachytherapie der perkutanen Strahlentherapie **gleichwertig** (d.h. höchstens irrelevant unterlegen) oder sogar überlegen?

- 4) Beurteilung des Nutzens der Active Surveillance hinsichtlich eines kombinierten Endpunktes aus Mortalität und Notwendigkeit einer Folgetherapie nach einem Zeitraum von 5 Jahren nach Therapiebeginn – im Vergleich zur Prostatektomie.

Dabei wird folgende Frage geprüft:

- Ist die Active Surveillance der Prostatektomie **gleichwertig** (d.h. höchstens irrelevant unterlegen) oder sogar überlegen?

Anmerkung:

Parallel zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich des oben genannten kombinierten Endpunktes aus Mortalität und Notwendigkeit einer Folgetherapie nach einem Zeitraum von 5 Jahren ist der **Nachweis der Überlegenheit** hinsichtlich eines anderen Endpunktes (z.B. Sicherheit, Sexualfunktion, Lebensqualität) zu führen. Die Operationalisierung erfolgt im Studienprotokoll.

Darüber hinaus sind folgende Fragestellungen/Untersuchungen von Interesse:

- Der Vergleich von Active Surveillance und sofortiger aktiver Therapie hinsichtlich eines kombinierten Endpunktes aus Mortalität und Notwendigkeit einer Folgetherapie nach einem Zeitraum von 5 Jahren nach Therapiebeginn,
- Der Vergleich von Brachytherapie und Active Surveillance hinsichtlich eines kombinierten Endpunktes aus Mortalität und Notwendigkeit einer Folgetherapie nach einem Zeitraum von 5 Jahren nach Therapiebeginn,
- die Beurteilung des Nutzens der interstitiellen Brachytherapie nach 5 Jahren im Vergleich zur Prostatektomie hinsichtlich **weiterer patientenrelevanter Parameter** (insbesondere Gesamtmortalität, krankheitsspezifische Mortalität, Rezidiv/Progression, Lebensqualität, Krankenhausaufenthalte),
- die Beurteilung des Nutzens der perkutanen Strahlentherapie bzw. der Active Surveillance nach 5 Jahren im Vergleich zur Prostatektomie hinsichtlich weiterer patientenrelevanter Parameter (insbesondere Gesamtmortalität, krankheitsspezifische Mortalität, Rezidiv/Progression, Lebensqualität, Krankenhausaufenthalte),

Präferenzbasierte Studie zur interstitiellen Brachytherapie – Studienkonzeption

Zielsetzung der Studie

- der Vergleich von Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie hinsichtlich weiterer patientenrelevanter Parameter (insbesondere Gesamtmortalität, krankheitsspezifische Mortalität, Rezidiv/Progression, Lebensqualität, Krankenhausaufenthalte) nach einem Zeitraum von 5 Jahren nach Therapiebeginn,
- die Beurteilung der **Risiken** (Nebenwirkungen/Komplikationen, insbesondere Harninkontinenz, obstruktive und irritative Harntraktsymptomatik, Enddarmstörungen und Einschränkungen der Sexualfunktion) der interstitiellen Brachytherapie nach 5 Jahren im Vergleich zur Prostatektomie,
- die Beurteilung der Risiken (Nebenwirkungen/Komplikationen, insbesondere Harninkontinenz, obstruktive und irritative Harntraktsymptomatik, Enddarmstörungen und Einschränkungen der Sexualfunktion) der perkutanen Strahlentherapie bzw. der Active Surveillance nach 5 Jahren im Vergleich zur Prostatektomie,
- die Beurteilung des Nutzens und der Risiken der interstitiellen Brachytherapie nach **10 Jahren** (insbesondere Gesamtmortalität) im Vergleich zur Prostatektomie,
- die Beurteilung des Nutzens und der Risiken der perkutanen Strahlentherapie bzw. der Active Surveillance nach 10 Jahren (insbesondere Gesamtmortalität) im Vergleich zur Prostatektomie.

Erläuterung:

Die Prostatektomie ist die einzige der hier betrachteten Therapien, deren Nutzen – im Sinne einer Überlegenheit gegenüber einer Scheinbehandlung o.ä. (hier: Watchful Waiting) – als belegt angesehen werden kann (SPCG-4-Studie^{1,2}). Daher kann die Prostatektomie als **evidenzbasierter Standard** in der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms (mit niedrigem Risiko) betrachtet werden. Die Studienkonzeption sieht vor, die wesentlichen Therapievergleiche an diesem evidenzbasierten Standard zu verankern, d.h. bei der Bewertung des Nutzens der Brachytherapie, der perkutanen Strahlentherapie und der Active Surveillance die Prostatektomie als Bezugspunkt heranzuziehen.

4 Studiendesign

4.1 Vorüberlegungen

Um Patientenpräferenzen zu berücksichtigen und gleichzeitig valide, belastbare Aussagen zu liefern, wurde eine die Patientenpräferenzen berücksichtigende **randomisierte** Studie konzipiert. Ein für die erfolgreiche Umsetzung zentrales Element der Studie ist eine einheitliche, standardisierte Aufklärung der Patienten über die verschiedenen Therapiealternativen (vgl. Abschnitt 12).

In der Studie sollen die 4 Therapieoptionen

- 1) Interstitielle Brachytherapie
- 2) Prostatektomie
- 3) Perkutane Strahlentherapie
- 4) Active Surveillance

untersucht werden. Hinsichtlich dieser 4 Optionen sind die folgenden **Patientenpräferenzen** am ehesten zu erwarten:

- a) Der Patient wünscht die Prostatektomie.
- b) Der Patient lehnt die Prostatektomie ab.
- c) Der Patient lehnt die „Active Surveillance“ ab.
- d) Der Patient wünscht eine Bestrahlung, d.h. er lehnt sowohl die Prostatektomie als auch die „Active Surveillance“ ab.

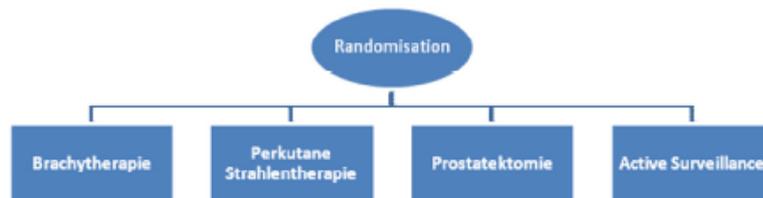
Neben den Patienten mit einer ausgeprägten Präferenz (a - d) gibt es diejenigen Patienten, die keine solche Präferenz haben und für alle 4 Therapieoptionen offen sind.

Patienten mit der Präferenz (a) werden kein Interesse daran haben, an einer *randomisierten* Studie teilzunehmen, da sie *eine* spezielle Therapie wünschen. Für Patienten mit der Präferenz (b), (c) bzw. (d) hingegen können randomisierte Studien geeignet „zugeschnitten“ werden:

Präferenzbasierte Studie zur interstitiellen Brachytherapie – Studienkonzeption

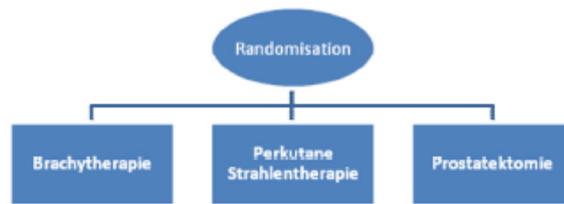
Studiendesign

- Patienten, die für alle Therapieoptionen offen sind (keine ausgeprägte Präferenz), kann die Teilnahme an dieser 4-armigen RCT angeboten werden:



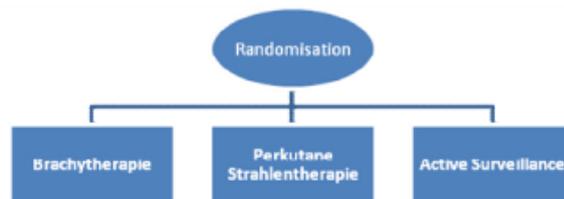
„Teilstudie 1“

- Patienten, die eine Präferenz gegen die „Active Surveillance“ haben, aber offen für die anderen Therapieoptionen sind (c), kann die Teilnahme an dieser 3-armigen RCT angeboten werden:



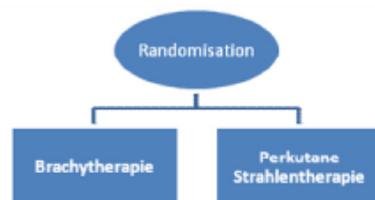
„Teilstudie 2“

- Patienten, die eine Präferenz gegen die Prostatektomie haben, aber offen für die anderen Therapieoptionen sind (b), kann die Teilnahme an dieser 3-armigen RCT angeboten werden:



„Teilstudie 3“

- Patienten, die eine Präferenz gegen Prostatektomie und „Active Surveillance“ haben, aber offen für die anderen beiden Therapieoptionen sind (d), kann die Teilnahme an dieser 2-armigen RCT angeboten werden:



„Teilstudie 4“

Die Studie setzt sich also aus 4 einzelnen randomisierten Studien zusammen, die unter dem konzeptionellen Dach einer Studie (gemeinsames Studienprotokoll, einheitliche Ein- und Ausschlusskriterien, einheitliche bzw. gemeinsame statistische Analyse, ...) durchgeführt werden.

Durch die auf die Patientenpräferenzen zugeschnittenen Teilstudien wird die Attraktivität der Studie für die Patienten erhöht und dadurch die Bereitschaft der Patienten, an der Studie (d.h. an einer der 4 randomisierten Teilstudien) teilzunehmen, gesteigert.

Dieses Design erlaubt es, dem Wunsch des G-BA, eine präferenzbasierte Studie zu konzipieren, Rechnung zu tragen. Voraussetzung für einen „Informed Consent“ der Patienten ist eine ausführliche, standardisierte Patienteninformation über alle zur Verfügung stehenden Therapiealternativen (inklusive „Watchful Waiting“, vgl. 14).

4.2 Studiendesign im Überblick

Es handelt sich um eine Studie, die sich aus 4 prospektiven, multizentrischen, präferenzbasierten, randomisierten Studien im Parallel-Gruppen-Design zusammensetzt:

- Teilstudie 1 ist eine 4-armige randomisierte Studie,
- Teilstudie 2 und Teilstudie 3 sind 3-armige randomisierte Studien und
- Teilstudie 4 ist eine 2-armige randomisierte Studie.

Die 4 Teilstudien haben (abgesehen von den unterschiedlichen Präferenzen) identische Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. 5.1 und 5.2), und auch eine gemeinsame Auswertung der 4 Teilstudien ist vorgesehen (vgl. Abschnitt 10).

Die 4 Teilstudien richten sich an Patienten unterschiedlicher Präferenzen hinsichtlich ihrer Therapiewahl. Dem einzelnen Patienten wird entsprechend seiner individuellen Präferenzen die Teilnahme an einer speziellen Teilstudie angeboten. In allen Studienzentren wird das komplette Randomisationsangebot (alle 4 Teilstudien) vorgehalten.

Bei allen 4 Teilstudien handelt es sich um unverblindete Studien (keine Verblindung des Patienten, keine Verblindung des behandelnden Arztes). Über die Operationalisierung einer soweit als möglichen verblindeten Erhebung relevanter Zielkriterien ist im Zuge der Studienprotokoll-Erstellung zu beraten (vgl. 8.2.).

Im Überblick setzt sich die Studie aus diesen 4 präferenzbasierten randomisierten Teilstudien zusammen:

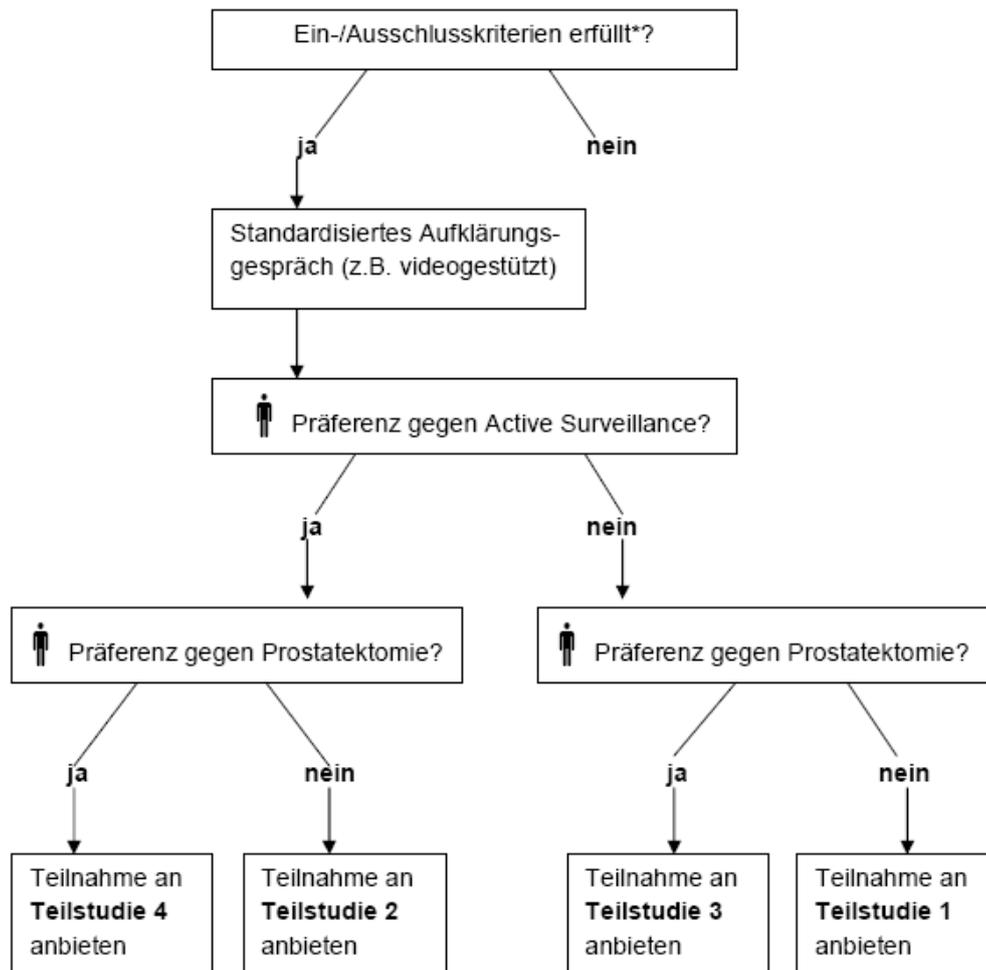
Präferenzbasierte Studie zur interstitiellen Brachytherapie – Studienkonzeption
 Studiendesign

	Patientenpräferenz	Brachy- therapie	Perkutane Strahlen- therapie	Prostatek- tomie	Active Surveillance
Teilstudie 1	Patient ist offen für alle Optionen	X	X	X	X
Teilstudie 2	Patient lehnt nur Active Surveillance ab	X	X	X	
Teilstudie 3	Patient lehnt nur Prostatektomie ab	X	X		X
Teilstudie 4	Patient lehnt Active Surveillance <u>und</u> Prostatektomie ab	X	X		

Präferenzbasierte Studie zur interstitiellen Brachytherapie – Studienkonzeption

Studiendesign

Eine Übersicht über den Entscheidungsprozess, welche Teilstudie dem individuellen Patienten zur Teilnahme angeboten wird, gibt die nachfolgende Abbildung:



* soweit zu diesem Zeitpunkt prüfbar

Abbildung 1: Das an den Patientenpräferenzen orientierte Randomisationsangebot (Übersicht)

5 Auswahl der Patienten

In die Studie werden Patienten eingeschlossen, die für die interstitielle Brachytherapie in Frage kommen. Dies sind Patienten mit Erstdiagnose eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risiko. Die Konkretisierung hierzu findet sich in den nachfolgenden Ein- und Ausschlusskriterien.

5.1 Einschlusskriterien

Patienten, die alle nachfolgenden Kriterien erfüllen, werden in die Studie eingeschlossen:

- Männer im Alter ≤ 70 Jahre
- Neu entdecktes, stanzbiotisch oder histologisch gesichertes Adenokarzinom der Prostata
- Rekrutierung innerhalb von 3 Monaten nach histologischer Sicherung
- lokal begrenztes Karzinom mit T1c und T2a NX bzw. N0 M0
- PSA ≤ 10 ng/ml
- Gleason-Score $\leq 7a$ (3+4)
- ECOG Performance Status 0 oder 1
- Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten

Eventuell auch zu berücksichtigen:

- Prostatavolumen ≤ 50 cm³
- IPSS (Prostatasymptomscore) ≤ 8

Im Rahmen der Studienprotokoll-Erstellung ist zu prüfen, ob die hier gewählten Einschlusskriterien auch für die Option der „Active Surveillance“ gerechtfertigt sind. In der S3-Leitlinie der DGU³ werden als Voraussetzung für die Wahl einer Active-Surveillance-Strategie folgende Kriterien festgelegt:

- Tumor in ≤ 2 Stanzen,
- ≤ 50 % Tumor in einer Stanze und
- Gleason-Score ≤ 6 .

Erfahrungen mit der Active-Surveillance-Strategie sind noch sehr jung. Im Hinblick darauf sind im Rahmen der Studienprotokoll-Erstellung die aktuellsten Daten zur Active Surveillance bei der Formulierung geeigneter Einschlusskriterien zu berücksichtigen. Dabei ist darauf zu achten,

Präferenzbasierte Studie zur interstitiellen Brachytherapie – Studienkonzeption

Auswahl der Patienten

dass die Einschlusskriterien nicht so eng formuliert werden, dass versorgungsrelevante Aussagen zum Nutzen der Active-Surveillance-Strategie nicht mehr erwartet werden können.

Im hier vorgelegten Konzept wird davon ausgegangen, dass die oben genannten, einheitlichen Einschlusskriterien auch für die Active-Surveillance-Gruppe vertretbar sind. Sollte im Zuge der Studienprotokoll-Erstellung entschieden werden, engere Einschlusskriterien für die Active-Surveillance-Gruppe zu wählen, lässt sich dies gleichwohl im Rahmen des hier vorgeschlagenen Studienkonzeptes mit präferenzbasierten Randomisationsangeboten realisieren.

5.2 Ausschlusskriterien

Patienten, die mindestens eines der nachfolgenden Kriterien erfüllen, werden nicht in die Studie eingeschlossen:

- Vorbehandlung oder parallele Behandlung wegen eines Prostatakarzinoms
 - neo- und/oder adjuvante antiandrogene Hormontherapie (Ausnahme: Option der post-operativen Hormontherapie bei Feststellung eines organüberschreitenden Befalls nach Prostatektomie)
 - zur Primärtherapie begleitend geplante Immun-, Chemotherapie
 - andere Lokalthérapien, wie z. B. HIFU, Kryotherapie
- Vorbestrahlung im Beckenbereich
- Relevant erhöhtes Narkose- bzw. Operationsrisiko – ist noch näher zu spezifizieren und standardisieren, z. B.:
 - Entsprechende Befunde bei Voruntersuchung mit Rö-Thorax, EKG und ggf. Lungenfunktion mit Blutgasanalyse
 - Schwere pulmonale und kardiale Begleiterkrankungen innerhalb der letzten 12 Monate (z. B. Schlaganfall, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz NYHA III/IV, COPD)
 - Hochgradige Niereninsuffizienz, Dialysetherapie oder Nierentransplantation
- Andere maligne Erkrankung mit Ausnahme Basaliom oder Karzinoma in situ (Cis)

5.3 Erläuterungen

➤ Operationseignung als Eingangskriterium:

Die fehlende Operationseignung („relevant erhöhtes Narkose- bzw. Operationsrisiko“) ist als ein Ausschlusskriterium der Studie vorgesehen (vgl. 5.2), da die Operationseignung eine medizinische Voraussetzung für die Durchführung einer interstitiellen Brachytherapie ist: Da die interstitielle Brachytherapie in der Regel unter Vollnarkose durchgeführt wird, kommt

Präferenzbasierte Studie zur interstitiellen Brachytherapie – Studienkonzeption

Auswahl der Patienten

es kaum vor, dass ein Patient zwar für die Brachytherapie, aber nicht für die Operation geeignet ist.

➤ **Einschlusskriterium „Tumorstadium maximal T2a“:**

Eine optionale Empfehlung der Brachytherapie gibt es auch für die Stadien T2b-T2c (Ash et al. 2000).⁵ Nach Partin⁶ ergibt sich jedoch für T2b/T2c und PSA < 6 ng/ml ein nicht mehr organbegrenzttes Prostatakarzinom bei bis zu 45% der Patienten. Deshalb werden Patienten mit diesen Tumorstadien als für die Brachytherapie *nicht geeignet* angesehen und folglich in die hier konzipierte Studie nicht eingeschlossen.

6 Auswahl der Prüfzentren

Folgende Voraussetzung muss von den Prüfzentren erfüllt werden:

Das Prüfzentrum bietet alle 4 Therapieoptionen an:

- Interstitielle Brachytherapie,
- Prostatektomie,
- Perkutane Strahlentherapie (entweder 3D-CRT oder IMRT) und
- Active Surveillance.

Ein Prüfzentrum kann

- eine **einzelne** Einrichtung oder
- ein „**Netz**“ kooperierender Einrichtungen – z.B. eine Einrichtung, die Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie und Active Surveillance vorhält, und eine zweite Einrichtung, die die interstitielle Brachytherapie anbietet –

sein.

Sowohl die Erbringung der Brachytherapie als *ambulante* Leistung als auch die Erbringung als *stationäre* Leistung ist im Rahmen der Studie zulässig.

Erläuterung zum „Netz“:

Einrichtungen, die nicht die Brachytherapie, aber die anderen Therapieoptionen anbieten, soll es ermöglicht werden, an der Studie teilzunehmen. Dazu müssen sie mit einer Einrichtung kooperieren, die die Brachytherapie anbietet und diejenigen Patienten, die per Randomisation der Brachytherapie-Gruppe zugeteilt werden, zu diesem Kooperationspartner überweisen. Auf diese Weise kann die Rekrutierungsphase der Studie verkürzt werden.

Erläuterung zur perkutanen Strahlentherapie:

Mindeststandard der perkutanen Strahlentherapie ist die 3D-konformale Strahlentherapie (3D-CRT), einige Zentren haben aber bereits auf die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) umgestellt. Beide Techniken werden für die Studie zugelassen, vgl. 7.2. für Details der Operationalisierung.

Ggf. weitere Anforderungen an die Prüfzentren werden im Dialog mit den Fachgesellschaften festgelegt.

7 Behandlung der Patienten

7.1 Beschreibung der Brachytherapie

Technische Mindestvoraussetzungen für die Durchführung der interstitiellen Brachytherapie sind die transrektale Ultraschalldiagnostik mit Template-Software, eine Stepping Unit und Planungssoftware.

Die permanente Seed-Implantation erfolgt mittels Einzel-Seeds oder Seed-Ketten („strands“) unter Verwendung von Jod-125 (Zielvolumendosis 145 Gy, Dosierung auf erste vollständig umschließende Isodose) oder Palladium-103 (Zielvolumendosis 125 Gy).

Gefordert sind $V_{100} \geq 95\%$ der CTV und $D_{90} > 100\%$ der Verschreibungsdosis.⁷

Eine Nachplanung mittels CT 4 - 6 Wochen nach Intervention wird gefordert.

7.2 Beschreibung der perkutanen Strahlentherapie

Die perkutane Standardstrahlentherapie mit Photonen unterliegt einer ständigen technischen Fortentwicklung. Sie erfolgt auf der Basis der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung entweder

- als 3D-konformale Strahlentherapie (3D-CRT)
(nach EAU-Leitlinie⁸ der Goldstandard bezüglich Radiatio)
- oder als intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)
(nach EAU-Leitlinie⁸ innovativ mit zunehmender Verbreitung).

In der Regel ist ein Patient, der für die 3D-CRT geeignet ist, auch für die IMRT geeignet und umgekehrt. Nur in seltenen Fällen kann es vorkommen, dass ein Patient nicht für 3D-CRT geeignet ist und deshalb IMRT erhalten muss.

Aufgrund der aktuellen Datenlage ist es sehr unwahrscheinlich, dass bei sehr frühem, lokalisier-tem, prognostisch günstigem Prostatakarzinom bei gleicher Strahlendosis im Zielvolumen maßgebliche Unterschiede zwischen den beiden Bestrahlungstechniken im Hinblick auf das Behandlungsergebnis bestehen. **Es erscheint vor diesem Hintergrund angemessen, für die Studie die Zielvolumendosis vorzugeben und die Verwendung beider Techniken zuzulassen.**

Für die Umsetzung in der Studie bedeutet dies, dass Zentren, die nur über eine der beiden Techniken verfügen (in der Regel 3D-CRT), bei den Studienpatienten diese Technik einsetzen. Für Zentren, die beide Techniken vorhalten, sind zwei Möglichkeiten denkbar:

Präferenzbasierte Studie zur interstitiellen Brachytherapie – Studienkonzeption
Behandlung der Patienten

- Das Zentrum legt vorab fest, welche der beiden Techniken für Studienpatienten angewandt wird.
- Es erfolgt eine randomisierte Zuteilung der Studienpatienten auf die beiden Techniken.

Dies ist im Studienprotokoll zu konkretisieren.

Für die beiden Techniken werden folgende Zielvolumendosen diskutiert:

- Bei Anwendung der 3D-konformalen Strahlentherapie wird eine Dosis von **72 Gy** im Zielvolumen 1. Ordnung (PTV1) und von **60 Gy** im Zielvolumen 2. Ordnung (PTV2) vorgeschlagen.
- Bei Anwendung der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) wird eine Dosis von **71,4 Gy** im Zielvolumen 1. Ordnung (PTV1) und von **61,2 Gy** im Zielvolumen 2. Ordnung (PTV2) vorgeschlagen.

Anmerkung: Die EAU-Leitlinie⁸ fordert für die alltägliche Praxis bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko für die 3D-CRT eine Zielvolumendosis von 74 Gy (PVT1).

Eine Bestrahlung der pelvinen Lymphknoten ist nicht regelhaft vorgesehen.

7.3 Beschreibung der Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie (Prostatovesikulektomie) beinhaltet die vollständige Tumorentfernung unter Mitnahme von Prostata und Samenblase. Ziel ist das Erreichen einer R0-Resektion, möglichst mit Erhalt der Hamkontinenz und, soweit tumorchirurgisch gegeben, bei geeigneten Patienten mit Erhalt der Potenz (nervenerhaltende radikale Prostatektomie). Der Eingriff kann als retropubische oder perineale Operation erfolgen.

Anmerkung: Laut S3-Leitlinie der DGU³ werden beim rein laparoskopischen Vorgehen schlechtere Potenz- und Kontinenzergebnisse erzielt. Daher wird dieses Vorgehen hier nicht genannt. Zu diskutieren ist, ob/inwieweit die neuartigen roboterassistierten Methoden in der Studie zu berücksichtigen sind.

Die EAU-Leitlinie⁸ hält als „Daumenregel“ fest, dass eine pelvine Lymphadenektomie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit gutem Risikoprofil nicht regelhaft notwendig ist; entsprechende Festlegungen im Studienprotokoll sind mit den Fachexperten zu definieren.

7.4 Beschreibung der „Active Surveillance“

Voraussetzung für die Durchführung der „Active Surveillance“ ist die qualitätsgesicherte Diagnostik (insbesondere Biopsie). Festlegungen hierzu sind im Rahmen der Studienprotokoll-Erstellung zu erarbeiten.

Die Durchführung der Active-Surveillance-Strategie erfordert die PSA-Bestimmung und eine DRU (digitale rektale Untersuchung) in den ersten beiden Jahren alle 3 Monate. Prostatabiopsien sind alle 12 bis 18 Monate anzufertigen. Bleibt der PSA-Wert stabil, ist 6-monatlich zu untersuchen. Verkürzt sich die PSA-Verdopplungszeit auf < 3 Jahre oder verschlechtert sich der Gleason-Score auf $\geq 7b$, soll die Active-Surveillance-Strategie verlassen und – wenn möglich – eine kurative Lokaltherapie eingeleitet werden.³

Die Wahl und Ausrichtung der Therapie (kurativ, palliativ) richtet sich nach den bei Progress vorliegenden Patienten- und Tumorkriterien und berücksichtigt die Vorgaben der aktuell gültigen S3-Leitlinie der DGU³ und den Leistungsumfang der GKV. Nach dem heutigen Erkenntnisstand stehen als kurative Lokaltherapieoptionen bei Patienten mit Progress nach „Active Surveillance“ die Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie mit Photonen sowie die interstitielle Brachytherapie (sofern die Patienten geeignet sind) zur Verfügung. In Abhängigkeit vom Tumorstadium sind auch Hormontherapie oder Chemotherapie möglich.

8 Randomisation und Verblindung

8.1 Randomisation

Die **Randomisation** erfolgt durch eine zentrale Stelle für alle 4 Teilstudien. Durch die zentrale Stelle wird für jede der 4 Teilstudien eine separate Randomisation durchgeführt. Die Randomisation wird dabei so ausgestaltet, dass das Concealment (Verdeckung des Randomisierungs-codes) gewährleistet ist, z.B. durch eine Telefonrandomisation. Details hierzu sowie weitere Details zur Randomisation (z.B. ob bzw. in welcher Weise eine Stratifizierung der Randomisation sinnvoll bzw. notwendig ist) sind im Rahmen der Studienprotokoll-Erstellung festzulegen.

8.2 Verblindung

Verblindung des Patienten:

Eine Verblindung des Patienten ist nicht möglich.

Verblindung des behandelnden Arztes:

Eine Verblindung des behandelnden Arztes ist nicht möglich.

Verblindete Zielkriterien-Erhebung:

Eine Verblindung des betreuenden Arztes, der insbesondere die Nachuntersuchungen durchführt bzw. anordnet, ist nicht möglich, da die Ausgestaltung der Nachuntersuchungen von der Primärtherapie abhängt.

Eine verblindete Zielkriterien-Erhebung ist für relevante Zielkriterien anzustreben, um Verzerrungen (Bias) zu vermeiden und dadurch die Aussagekraft der Studie zu erhöhen. Die Operationalisierung der verblindeten Zielkriterien-Erhebung ist im Studienprotokoll festzulegen.

Hinsichtlich des primären Zielkriteriums (vgl. 9.1) wird es – angesichts des unverblindeten Charakters der Studie – für erforderlich erachtet, die Notwendigkeit der Einleitung einer Folgetherapie durch ein unabhängiges Bewertungsgremium („**Adjudication Committee**“) zu beurteilen. Das Gremium arbeitet prospektiv im Verlauf der Studie. Vor der Einleitung einer Folgetherapie legt der Studienarzt dem „Adjudication Committee“ die Patientenbefunde vor. Das Gremium spricht dann binnen 4 Wochen eine Empfehlung über eine Folgetherapie aus.

9 Zielkriterien

9.1 Primäres Zielkriterium

Das primäre Zielkriterium der Studie ist das Auftreten mindestens eines der nachfolgenden Ereignisse innerhalb von **5 Jahren**:

- **Beginn einer Folgetherapie**
(lokale Therapie, systemische tumorspezifische Therapie, tumorspezifische Behandlung wegen Fernmetastasen)
- **Tod jeglicher Ursache.**

Hierbei wird für Patienten der Active-Surveillance-Gruppe eine Folgetherapie nur dann als Ereignis gewertet, wenn es sich nicht um die den 3 hier betrachteten Therapieoptionen entsprechende erste lokale Therapie handelt.

Die Follow-up-Diagnostik und die Indikationsstellung zu lokalen Folgetherapien sind zu standardisieren (vgl. auch 8.2, „Adjudication Committee“). Näheres ist im Studienprotokoll festzulegen.

Das primäre Zielkriterium ist ein „Composite Endpoint“, der als dichotomes Zielkriterium (ja/nein) verwendet wird. In der Hauptauswertung werden also die *Raten*^b, nicht die Zeit bis zum ersten Auftreten eines der genannten Ereignisse, herangezogen.

^b Anteil der Patienten (einer Gruppe), bei denen innerhalb der ersten 5 Jahre mindestens eines der genannten Ereignisse aufgetreten ist, an allen Patienten (dieser Gruppe)

Präferenzbasierte Studie zur interstitiellen Brachytherapie – Studienkonzeption

Zielkriterien

Erläuterung:

Wünschenswert wäre es, die Gesamtmortalität (bzw. Überlebenszeit) als primäres Zielkriterium heranzuziehen. Da eine Anforderung an die Studie ist, in einem überschaubaren Zeitraum entscheidungsrelevante Ergebnisse zu liefern (vgl. Abschnitt 2), würde beispielsweise nur die 5-Jahres-Mortalität oder die Mortalität zu einem noch früheren Zeitpunkt in Frage kommen. Da die 5-Jahres-Mortalitätsrate im hier interessierenden Kollektiv sehr gering ist (Größenordnung: 5%, eher geringer^c), ist es unmöglich, anhand dieses Zielkriteriums eine Nicht-Unterlegenheit z.B. der Brachytherapie gegenüber der Prostatektomie zu belegen. Daher ist es notwendig, auf ein anderes Kriterium auszuweichen.

Ein verbreitetes Surrogat-Kriterium ist das PSA-Rezidiv (innerhalb von 5 Jahren) bzw. die PSA-Rezidiv-freie Überlebenszeit. Die klinische Relevanz des PSA-Rezidivs ist jedoch unklar. Zudem bestehen hinsichtlich des PSA-Rezidivs für die hier geplanten Therapievergleiche ungelöste methodische Probleme (z.B. Notwendigkeit therapiespezifischer Definitionen von „PSA-Rezidiv“, deren Entsprechung unklar ist).

Deshalb wurde ein anderes, klinisch orientiertes und patientenrelevantes Kriterium angestrebt, das bereits nach einem Zeitraum von 5 Jahren aussagekräftige Ergebnisse für die Therapievergleiche erlaubt. Das hier vorgeschlagene primäre Zielkriterium erfüllt diese Anforderungen: Die Einleitung einer Folgetherapie ist ein für den Patienten relevantes Ereignis und es ist zu erwarten, dass die Ereignisrate im kombinierten Endpunkt bereits nach 5 Jahren in einem Bereich liegen wird (Größenordnung: 15%, vgl. 11.2), der aussagekräftige Therapievergleiche ermöglicht.

Anmerkung:

Parallel zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich des oben genannten kombinierten Endpunktes aus Mortalität und Notwendigkeit einer Folgetherapie nach einem Zeitraum von 5 Jahren ist der **Nachweis der Überlegenheit** hinsichtlich eines anderen Endpunktes (z.B. Sicherheit, Sexualfunktion, Lebensqualität) zu führen. Die Operationalisierung erfolgt im Studienprotokoll.

^c In der Prostatektomie-Gruppe der SPCG-4-Studie^{1,2} lag die 5-Jahres-Mortalitätsrate bei 7,8% (alle Patienten). Für das hier angestrebte Patientenkollektiv ist eine noch niedrigere Mortalitätsrate zu erwarten, da

- ca. 40% der Männer der SPCG-4-Studie bei Einschluss in die Studie symptomatisch waren, während hier aufgrund der zunehmenden Verbreitung eines PSA-Screenings ein geringerer Anteil zu erwarten ist, und da
- hier eine obere Altersgrenze von 70 Jahren vorgesehen ist, während sie in der SPCG-4-Studie bei 75 Jahren lag.

9.2 Weitere Zielkriterien

Als weitere Zielkriterien werden diskutiert:

- Tod (jeglicher Ursache) innerhalb von 5 Jahren
- Tod (jeglicher Ursache) innerhalb von 10 Jahren
- Überlebenszeit
- Tod durch Prostatakarzinom innerhalb von 5 Jahren
- Tod durch Prostatakarzinom innerhalb von 10 Jahren
- Zeit bis zum Tod durch Prostatakarzinom
- Auftreten von Fernmetastasen (gesichertes M1-Stadium)
- Auftreten mindestens eines der nachfolgenden Ereignisse innerhalb von 10 Jahren (vgl. 9.1):
 - Beginn einer Folgetherapie
 - Tod jeglicher Ursache
- Auftreten eines PSA-Rezidivs innerhalb von 5 Jahren (bzw. 10 Jahren)
(Die Definition von PSA-Rezidiv ist für die verschiedenen Therapiegruppen im Studienprotokoll festzulegen.)
- PSA-Rezidiv-freies Überleben
- Harninkontinenz, obstruktive und irritative Harntraktsymptomatik, Enddarmstörungen
(Näheres ist im Studienprotokoll festzulegen.)
- Einschränkungen der Sexualfunktion (Näheres ist im Studienprotokoll festzulegen.)
- Weitere Nebenwirkungen / Komplikationen (Näheres ist im Studienprotokoll festzulegen.)
- Toxizitätsparameter (Näheres ist im Studienprotokoll festzulegen.)
- Lebensqualität (Näheres ist im Studienprotokoll festzulegen.)
- Kosten / ökonomische Aspekte
(Es erscheint sinnvoll, die Kosten-Erhebung aus Aufwandsgründen auf ein oder zwei Prüfzentren zu beschränken. Die Operationalisierung dieses Zielkriteriums erfolgt im Studienprotokoll.)

10 Statistische Analyse

Die Festlegung einer statistischen Auswertungsstrategie, die der komplexen Struktur der Studie (4 Teilstudien) gerecht wird und gleichzeitig möglichst effizient ist (im Sinne einer möglichst hohen Power), wird im Rahmen der Studienprotokoll-Erstellung erfolgen. Im vorliegenden Studienkonzept werden erste orientierende Überlegungen zur statistischen Analyse skizziert.

Die nachfolgenden Ausführungen beschränken sich auf die **Analysen des primären Zielkriteriums**.

Folgende Therapievergleiche stehen im Fokus:

- Brachytherapie vs Prostatektomie
- Perkutane Strahlentherapie vs Prostatektomie
- Brachytherapie vs Perkutane Strahlentherapie
- Active Surveillance vs Prostatektomie

Bei allen Vergleichen (mit Ausnahme des dritten Vergleichs) ist die Nicht-Unterlegenheit der erstgenannten Therapie gegenüber der Prostatektomie zu zeigen. Hierzu ist zunächst eine **Nicht-Unterlegenheitsgrenze vorzugeben**, vgl. hierzu Abschnitt 11. Eine einheitliche Nicht-Unterlegenheitsgrenze für diese 3 Therapievergleiche ist sinnvoll. Ob dieselbe Nicht-Unterlegenheitsgrenze auch für den dritten Therapievergleich (Brachytherapie vs Perkutane Strahlentherapie) herangezogen werden kann, ist bei Ausarbeitung des Studienprotokolls zu entscheiden. Im vorliegenden Konzept wird (auch im Sinne einer Vereinfachung) von der Verwendung derselben Nicht-Unterlegenheitsgrenze ausgegangen.

Die Studie setzt sich aus 4 Teilstudien zusammen:

	Patientenpräferenz	Brachytherapie	Perkutane Strahlentherapie	Prostatektomie	Active Surveillance
Teilstudie 1	Patient ist offen für alle Optionen	X	X	X	X
Teilstudie 2	Patient lehnt nur Active Surveillance ab	X	X	X	
Teilstudie 3	Patient lehnt nur Prostatektomie ab	X	X		X
Teilstudie 4	Patient lehnt Active Surveillance <u>und</u> Prostatektomie ab	X	X		

Für den Therapievergleich Brachytherapie vs Prostatektomie findet sich sowohl in Teilstudie 1 als auch in Teilstudie 2 eine randomisierte Aufteilung von Patienten auf diese beiden Therapien, vgl. die markierten Zellen in der obigen Tabelle.

Aus jeder der beiden Teilstudien wird der Therapieeffekt (Brachytherapie vs Prostatektomie) geschätzt, z.B. für das Odds Ratio als Effektmaß.^d Anschließend^e werden diese beiden Effekt-

^d Das primäre Zielkriterium der Studie ist dichotom.

schätzer **mittels meta-analytischer Methoden zu einem gemeinsamen Effektschätzer** mit zugehörigem (einseitigem) Konfidenzintervall kombiniert.

Die Nicht-Unterlegenheit ist dann nachgewiesen, wenn die (obere) Grenze dieses Konfidenzintervalls kleiner als die vorgegebene Nicht-Unterlegenheitsgrenze ist.

Bemerkungen:

- *Diese Vorgehensweise berücksichtigt nur diejenigen Teilstudien, die einen randomisierten Vergleich der beiden Therapien (Brachytherapie vs Prostatektomie), d.h. einen direkten Vergleich, enthalten. Teilstudien, die nur eine der beiden Therapien enthalten (Teilstudie 3 und Teilstudie 4), fließen in die statistische Analyse des Vergleichs Brachytherapie vs Prostatektomie nicht ein.^f*

Im Zuge der Studienprotokoll-Entwicklung ist zu diskutieren, ob/wie diese Vorgehensweise um indirekte Vergleiche – etwa im Sinne der Auswertungstechniken von Netzwerk-Meta-Analysen – erweitert werden kann. Dies könnte die Power der Analyse deutlich erhöhen.

Vorstellbar ist auch, vom hier beschriebenen meta-analytischen Auswertungsansatz ganz abzuweichen und stattdessen mit einem generalisierten linearen Modell, in dem die gesamte Studie abgebildet wird, zu arbeiten. Auch dies wird im Zuge der Studienprotokoll-Entwicklung zu erwägen sein.

- *Alternativ oder ergänzend zur oben genannten Homogenitätsprüfung (Fußnote) könnte als eventuelle Voraussetzung für eine meta-analytische Auswertung von Teilstudien mit gleichen Therapiearmen auch eine Adjustierung für Faktoren, die ggf. mit unterschiedlichen Präferenzen assoziiert sind, infrage kommen.*

Die 3 weiteren Therapievergleiche

- Perkutane Strahlentherapie vs Prostatektomie
- Brachytherapie vs Perkutane Strahlentherapie
- Active Surveillance vs Prostatektomie

können analog ausgewertet werden. In den ersten Therapievergleich gehen dabei die Teilstudien 1 und 2 ein, in den zweiten Therapievergleich gehen alle 4 Teilstudien ein und in den dritten Therapievergleich geht lediglich Teilstudie 1 ein.

Ergänzend (eher deskriptiv) kann auch der Therapievergleich

- Brachytherapie vs Active Surveillance

in analoger Weise ausgewertet werden. Hierbei gehen die Teilstudien 1 und 3 ein.

^a ggf. nach Prüfung der Homogenität der beiden Therapieeffekte

^f Natürlich fließen diese beiden Teilstudien (3 und 4) in die entsprechende statistische Analyse *anderer* Therapievergleiche (z.B. Brachytherapie vs perkutane Strahlentherapie) ein.

Präferenzbasierte Studie zur interstitiellen Brachytherapie – Studienkonzeption

Statistische Analyse

Der hier dargestellte Auswertungs-Vorschlag sieht 4 (confirmatorische) Therapievergleiche vor, die alle zum (unadjustierten) Signifikanzniveau α (hier: $\alpha=2,5\%$, vgl. 11.2) durchgeführt werden. Bei Ausarbeitung des Studienprotokolls ist dieses Vorgehen durch eine geschickte Anordnung von Hypothesen und etwa durch Verwendung einer geeigneten hierarchischen Testprozedur zu konkretisieren.

Grundlage der im folgenden Abschnitt dargestellten Überlegungen zur benötigten Fallzahl ist der oben beschriebene meta-analytische, ausschließlich direkte Vergleiche berücksichtigende Auswertungsansatz.

Alle Analysen erfolgen primär auf der Basis der Intention-to-treat-Population, d.h. aller randomisierten Patienten in dem Studienarm, in den sie randomisiert wurden. Konkretisierungen sind im Studienprotokoll festzulegen.

Die Durchführung einer **Zwischenauswertung nach ca. 2 - 3 Jahren** erscheint sinnvoll. Details sind im Studienprotokoll festzulegen.

11 Fallzahlplanung

Die endgültige Fallzahlplanung wird ebenso wie die statistischen Analysen im Zuge der Studienprotokoll-Erstellung festgelegt werden. Auch die Fallzahlplanung muss die komplexe Struktur der Studie (4 Teilstudien) berücksichtigen und dabei ein möglichst effizientes statistisches Vorgehen verwenden.

Im vorliegenden Studienkonzeptionspapier werden erste orientierende Überlegungen zur benötigten Fallzahl skizziert. Diese orientierenden Überlegungen sollen eine grobe Abschätzung des Aufwands für die Durchführung der Studie ermöglichen.

11.1 Konzept der Fallzahlplanung

Im **ersten Schritt** wird eine Fallzahlplanung für **einen einzelnen Zweigruppenvergleich**, und zwar für den Vergleich von

- Brachytherapie vs Prostatektomie

hinsichtlich des primären Zielkriteriums durchgeführt. Die Fallzahlplanung liefert hierfür die benötigte Fallzahl. Dabei bezeichnet **n** die Fallzahl pro Gruppe.

Im **zweiten Schritt** wird die Fallzahl von **n** pro Gruppe geeignet auf die Teilstudien verteilt:

Der direkte Vergleich Brachytherapie vs Prostatektomie kommt in den beiden Teilstudien 1 und 2 vor. Es gibt also 2 Brachytherapie-Gruppen und 2 Prostatektomie-Gruppen. Daher bietet es sich an, für jede Gruppe in diesen beiden Teilstudien eine Fallzahl von **n/2** vorzusehen:

	Patientenpräferenz	Brachytherapie	Perkutane Strahlentherapie	Prostatektomie	Active Surveillance
Teilstudie 1	Patient ist offen für alle Optionen	n/2	X	n/2	X
Teilstudie 2	Patient lehnt nur Active Surveillance ab	n/2	X	n/2	
Teilstudie 3	Patient lehnt nur Prostatektomie ab	X	X		X
Teilstudie 4	Patient lehnt Active Surveillance und Prostatektomie ab	X	X		

Unter gleichen Voraussetzungen wird für den Therapievergleich

- Perkutane Strahlentherapie vs Prostatektomie

dieselbe Fallzahl benötigt wie für den Therapievergleich Brachytherapie vs Prostatektomie. Da der direkte Vergleich perkutane Strahlentherapie vs Prostatektomie ebenfalls in den Teilstudien 1 und 2 vorkommt, bietet es sich wieder an, für jede Gruppe eine Fallzahl von **n/2** vorzusehen:

Präferenzbasierte Studie zur interstitiellen Brachytherapie – Studienkonzeption

Fallzahlplanung

	Patientenpräferenz	Brachytherapie	Perkutane Strahlentherapie	Prostatektomie	Active Surveillance
Teilstudie 1	Patient ist offen für alle Optionen	n/2	n/2	n/2	x
Teilstudie 2	Patient lehnt nur Active Surveillance ab	n/2	n/2	n/2	
Teilstudie 3	Patient lehnt nur Prostatektomie ab	x	x		x
Teilstudie 4	Patient lehnt Active Surveillance und Prostatektomie ab	x	x		

Für den dritten Therapievergleich

- Active Surveillance vs Prostatektomie

wird ebenfalls von gleichen Annahmen für die Fallzahlplanung ausgegangen. Da der direkte Vergleich Active Surveillance vs Prostatektomie nur in der Teilstudie 1 vorkommt, wird die komplette Fallzahl n in der Active-Surveillance-Gruppe und auch in der Prostatektomie-Gruppe dieser Teilstudie benötigt:

	Patientenpräferenz	Brachytherapie	Perkutane Strahlentherapie	Prostatektomie	Active Surveillance
Teilstudie 1	Patient ist offen für alle Optionen	n/2	n/2	n	n
Teilstudie 2	Patient lehnt nur Active Surveillance ab	n/2	n/2	n/2	
Teilstudie 3	Patient lehnt nur Prostatektomie ab	x	x		x
Teilstudie 4	Patient lehnt Active Surveillance und Prostatektomie ab	x	x		

Für den vierten Therapievergleich

- Brachytherapie vs Perkutane Strahlentherapie

ergibt sich, sofern ebenfalls von den gleichen Annahmen für die Fallzahlplanung ausgegangen wird, wieder eine Fallzahl von n pro Gruppe. Der direkte Vergleich Brachytherapie vs Perkutane Strahlentherapie kommt in allen 4 Teilstudien vor und beide Gesamt-Gruppen sind bereits mit einer Fallzahl von mindestens n besetzt ($n/2 + n/2 + x + x$, wobei x noch nicht festgelegt ist), siehe die vorangegangene Tabelle.

Die verbleibenden 5 Therapiegruppen, denen bisher noch keine Fallzahl zugeordnet wurde (Felder mit Kreuz in der vorangegangenen Tabelle), können bei diesem nur die direkten Vergleiche berücksichtigenden Auswertungsansatz „beliebig“ gewählt werden. Es wird vorgeschlagen, für jede Gruppe eine Fallzahl von n/5 vorzusehen:

Präferenzbasierte Studie zur interstitiellen Brachytherapie – Studienkonzeption

Fallzahlplanung

Tabelle 1: Mögliche Aufteilung der Fallzahlen auf die 4 Teilstudien und deren Studienname

	Patientenpräferenz	Brachytherapie	Perkutane Strahlentherapie	Prostatektomie	Active Surveillance
Teilstudie 1	Patient ist offen für alle Optionen	n/2	n/2	n	n
Teilstudie 2	Patient lehnt nur Active Surveillance ab	n/2	n/2	n/2	
Teilstudie 3	Patient lehnt nur Prostatektomie ab	n/5	n/5		n/5
Teilstudie 4	Patient lehnt Active Surveillance <u>und</u> Prostatektomie ab	n/5	n/5		

Damit ergibt sich eine **Gesamtfallzahl der Studie** von:

$$N_{\text{gesamt}} = 5,5 \cdot n$$

Hinweise:

- Dieser Vorschlag für die „Aufteilung“ der Fallzahlen bedeutet, dass in einer der 4 Teilstudien keine 1:1: ... :1 - Randomisation durchgeführt wird. Für Teilstudie 1 ergibt sich eine 1:1:2:2 – Randomisation.
- Das hier gewählte Vorgehen lässt sich vermutlich durch das Einbeziehen indirekter Vergleiche effizienter gestalten (denkbar ist etwa $4 \cdot n$ anstelle von $5,5 \cdot n$). Dies kann im Rahmen der Studienprotokoll-Erstellung erarbeitet werden.

11.2 Annahmen und Ergebnisse der Fallzahlplanung

Ausgehend von den Ergebnissen der SPCG-4-Studie¹ erscheinen folgende Annahmen und Festlegungen sinnvoll:

- Erwartete Ereignisrate (im primären Zielkriterium) unter Prostatektomie: **15%**
- Erwartete Ereignisrate (im primären Zielkriterium) unter der Vergleichsintervention: **identisch mit der erwarteten Ereignisrate unter Prostatektomie**
- Nicht-Unterlegenheitsgrenze (auf Odds-Ratio-Skala): **1,35**

Unter diesen Annahmen ergibt sich⁹ bei einem Signifikanzniveau von 2,5% und einer Power von 80% eine Fallzahl von

n = ca. 1.200 pro Gruppe

und damit eine **Gesamtfallzahl für die Studie** von

N_{gesamt} = ca. 6.600.

Ausgehend von Tabelle 1 verteilen sich diese 6.600 Patienten folgendermaßen auf die 4 Teilstudien und deren Studienarme:

⁹ Die Fallzahlplanung basiert auf einseitigen Konfidenzintervallen für die Risikodifferenz.

Präferenzbasierte Studie zur interstitiellen Brachytherapie – Studienkonzeption

Fallzahlplanung

	Patientenpräferenz	Brachytherapie	Perkutane Strahlentherapie	Prostatektomie	Active Surveillance
Teilstudie 1	Patient ist offen für alle Optionen	ca. 600	ca. 600	ca. 1200	ca. 1200
Teilstudie 2	Patient lehnt nur Active Surveillance ab	ca. 600	ca. 600	ca. 600	
Teilstudie 3	Patient lehnt nur Prostatektomie ab	ca. 240	ca. 240		ca. 240
Teilstudie 4	Patient lehnt Active Surveillance und Prostatektomie ab	ca. 240	ca. 240		

Damit stehen für die einzelnen Therapievergleiche – entsprechend der oben dargestellten statistischen Vorgehensweise (nur direkte Vergleiche berücksichtigen) – folgende Fallzahlen zur Verfügung:

- Brachytherapie vs Prostatektomie: 1.200 vs 1.800
- Perkutane Strahlentherapie vs Prostatektomie: 1.200 vs 1.800
- Brachytherapie vs Perkutane Strahlentherapie: 1.680 vs 1.680
- Active Surveillance vs Prostatektomie: 1.200 vs 1.200
- Brachytherapie vs Active Surveillance: 840 vs 1.440

Wie erläutert, ist im Rahmen der Studienprotokoll-Erstellung ein effizienteres statistisches Verfahren, das z.B. auch indirekte Vergleiche berücksichtigt, auszuarbeiten. Dadurch würden sich die Fallzahlen für die einzelnen Vergleiche (mit Ausnahme des dritten Vergleichs) erhöhen.

Bemerkung: Falls eine höhere Ereignisrate unter Prostatektomie erwartet wird, ergibt sich eine niedrigere Fallzahl. Wird z.B. eine Ereignisrate von 20% unter Prostatektomie erwartet, so ergibt sich (unter den ansonsten selben Annahmen wie oben) eine Fallzahl von $n = 1.000$ pro Gruppe und damit eine Gesamtfallzahl der Studie von $N_{\text{gesamt}} = 5.500$.

Erläuterung der Wahl der Nicht-Unterlegenheitsgrenze:

Üblicherweise orientiert man sich bei der Wahl des Irrelevanzbereichs an Studien, die die Überlegenheit der Standardtherapie gegenüber einer Scheinbehandlung oder gegenüber der am wenigsten invasiven Strategie (hier 'Watchful Waiting') gezeigt haben.⁹ Als Ankerpunkt wird dabei der Schätzer für den Therapieeffekt aus diesen Studien (meta-analytisch ermittelt) oder aus einer einzelnen Studie verwendet, allerdings für ein gewisses Ausmaß an Variabilität 'adjustiert' (d. h. nach unten korrigiert). Dafür eignen sich Konfidenzgrenzen, wobei es jedoch keine Übereinkunft bzgl. der einzuhaltenden Konfidenzwahrscheinlichkeit gibt.

In der SPCG-4-Studie wurde für die Population der unter 65-Jährigen und den Endpunkt "Fernmetastasen" ein Relatives Risiko für die radikale Prostatektomie gegenüber Watchful Waiting von 0,52 mit einem (zweiseitigen) 95%-Konfidenzintervall von [0,34; 0,81] ermittelt.¹ Umgekehrt bedeutet das eine relative Risikoerhöhung von Watchful Waiting gegenüber radikaler Prostatektomie von 1,92 mit einem (zweiseitigen) 95%-Konfidenzintervall von [1,23; 2,94]. Eine einseitige Konfidenzwahrscheinlichkeit von 0,975 für die 'Adjustierung' erscheint zu konservativ.^{10:11} Bei Zugrundelegung einer einseitigen Konfidenzwahrscheinlichkeit von 0,95 bzw. 0,90 ergibt sich in grober Näherung eine untere Konfidenzgrenze von 1,34 bzw. 1,45. Somit wäre eine Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 1,35 angemessen, um mit ausreichender Sicherheit die Überlegenheit gegenüber einem 'putativen' Watchful Waiting postulieren zu können, wenn mit dieser Nicht-Unterlegenheitsgrenze der Nachweis der höchstens irrelevanten Unterlegenheit gegenüber der radikalen Prostatektomie gelingt.

12 Patientenaufklärung und Einverständniserklärung

Bevor ein Patient in die Studie aufgenommen werden kann, muss er über den Zweck und den Ablauf der Studie sowie insbesondere über die verschiedenen ihm zur Verfügung stehenden Therapieoptionen umfassend aufgeklärt werden.

Hierzu werden **standardisierte, z.B. Video-gestützte** Patientenaufklärungen unter Beteiligung von Urologen sowie auch Strahlentherapeuten durchgeführt.

Die standardisierte, möglichst neutrale Patientenaufklärung ist wesentlich, um einen Einfluss des beratenden Arztes auf die Zuteilung zu den einzelnen randomisierten Teilstudien beschränken zu können.

Ein zentraler Bestandteil des Aufklärungsgesprächs ist das strukturierte, möglichst standardisierte **Abfragen der Präferenzen** des Patienten hinsichtlich seiner Therapiewahl. Entsprechend seiner Präferenzen kann dem Patienten dann die Teilnahme an einer der 4 randomisierten Teilstudien angeboten werden, siehe Abbildung 1.

Die konkrete Ausgestaltung der Patientenaufklärung ist im Studienprotokoll festzulegen. In die Entwicklung geeigneter Patienteninformationen sind Betroffene / Patientenvertreter einzubeziehen.

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie ist die Einwilligung des Patienten in Form einer schriftlichen Einverständniserklärung. Der Patient hat das Recht, die Einwilligung ohne Angabe von Gründen und ohne Inkaufnahme von Nachteilen jederzeit zurückzuziehen.

13 Zur Realisierbarkeit der Studie

Durch das präferenzbasierte Studiendesign, den frühzeitigen Einbezug von Fachkolleginnen und -kollegen aus den klinischen Fächern sowie von Patientenvertretern und die einheitliche und angemessene Aufklärung der Patienten¹² wird es möglich sein, eine ausreichende **Rekrutierung** zu erzielen. Selbst wenn der ungünstige Fall eintreten sollte, dass viele Patienten einer Randomisation, die die Prostatektomie umfasst, oder einer Randomisation, die die „Active Surveillance“ umfasst, nicht zustimmen, bestehen für diese Patienten noch andere Randomisierungsangebote. Zumindest für diese ist eine angemessene Rekrutierung zu erwarten.

Wesentliche Voraussetzung für einen Erfolg wird eine professionelle Studienorganisation sein. Hierfür existieren in Deutschland und anderen europäischen Ländern gute Bedingungen.

Die Studie ist so konzipiert, dass sie relevante Auswertungsergebnisse nach einem Beobachtungszeitraum von **5 Jahren** liefern wird. Diese Ergebnisse können dem G-BA als Entscheidungsgrundlage dienen.

Im Studienprotokoll ist zu diskutieren, ob eine Zwischenauswertung zur Prüfung der getroffenen Annahmen nach einem angemessenen Zeitraum sinnvoll ist, um ggf. eine Korrektur dahingehend vorzunehmen, dass dem G-BA auf jeden Fall relevante Ergebnisse als Entscheidungsgrundlage nach dem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren vorliegen. Hier muss eine sorgfältige Abwägung zwischen den möglichen Vor- und Nachteilen einer solchen Zwischenauswertung erfolgen.

Pro Jahr sind in Deutschland ca. 25.000 Patienten (grobe Schätzung) zu erwarten, die die Ein-/Ausschlusskriterien der Studie erfüllen.^h Wenn ca. 10% dieser Patienten an der Studie teilnehmen würden, dann könnten pro Jahr ca. 2.500 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Damit würde sich für die hier vorgeschlagene Gesamtfallzahl von ca. 6.600 Patienten ein Rekrutierungszeitraum von etwa 3 Jahren ergeben. Insgesamt würde daraus (hinsichtlich der 5-Jahres-Ergebnisse) eine Studiendauer von 8 Jahren resultieren.

^h Geht man von den Daten des RKI mit einer jährlichen Inzidenz an Prostatakarzinomen von ca. 58.000 aus (Daten 2003-2005; Krebs in Deutschland, 6. Auflage 2008) und orientiert man sich an den Daten des Münchener Tumorregisters mit altersspezifischen Inzidenzzahlen von ca. 27% bei den über-70-Jährigen bzw. 63% bei den Patienten bis zu einem Alter von 70 Jahren (www.tumorregister-muenchen.de) mit PSA < 10 ng/ml (über alle Stadien) von ca. 60 % (siehe Daten) bzw. T1-2 ca. die Hälfte (telefonische Mitteilung), dann kann man grob schätzen, dass vermutlich ca. 25.000 Neuerkrankungen/Jahr in Deutschland mit den Stadien T1-2 neu diagnostiziert werden.

14 Ausblick

- Das Studiendesign ist so ausgestaltet, dass bei Bedarf einzelne Therapiearme problemlos hinzugefügt oder weggelassen werden können, z.B.:
 - Bei Bedarf kann das „**Watchful Waiting**“ als weiterer Studienarm in das Studienkonzept integriert werden, etwa in Form einer weiteren Teilstudie. Für eine solche das „Watchful Waiting“ enthaltende Teilstudie wäre eine *untere* Altersgrenze (z.B. 65 oder 70 Jahre) als Eingangskriterium zu erwägen.

Beim „Watchful Waiting“ werden im Unterschied zur „Active Surveillance“ keine Kontrollbiopsien oder regelmäßigen Bestimmungen des PSA-Wertes durchgeführt. Die Patienten werden nur klinisch überwacht und erst bei symptomatischem Tumorprogress wird eine Therapie eingeleitet.
 - Bei Bedarf können **andere experimentelle Therapien** in das Studienkonzept integriert werden.
- Es kann erwogen werden, auch die Patienten, die zwar die Ein-/Ausschlusskriterien der Studie erfüllen, aber an keiner der 4 randomisierten Teilstudien teilnehmen möchten, nachzubeobachten und zu dokumentieren. Auch die Nachbeobachtung einer *Zufallsstichprobe* dieser Patienten ist denkbar.
- Hinsichtlich der Qualitätssicherung innerhalb der Studie ist insbesondere zu klären, ob ein „**unabhängiges Review**“ der **Bestrahlungspläne** (insbesondere Dosis-Volumen-Histogramme) vorgesehen werden soll, um inadäquate Bestrahlungen identifizieren zu können. Dies betrifft sowohl die perkutane Strahlentherapie als auch die Brachytherapie.
- Es erscheint empfehlenswert, von Patienten, die in den Active-Surveillance-Arm randomisiert werden, Gewebeproben der Tumorbiopsien zentral in einer Gewebebank zu kryokonservieren. Ziel der klinischen Forschung muss es sein, für die Active-Surveillance-Strategie geeignete immunhistochemische oder molekulargenetische Marker zu identifizieren, die es noch besser ermöglichen, zwischen rasch progredienten und stabilen Verläufen zu unterscheiden. Anhand kryokonservierter Gewebeproben und der dokumentierten klinischen Verläufe könnte die Validität neuer Marker schnell bewertet werden.

15 Literaturverzeichnis

- (1) Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filen F, Ruutu M, Garmo H, Busch C et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(16):1144-1154.
- (2) Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Häggman M, Andersson S-O, Bratell S et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(19):1977-1984.
- (3) Deutsche Gesellschaft für Urologie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Konsultationsfassung Version 00.01. - Juli 2009.
- (4) Klotz L. Active Surveillance for Prostate Cancer: For Whom? *J Clin Oncol* 2005; 23:8165-8169.
- (5) Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57:315-321.
- (6) Partin AW, Mangold MA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58:843-848.
- (7) Salembier C. Tumor and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2007; 83:3-10.
- (8) Heidenreich A. Guidelines in prostate cancer. Leitlinie der European Association of Urology 2009.
- (9) European Medicines Agency. Guideline on the choice of the non-inferiority margin. London . 2005.
- (10) Rothmann M, Li N, Chen G, Chi GY, Temple R, Tsou HH. Design and analysis of non-inferiority mortality trials in oncology. *Stat Med* 2003; 22:239-264.
- (11) Lange S, Freitag G. Choice of delta: requirements and reality--results of a systematic review. *Biom J* 2005; 47:12-27.
- (12) Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Prostatakrebs I - Lokal begrenztes Prostatakarzinom. Ein evidenzbasierter Patientenratgeber zur S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Konsultationsfassung vom 07.09.2009.

6.4 Ergebnis der Prüfung nach § 94 SGB V

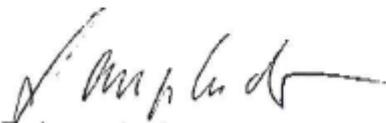
 <p>Bundesministerium für Gesundheit</p>		Gemeinsamer Bundesausschuss			
		Original: <i>5. CA 212/10</i>			
<p>Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn</p> <p>Gemeinsamer Bundesausschuss Wegelystraße 8 10623 Berlin</p>		Eingang: 12. Feb. 2010		UP	
		GF	M-VL	QS-V	AM
		P/Ö	Recht	FB-Med.	Verw.
		REFERAT 2/3			
		BEARBEITET VON		Walter Schmitz	
		HAUSANSCHRIFT		Rochusstraße 1, 53123 Bonn	
		POSTANSCHRIFT		53107 Bonn	
		TEL		+49 (0)228 99 441-3103	
		FAX		+49 (0)228 99 441-4924	
		E-MAIL		walter.schmitz@bmg.bund.de	
		INTERNET		www.bmg.bund.de	
Vorab per FAX: 030 / 27 58 38 105				Berlin, 12. Februar 2010	
				AZ 213 – 44746 – 33	

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 17.12.2009
hier: Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztlicher Versorgung in Anlage III:
Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 Abs. 1 SGB V vorgelegte o.g. Beschluss vom 17.12.2009 wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
 Im Auftrag


 Dr. Langenbucher

Dienstgebäude Bonn-Duisdorf, Rochusstraße 1: Bushaltestelle Rochusstr./Bundesministerien (636, 637, 638, 800, 845)
 Dienstgebäude Bonn-Duisdorf, Heilsbachstraße 18: Bahnhof Bonn-Duisdorf, ca. 5 Min. Fußweg (Bn.-Hbf.; Gleis 5, RB 23 Richtung Ruskirchen)

6.5 Veröffentlichung des Beschlusses

Bundesanzeiger 03.03.2010, Nr. 34: S. 870

<p>■ Bundesministerium für Gesundheit</p> <p style="text-align: right;">[1428 A]</p> <p style="text-align: center;">Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in Anlage III: Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom Vom 17. Dezember 2009</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2009 beschlossen, die Anlage III der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz. S. 1523), zuletzt geändert am 29. August 2009 (BAnz. S. 3005) wie folgt zu ändern:</p> <p style="text-align: center;">I.</p> <p>In der Anlage III „Methoden, deren Bewertung ausgesetzt ist“ wird nach Nummer 2 folgende Nummer 3 neu eingefügt: „Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom</p> <p style="text-align: center;">§ 1 Gegenstand und Zweck des Beschlusses</p> <p>(1) Der Gemeinsame Bundesausschuss setzt im Rahmen der Methodenbewertung zur interstitiellen Brachytherapie mit permanenter Seedimplantation beim lokal begrenzten Prostatakarzinom die Beschlussfassung gemäß Kapitel 2 § 14 Absatz 4 Spiegelstrich 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses für 10 Jahre nach Inkrafttreten dieser Richtlinienänderung aus.</p> <p>(2) Die Aussetzung des Beschlusses erfolgt mit der Maßgabe, dass im Rahmen der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Anforderungen aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen innerhalb der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Frist beschafft werden.</p> <p>(3) Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft ein Jahr nach Inkrafttreten, welche Schritte zur Erfüllung der Maßgabe unternommen wurden. Danach informiert der GKV-Spitzenverband den Gemeinsamen Bundesausschuss in regelmäßigen Abständen darüber, wie sich die Gewinnung wissenschaftlicher Daten entwickelt.</p> <p style="text-align: center;">§ 2 Anforderungen an die Anwendung der interstitiellen Brachytherapie im Rahmen des Aussetzungsbeschlusses</p> <p>Für die Anwendung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom werden folgende Anforderungen festgelegt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ziel ist die Gewinnung wissenschaftlicher Daten zum Nutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Rahmen einer Studie. In der Studie sollten der Beginn einer Folgetherapie nach Ersttherapie und Tod als primäre Endpunkte angestrebt werden. Zusätzlich sollte der Surrogat-Endpunkt des PSA-Rezidivs erfasst werden. 2. Die wissenschaftliche Begleitung und die ICH-GCP-konforme (International Conference of Harmonisation – Good Clinical Practice) Durchführung sind durch eine in prospektiven Interventionsstudien erfahrene Institution sicherzustellen. 3. Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie sind konkret und überprüfbar a priori festzulegen. 4. In der Studie ist ein mehrarmiges randomisiertes Studiendesign vorzusehen, bei dem die Brachytherapie mit der Prostatektomie, mit der perkutanen Strahlentherapie und möglichst mit der Active Surveillance verglichen wird. Patientenpräferenzen sind dabei soweit wie möglich zu berücksichtigen. Für den Fall einer Nicht-Unterlegenheitsstudie für den primären Endpunkt muss gleichzeitig die Überlegenheit für einen anderen Endpunkt (z.B. behandlungsbedingte Komplikationen) gezeigt werden. 	<ol style="list-style-type: none"> 5. Im Rahmen der Studie ist sowohl eine standardisierte Patienteninformation als auch eine individualisierte Patientenaufklärung vorzusehen. 6. Es ist ein unabhängiges Bewertungsgremium vorzusehen, das das Erreichen des primären Endpunktes prospektiv anhand der Patientenbefunde bewertet und eine Behandlungsempfehlung abgibt. 7. Die Studie ist so zu konzipieren, dass nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für den G-BA vorliegen, die den G-BA zu einer Entscheidung befähigen. 8. Im Rahmen der Studie sind einheitliche Anforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität festzulegen. 9. Die Dokumentation des finanziellen und personellen Aufwands der untersuchten Therapieverfahren und eine gesundheitsökonomische Auswertung sind durchzuführen. 10. Im Rahmen der Studie, insbesondere bei der Entwicklung der standardisierten Patienteninformation, sind Patientenvertreter zu beteiligen.“ <p style="text-align: center;">II.</p> <p>Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.</p> <p>Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.</p> <p>Berlin, den 17. Dezember 2009</p> <p style="text-align: center;">Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende Hess</p>
--	--

B Sektorübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit

Interstitielle Brachy- therapie beim lokal be- grenzten Prostata- karzinom

Bericht der Themengruppe des
Gemeinsamen Bundesausschusses zur
Bewertung des Nutzens und der medizini-
scher Notwendigkeit der interstitiellen
Brachytherapie beim lokal begrenzten
Prostatakarzinom

Stand: 14.03.2008

Themengruppe „Brachytherapie“
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:
Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg
Tel.: 02241 9388-0

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	1
2	Vorwort	2
3	Aufgabenstellung	3
4	Medizinische Grundlagen	4
4.1	Epidemiologie des Prostatakarzinoms	4
4.1.1	Krankheitsbild des Prostata-Karzinoms	6
4.1.2	Histologie	6
4.1.3	Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms	6
4.1.3.1	Klassifikation des Prostatakarzinoms nach der TNM-Klassifikation, 6. Aufl. UICC 2002	6
4.1.3.2	Stadieneinteilung der Union internationale contre le cancer (UICC, 2002)	7
4.1.4	Bewertung des Differenzierungsgrades (Grading)	7
4.1.4.1	Grading des Prostatakarzinoms nach der WHO	7
4.1.4.2	Grading nach pathologisch-urologischem Arbeitskreis Prostatakarzinom (DGU)	8
4.1.4.3	Grading bei Prostatakarzinom	9
4.1.4.4	Prostata-spezifisches Antigen (PSA)	11
4.2	Prognosefaktoren	12
4.3	Früherkennung, Symptomatik und Diagnostik	14
4.3.1	Früherkennung des Prostatakarzinoms	14
4.3.2	Symptomatik des Prostatakarzinoms	14
4.3.3	Diagnostik des Prostatakarzinoms	14
4.4	Therapieoptionen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms	14
4.4.1	Abwartende Therapie	15
4.4.2	Radikale Prostatovesikulektomie	15
4.4.3	Perkutane Strahlentherapie (EBRT, 3DCRT, IMRT)	16
4.4.4	Interstitielle Strahlentherapie (Brachytherapie)	17
4.4.4.1	Geschichte	17
4.4.4.2	In europäischen Leitlinien empfohlene Indikationen zur Brachytherapie	19
5	Sektorübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der Interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom	21
5.1	Inhaltliche Kommentierung der Nutzenbewertung des IQWiG-Abschlussberichtes	21
5.1.1	Ergebnisse zum Therapieziel „Gesamtüberleben“	21
5.1.2	Ergebnisse zum Therapieziel „Krankheitsfreies Überleben“	22
5.1.3	Ergebnisse zum Therapieziel „Krankheitsbedingte Beschwerden“	23
5.1.4	Ergebnisse zum Therapieziel „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“	24
5.1.4.1	Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität	24

5.1.4.2	Krankheitsspezifische Lebensqualität	24
5.1.4.3	Funktion und Symptome	25
5.1.5	Ergebnisse zum Therapieziel „Unerwünschte Therapienebenwirkungen und Komplikationen“	26
5.1.6	Ergebnisse zum Therapieziel „Krankenhausaufenthalte bzw. Dauer von Krankenhausaufenthalten“	27
5.1.7	Ergebnisse zum Therapieziel „Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung“	27
5.1.8	Ergebnisse zum Therapieziel „Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Blasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion“	28
5.1.9	IQWiG-Gesamtfazit	28
5.1.10	Gesamtfazit zum Nutzen der Themengruppe	28
5.2	Kommentierungen der Themengruppe zu Bewertungen der medizinischen Notwendigkeit durch das IQWiG	30
5.2.1	Bewertung der medizinischen Notwendigkeit durch das IQWiG	30
5.2.2	Ergänzende Darstellung der Themengruppe zur medizinischen Notwendigkeit	31
5.2.2.1	Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik	31
5.2.2.2	Notwendigkeit unter Berücksichtigung von Spontanverlauf und Behandelbarkeit der Erkrankung	32
5.2.2.3	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen	33
5.2.2.4	Notwendigkeit unter Berücksichtigung von besonderen Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität	36
5.3	Zusammenfassende Bewertung der Themengruppe zur medizinischen Notwendigkeit der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom	37
5.4	Bewertungen von HTA's	39
5.4.1	HTA der KBV / BÄK 2005	39
5.4.2	Bewertungen aus anderen HTA's	41
5.5	Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens	45
6	Zusammenfassung	46
7	Hintergrundliteratur	48
8	Anhang	51
8.1	Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich des Beratungsthemas	51
8.2	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen zur Veröffentlichung des Beratungsthemas	52
8.3	Synopse der eingegangenen Stellungnahmen zur Veröffentlichung des Beratungsthemas durch die Themengruppe	53
8.4	Auftrag zur Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit der Interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom an das IQWiG vom 22.12.2004	59

8.5	Berichtsplan des IQWiG zum Auftrag zur Interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom	61
8.6	Abschlussbericht des IQWiG zur Interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom	61
8.7	Formale Abnahme des Abschlussberichtes des IQWiG zur Interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom	62

1 Abkürzungsverzeichnis

3DCRT	Three-dimensional conformal radiotherapy
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASTRO	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
BÄK	Bundesärztekammer
BDU	Berufsverband der Deutschen Urologen e.V.
bNED	biochemical non-evidence of disease
BVDSt	Berufsverband der Deutschen Strahlentherapeuten
CT	Computertomografie
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRU	digital-rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
EBRT	External beam radiation therapy
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESTRO	European Organisation for Therapeutic Radiology and Treatment of Cancer
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy: General
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Classification of Diseases
IMRT	Intensity-Modulated Radiation Therapy
iPSA	initial prostate specific antigen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LDR	Low-Dose-Rate
MRT	Magnetresonanztomografie
MSAC	Medical Services Advisory Committee (Australien)
PBT	permanente intersititielle Brachytherapie
PCPT	Prostate Cancer Prevention Trial
PSA	Prostata spezifisches Antigen
RCT	Randomized Controlled Trial
RKI	Robert Koch Institut
RP	Radikale Prostatektomie
SBU	Statens beredning för medicinsk utvärdering (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care)
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SF36	Short Form-36
TAG	Technology Assessment Group
TG	Themengruppe
TRUS	transrektalen Ultraschall
UA	Unterausschuss
UICC	Union International Contre Cancer
VdAK	Verband der Angestelltenkrankenkassen
WHO	World Health Organisation

2 Vorwort

Der vorliegende Bericht der Themengruppe (TG) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur „Interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom“ befasst sich mit der sektorübergreifenden Darstellung des Nutzens und der Notwendigkeit für diese Methode. Hierzu wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) mit einer unabhängigen wissenschaftlichen Untersuchung beauftragt.

Aussagen zur sektorbezogenen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit werden in einem nächsten Schritt entsprechend der vorliegenden Anträge durch die Gremien der verschiedenen Sektoren innerhalb des Gemeinsamen Bundesausschusses erarbeitet werden.

Das beauftragte IQWiG erstellte nach umfangreicher Bearbeitung der Fragestellung einen Abschlussbericht, der durch die TG formal abzunehmen und ggf. inhaltlich zu kommentieren war. Für die Darstellung der Arbeit der TG wird ein modularer Aufbau gewählt, dessen „innerer Kern“ durch den Abschlussbericht des IQWiG im Anhang dieses Berichtes der TG gebildet wird (siehe Kapitel 8.6).

Insbesondere die Bewertung des Nutzens auf der Grundlage der international verfügbaren wissenschaftlichen Publikationen wird daher in diesem Bericht durch eine kurze Wiedergabe der vom IQWiG getroffenen Fazits sowie eine Kommentierung durch die TG mit entsprechenden Verweise auf die einzelnen Kapitel des IQWiG-Berichtes dargestellt. Auch die medizinischen Grundlagen des Prostatakarzinoms und die Technik der interstitiellen Brachytherapie werden in diesem Bericht erläutert und ggf. durch einen entsprechenden Verweis auf das entsprechende Kapitel im IQWiG-Bericht aufgegriffen.

Die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen wurde durch die TG vorgenommen und wird ebenfalls in diesem Bericht dargestellt.

3 Aufgabenstellung

Mit Datum vom 24.04.2002 stellte der Verband der Angestelltenkrankenkassen (VdAK) einen Antrag auf Beratung der „**Interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom**“ gemäß § 135 Abs. 1 SGB V.

Auf Basis der gültigen Geschäfts- und Verfahrensordnung leitete der Gemeinsame Bundesausschuss am 20.02.2003 die Beratungen zu diesem Antrag ein und veröffentlichte anschließend das Beratungsthema „Interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom“ im Bundesanzeiger und Deutschen Ärzteblatt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beauftragte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 22.12.2004 mit der Bewertung des Nutzens und der Notwendigkeit. Eine Konkretisierung des Auftrages erfolgte durch den Gemeinsamen Bundesausschuss am 16.03.2005.

Eine sektorenübergreifende TG des Gemeinsamen Bundesausschusses wurde eingerichtet, um den Bericht des IQWiG abnehmen, die beim Bundesausschuss eingegangenen Stellungnahmen auszuwerten und zusammenfassend sektorenübergreifend über Nutzen und Notwendigkeit der Interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom gegenüber den zuständigen Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses zu berichten.

4 Medizinische Grundlagen

4.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom (ICD-10 C61) ist in Deutschland die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Jährlich treten ca. 48.650 Krebsneuerkrankungen auf, das sind ca. 22 % aller bösartigen Neubildungen beim Mann (Bestmann et al., 2007). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei rund 70 Jahren. Im Einzugsgebiet München sank das mittlere Alter bei Diagnosestellung in den 1990er Jahren von 72,5 auf 69,1 Jahre (Tumorregister München 2001). Bei unter 50-Jährigen treten nur selten Fälle von Prostatakarzinom auf. Die Mortalität liegt über alle Altersgruppen bei 24 pro 100.000, das sind absolut etwa 11.000 Todesfälle pro Jahr.

In den relevanten Altersgruppen hat sich die **Inzidenz** seit 1980 etwa verdoppelt (Tabelle 1). Hier ist ein Zusammenhang mit der Einführung des PSA-Tests Mitte der 1980er Jahre zu vermuten, der zwar nicht systematisch als Suchtest eingesetzt wird, aber zusätzliche (subklinische) Fälle aufdeckt („opportunistisches Screening“). Vermutlich führt dies zu einer Stadienverschiebung hin zu früheren Tumorstadien.

Tabelle 1 Altersspezifische Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland je 100.000*

Jahr	alle Altersgruppen	Altersstufen		
		45 - 59 Jahre	60 – 74 Jahre	75+ Jahre
1980	44,7	18,0	197,4	434,8
1985	58,8	25,7	255,8	574,9
1990	73,0	35,5	315,6	701,9
1995	85,9	47,6	370,8	796,1
2000	95,7	62,0	417,6	828,6
2002	98,5	68,4	432,9	822,2
2004	107,1	-	-	-

* Quelle: www.rki.de, standardisiert auf Europabevölkerung, Daten für 2004 Tumorzentrum München

Die **Mortalität** sinkt seit ca. 1995 in allen Altersgruppen, was diese Vermutung unterstützen könnte (Tabelle 2). Je nach Altersgruppe werden bei zwei Drittel bis zu 85 % aller verstorbenen Männer, bei denen eine Autopsie durchgeführt wird, ein Prostatakarzinom gefunden, ohne dass vorher eine klinische Symptomatik bestand (Rohde et al.,).

Tabelle 2 Altersspezifische Mortalität des Prostatakarzinoms in Deutschland je 100.000*

Jahr	alle Altersgruppen	Altersstufen								
		45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74	75 - 79	80 - 84	85+
1980	24,5	0,81	3,59	9,99	25,60	66,30	147,21	266,26	436,58	552,50
1985	25,7	1,31	3,21	11,57	28,34	65,49	150,89	271,63	461,47	606,58

1990	27,6	0,88	3,24	9,60	28,66	68,60	149,88	293,92	485,25	724,40
1995	29,7	1,05	4,10	11,72	29,49	73,34	144,83	300,10	518,90	866,59
2000	25,0	0,87	4,02	11,12	29,44	61,37	120,76	236,87	438,43	734,02
2002	24,3	0,88	3,97	12,47	28,64	58,78	125,44	214,57	401,03	739,72
2003	24,0	0,60	3,44	11,19	28,01	57,48	121,36	213,28	396,04	742,70

* Quelle: www.rki.de, standardisiert auf Europabevölkerung

Außer dem Alter werden als **Risikofaktoren** noch eine genetische Prädisposition, Übergewicht, fett- und kalorienreiche Ernährung, Bewegungsmangel und Rauchen diskutiert (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI 2006).

Daten aus dem Tumorzentrum München (klinisch-epidemiologisches Krebsregister) geben näheren Aufschluss über die **Stadienverteilung** bei Diagnosestellung im Zeitverlauf. Demnach stieg der Anteil der mit T2 kategorisierten Karzinome von ca. 22 % in den 1980er Jahren auf über 50 % Ende der 1990er Jahre, während gleichzeitig der Anteil der T3- und T4-Karzinome deutlich abnahm (von zusammen ca. 60 % auf nunmehr ca. 35 %). Der Anteil der T1-Karzinome veränderte sich nur unwesentlich im Beobachtungszeitraum und lag nach 1998 bei etwa 10 %. Die Autoren führen die Stadienverschiebung auf die Einführung des PSA-Tests zurück. Dementsprechend hat sich die relative Überlebensrate verbessert, wenn man die vor und nach 1987 Erkrankten miteinander vergleicht. Die relativen Überlebenszeiten nach 10 Jahren betragen 71,4 % (vor 1987) und 82,5 % danach. Die entsprechenden relativen 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten lauten 86,8 % vor 1987, 90,7 % für die zwischen 1988 und 1997 Diagnostizierten und 92,2 % nach 1998. Die Verbesserung der Prognose wird von den Autoren zum Teil auch auf die verbesserte Therapie, vor allem die Prostatektomie zurückgeführt (Tumorregister München 2001, 2006).

Die relativen Überlebenswahrscheinlichkeiten korrelieren mit der Ausbreitung des Prostatakarzinoms (vgl. Tab. 3). Die überwiegend therapierten Patienten mit einem Prostatakarzinom ohne Lymphknotenbefall (N0) zeigten im Münchener Tumorregister eine relative 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu altersgleichen Kollektiven von 100 %.

Tabelle 3 Überleben für Prostatakarzinom nach TNM-Kategorie (Tumorzentrum München 2006).

Jahre	TNM-Kategorie								TNM-Kategorie										
	T1 n=2593		T2 n=8149		T3 n=4798		T4 n=1155		N0 n=10643		N+ n=920		NX n=4148		Forts.	M1 n=1261		o.n.A. n=2563	
	beob.	relativ	beob.	relativ	beob.	relativ	beob.	relativ	beob.	relativ	beob.	relativ	beob.	relativ	Jahre	beob.	relativ	beob.	relativ
0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0	100,0	100,0	100,0	100,0
1	95,4	100,0	98,0	100,0	97,0	100,0	86,0	90,6	98,7	100,0	94,9	97,6	92,1	97,6	1	79,5	83,6	90,4	96,0
2	90,7	100,0	96,0	100,0	92,8	99,6	70,5	78,0	97,1	100,0	86,9	92,0	84,1	94,3	2	54,6	60,3	80,7	91,1
3	85,5	99,8	93,7	100,0	87,8	97,7	59,9	69,6	95,1	100,0	80,2	87,5	76,4	90,8	3	38,3	44,4	70,6	84,8
4	80,6	99,3	91,0	100,0	83,4	96,3	50,0	61,2	92,8	100,0	73,6	82,9	69,1	87,3	4	25,8	31,6	61,9	79,2
5	76,2	99,3	88,0	100,0	78,0	93,9	43,6	56,1	90,0	100,0	68,2	79,4	62,1	83,8	5	19,3	24,7	55,0	75,0
6	71,2	98,4	85,1	100,0	73,8	92,5	36,2	49,0	87,0	100,0	62,7	75,7	55,8	80,4	6	13,5	18,2	49,2	71,8
7	66,0	97,2	81,5	100,0	69,5	91,1	30,5	43,4	83,8	100,0	57,8	72,3	49,9	77,1	7	9,2	13,1	44,1	68,6
8	59,7	93,7	78,9	100,0	64,7	88,8	27,0	40,3	81,0	100,0	53,6	69,7	43,5	72,2	8	7,7	11,5	38,9	64,6
9	55,3	92,5	75,7	100,0	60,4	87,0	23,4	36,9	77,7	100,0	48,9	66,3	38,5	68,9	9	6,1	9,8	34,7	62,2
10	50,2	89,2	71,4	100,0	57,4	86,7	18,6	31,2	74,3	100,0	44,0	62,5	32,9	63,8	10	4,4	7,4	30,2	58,0

Retrospektive Auswertungen zum Spontanverlauf bei Patienten im Alter von 65 – 80 Jahren mit einem Prostatakarzinom im Stadium T1-T2 (neudiagnostiziert in den Jahren 1991 -1999) aus Daten des amerikanischen SEER-Registers zeigten eine Gesamtsterblichkeit nach 10 Jahren von 37 % für die Patientengruppe ohne aktive Therapie (Wong et al., 2006). In einer weiteren Auswertung dieses Registers von neu diagnostizierter Fällen aus den Jahren 1988 –

2002 zeigte sich bei Patienten mit T1c-T2b Prostatakarzinomen im Stadium II, die keiner aktiven Therapie zugeführt wurden, nach einer medianen Beobachtungszeit von 46 Monaten eine 10-Jahres-Mortalität bei Patienten im Alter < 60 Jahre von 3,7 % bzw. > 60 Jahre von 8,7 % (Tward et al., 2006). Eine gesicherte Aussage zum Spontanverlauf der Erkrankung ist allerdings anhand dieser Daten nicht möglich.

4.1.1 Krankheitsbild des Prostata-Karzinoms

Um eine Klassifikation des Prostatakarzinoms zu ermöglichen, werden folgende Parameter herangezogen, die auch prognostische Aussagen bezüglich des Krankheitsverlaufs ermöglichen.

4.1.2 Histologie

Ca. 95 % aller Prostatakarzinome sind Adenokarzinome. Die restlichen 5 % verteilen sich auf undifferenzierte Karzinome oder andere Karzinome wie das muzinöse Adenokarzinom, das adenoid-zystische Karzinom, das papillär-duktales Karzinom, die Karzinoide, das Transitionalzellkarzinom und das Plattenepithelkarzinom.

4.1.3 Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms

4.1.3.1 Klassifikation des Prostatakarzinoms nach der TNM-Klassifikation, 6. Aufl. UICC 2002

Um die Stadien der Ausbreitung des Prostatakarzinoms zu beschreiben, sind unterschiedliche Klassifikationssysteme entwickelt worden. Die TNM-Klassifikation beschreibt mit T (Tumor) die Ausdehnung des Primärtumors, mit N (Nodus) das Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen und mit M (Metastase) die Existenz von Fernmetastasen. Durch Hinzufügen von Zahlen wird die Ausdehnung des malignen Prozesses angegeben.

T-Stadium

- TX: Primärtumor nicht beurteilbar
- T0: Kein Anhalt für Primärtumor
- T1: Inzidentelles Prostatakarzinom (transurethrales Resektat, Adenomenukleation), weder tastbar noch mit bildgebenden Verfahren erkennbar
- T1a Inzidentelles Karzinom, in 5 % oder weniger des Resektionsmaterials
- T1b Inzidentelles Karzinom, in mehr als 5 % des Resektionsmaterials
- T1c Biopsisch gesicherter Tumor in einem oder beiden Prostatalappen, der weder palpatorisch noch in der Bildgebung auffällig geworden ist.
- T2 Organbegrenztetes Prostatakarzinom
- T2a Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
- T2b Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
- T2c Tumor befällt beide Lappen
- T3 Kapselüberschreitendes Prostatakarzinom
- T3a Extrakapsuläres Wachstum (ein- oder beidseitig)
- T3b Tumor infiltriert Samenblase(n)

- T4 Tumor ist fixiert oder infiltriert Nachbarstrukturen, die bei T3 nicht genannt sind, z. B. Blasenhals und (oder) externen Sphinkter und (oder) Rektum und (oder) Levatormuskel und (oder) ist an der Beckenwand fixiert.

N-Stadium

- NX Beurteilung der regionären Lymphknoten nicht möglich
 N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
 N1 Regionäre Lymphknotenmetastasen

M-Stadium

- MX Beurteilung von Fernmetastasen nicht möglich
 M0 Fernmetastasen nicht vorhanden
 M1 Fernmetastasen
 M1a Nicht-regionärer Lymphknotenbefall
 M1b Knochenmetastasen
 M1c Andere Lokalisation

4.1.3.2 Stadieneinteilung der Union internationale contre le cancer (UICC, 2002)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1-3	N1	M0
Stadium III	T4	jede N	M0
Stadium IB	jedes T	jedes N	M1

In den USA werden häufig das Staging-System des American Joint Committee on Cancer (AJCC) sowie die Klassifikation nach Whitmore-Jewett verwendet.

4.1.4 Bewertung des Differenzierungsgrades (Grading)

Unter Grading versteht man die Einteilung des Tumors auf Grund seines Malignitätsgrades, der vom Differenzierungsgrad der Tumorzelle abhängt. Das Grading erfolgt entweder anhand der WHO-Gradeinteilung oder der Bewertung des Pathologisch-Urologischen Arbeitskreises oder der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU). In der Regel findet der Gleason-Score Anwendung.

4.1.4.1 Grading des Prostatakarzinoms nach der WHO

Drüsige Differenzierung (A)

- G1 Einfache (kleine oder große) Drüsen, z. T. mit papillären Strukturen.
 G2 Verschmolzene Drüsen und kribiforme Muster.

G3-4 Nur wenig oder abortive Drüsenbildung (fehlt die Drüsenbildung völlig, liegt ein undifferenziertes Karzinom vor)

Kernanaplasie (Größe und Gestalt der Kerne, Chromatinverteilung, Nukleolen) (B)

G1 Gering

G2 Mäßig

G3-4 Stark

Gesamtbeurteilung:

Die Einordnung erfolgt in G1, G2 oder G3-4 nach dem ungünstigsten Grad bei A oder B, z. B. Tumor mit drüsiger Differenzierung G1 und Kernanaplasie G2 wird definitiv als G2 eingestuft.

4.1.4.2 Grading nach pathologisch-urologischem Arbeitskreis Prostatakarzinom (DGU)

A. Histologisches Grading

Tabelle 4 Grading nach pathologisch-urologischem Arbeitskreis Prostatakarzinom (DGU)

Histologische Differenzierung	Bewertungsziffern	Kernatypen
Hochdifferenziert – glandulär	0	Gering
Wenig differenziert – glandulär	1	Mäßig
Kribriform	2	Stark
Solide, trabekulär	3	Stark

Summe der Bewertungsziffern	Grading	Subgrading	Prognose
0		1A	Günstig
1	G1	1B	Günstig
2		2A	Günstig
3	G2	2B	Ungünstig
4		3A	Ungünstig
5	G3	3B	Ungünstig

B. Zytologisches Grading

Tabelle 5 Zytologisches Grading nach pathologisch-urologischem Arbeitskreis Prostatakarzinom (DGU)

Berücksichtigte Kriterien		Bewertungsnummer		
		Gering	Mäßig	Stark
1	Mittlere Kerngröße	1	2	3

2	Kerngrößenvariabilität	1	2	3
3	Mittlere Nukleolengröße	2	2	3
4	Nukleolenvariabilität	1	2	3
5	Zell- und Kerndissoziation	1	2	3
6	Kernordnung	1	2	3

Summe der Bewertungskriterien	Malignitätsgrad
6 - 10	G1
11 - 14	G2
15 - 18	G3

4.1.4.3 Grading bei Prostatakarzinom

Das am häufigsten zum Grading des Prostatakarzinoms verwendete System ist der sogenannte Gleason-Score (Gleason, 1992). Dabei wird ein Score zwischen 2 und 10 beschrieben. Der Gleason-Score setzt sich aus der Summe der beiden häufigsten mikroskopisch nachweisbaren Wachstumsmuster des Prostatakarzinoms zusammen. Die Tumorfoci müssen mindestens 5 % der Fläche des Stanzzyinders einnehmen, um berücksichtigt zu werden. Die Bestimmung ist nur an stanzbioptisch gewonnenem Material oder an einem Prostatektomiepräparat möglich, nicht aber zytologisch. Morphologische Kriterien führen zur Punktvergabe.

Punktvergabe

1 Punkt

Runde bis ovale gleich große Einzeldrüsen, dicht nebeneinander liegend, scharf gegen die Umgebung abgegrenzt.

2 Punkte

Etwas weniger uniforme Einzeldrüsen, getrennt durch geringe Mengen von Stroma, weniger scharf begrenzter Tumorrand.

3 Punkte

A. Unregelmäßig große und unregelmäßig gestaltete Drüsen mit gewöhnlich reichlicherem Stroma, gelegentlich auch dicht gelagert, unregelmäßige und unscharfe Tumorgrenze.

B. Papilläre oder kribriiforme Strukturen, z. T. in großen gangähnlichen Bildungen.

4 Punkte

- A. Große unregelmäßige Epithelformationen durch Drüsenverschmelzung („fused glands“) sowie verzweigte Drüsen mit unregelmäßiger Infiltration in die Umgebung.
- B. Adenokarzinom mit ausgeprägt klarem Zytoplasma ähnlich den klarzelligen Adenokarzinomen der Niere.

5 Punkte

- A. Scharf begrenzte runde Epithelhaufen mit meist solidem und kribriformem Bau, gewöhnlich mit zentraler Nekrose (komedo-karzinomähnlich).
- B. Unregelmäßig begrenzte Formationen eines undifferenzierten Karzinoms, das nur durch gerade noch erkennbare Drüsenbildung oder Vakuolen (siegelringähnlich) als Adenokarzinom zu identifizieren ist.

Die Beurteilung erfolgt durch eine Gesamtpunktzahl (sog. Gleason-Score).

Berechnung der Gesamtpunktzahl:

Einheitlich strukturierte Tumoren: Vergebene Punkte nach obiger Tabelle multipliziert mit der Zahl 2 = Punkte.

Unterschiedlich strukturierte Tumoren: Es werden Punkte für den überwiegenden Anteil (sog. primäres Grading) und Punkte für den Anteil, der die zweitgrößte Komponente bildet (sog. sekundäres Grading) vergeben. Wenn bei Stanzbiopsien mehr als 2 unterschiedliche histologische Formationen vorhanden sind, wird für das sekundäre Grading der Anteil mit dem ungünstigsten Punktwert benutzt.

Folgende Übereinstimmungen zwischen den Grading-Systemen von Gleason, der WHO-Einteilung und des pathologisch-urologischen Arbeitskreises "Prostatakarzinom" lassen sich darstellen, s. Tabelle 6 (Helpap et al., 1985).

Tabelle 6 Zusammenhang zwischen Gleason-Score und Grading durch pathologisch-urologischen Arbeitskreis mit der WHO-Klassifikation des Differenzierungsgrades und Prognose

Gleason-Score	Pathol.-Urol. AK	WHO	Prognose
2	G 1a	Grad 1	Günstig
3,4	G 1b		Günstig
5,6	G 2a	Grad 2	Günstig
7	G 2b	Grad 3	intermediär/ungünstig
8,9	G 3a		Ungünstig
10	G 3b		Ungünstig

4.1.4.4 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Das prostataspezifische Antigen (im folgenden PSA) ist eine Glykoprotein-Serin-Protease. PSA wird nahezu ausschließlich von den Epithelzellen der Prostata gebildet. Somit ist das PSA organ-, nicht aber karzinomspezifisch. Die physiologische Bedeutung des PSA liegt in der Verflüssigung des Seminalplasmas und damit einer Motilitätssteigerung der darin befindlichen Spermien.

PSA wird nicht nur von der erkrankten Prostata gebildet. Auch die unveränderte Prostata bildet in geringen Mengen PSA. Gesichert ist, dass Prostatabiopsien und entzündliche Veränderungen wie z. B. Prostatitiden den PSA-Serumwert erhöhen. Auch benigne Prostataveränderungen (benigne Prostatahyperplasie) führen zu Erhöhung des PSA im Serum.

Eine Erstbeschreibung des PSA erfolgte durch (Hara et al., 1971). Die erste Isolation gelang jedoch erst (Wang et al., 1979). Seit der Einführung des ersten PSA -Screening-Tests im Jahre 1986 hat sich mittlerweile die Bestimmung des Serum-PSA-Werts als wichtigste Untersuchungsmethode neben der digital-rektalen Untersuchung etabliert. Seit der Einführung des PSA als Tumormarker erhöhte sich die Zahl der neu entdeckten lokalisierten Karzinome und sank die Zahl der Patienten mit regionalen Lymphknotenmetastasen bei Diagnostikstellung (vgl. unter 4.1: klinisch-epidemiologische Daten des Tumorzentrums München).

Für die PSA-Bestimmung im Serum sind verschiedene kommerzielle Testkits verfügbar; eine international einheitliche Standardisierung existiert nicht. Für die Annahme eines Normalbereichs werden altersbezogene Schwellenwerte angegeben: für die Altersstufe 40 – 49 Jahre: PSA < 2,5 ng/ml, 50 – 59 Jahre < 3,5 ng/ml, 60 – 69 Jahre < 4,0 ng/ml und 70 – 79 Jahre < 6,0 ng/ml. Inzwischen wurden Modifikationen der PSA-Bewertung in die klinische Diagnostik eingeführt, wie die PSA-Dichte, die PSA-Dichte in der Transitionalzellzone, die altersspezifischen Referenzwerte, die PSA-Anstiegs- und -verdopplungszeit und molekulare Formen des PSA. Dabei sind der Quotient aus freiem und Gesamt-PSA < 20 % und eine PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von 0,75 ng/ml/Jahr als aussagefähige Parameter in der klinischen Praxis inzwischen akzeptiert.

Bis heute gibt es keinen allgemein akzeptierten unteren PSA Cut-off Wert, der gesichert das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms ausschließt. Das Risiko des Vorliegens eines Karzinoms steigt mit der Höhe des PSA-Werts im Serum. In einer nur durch PSA-Messungen gescreenten Population zeigte sich ein kumulatives 7-Jahresrisiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms von 34 % bei PSA-Werten zwischen 3 - 6 ng/ml, von 44 % bei PSA-

Werten zwischen 6 – 10 ng/ml und von 71 % bei PSA-Werten > 10 ng/ml (Aus et al., 2004). (Thompson et al., 2004) fanden im Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT), an der fast 19 000 Männer ab dem Alter von 55 Jahren teilnahmen, eine Karzinominzidenz bei 2950 Männern im Plazeboarm und PSA-Werten < 4,0 ng/ml von 26,9 %. Das Studiendesign sah eine Prostatabiopsie vor, wenn die jährlich vorgenommene digital-rektale Untersuchung (DRU) einen verdächtigen Befund ergab oder der PSA-Wert über 4,0 ng/ml stieg. Zum Abschluss der Studie wurden alle Teilnehmer biopsiert (Higgins et al., 2004).

Die Indikation zur Prostatabiopsie wird heute anhand der Ergebnisse des PSA-Tests, des PSA-Verlaufes und der DRU gestellt.

4.2 Prognosefaktoren

Im Hinblick auf die Prognose hat das histologische Grading des Prostatakarzinoms und der hierfür herangezogene Gleason Score maßgebliche Bedeutung. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass nach Validierungsstudien anhand von Gewebeproben nach Prostatektomie der über eine herkömmliche Sextantenbiopsie gewonnene Gleason Score den Malignitätsgrad der tatsächlichen Tumorausbreitung unterschätzt. Eine höhere Verlässlichkeit in Bezug auf das tatsächlich vorliegende Tumorstadium und den ermittelten Gleason-Score kann eine erweiterte Sextantenbiopsie mit > 10 Probenentnahmen gewährleisten.

Auf der Basis gepoolter Daten von 828 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom aus 6 nicht-randomisierten Studien, die einer Strategie des abwartenden Beobachtens (verzögert einsetzende Hormontherapie, ohne Strahlentherapie oder Prostatektomie) in den Jahren 1988 – 1992 zugeführt worden waren, lassen sich Zusammenhänge zwischen dem Grading des Karzinoms und dem krankheitsfreien- bzw. metastasenfrem Überleben der Patienten ableiten, s. Tabelle 7 (Chodak et al., 1994).

Tabelle 7 Krankheitsfreies und metastasenfrees Überleben nach abwartender Beobachtung bei lokal begrenztem Prostatakarzinom in Abhängigkeit vom Grading

	Prozent von Patienten (95 % Konfidenzintervall)	
	5 Jahre	10 Jahre
Disease-specific survival		
Grade 1	98 (96 - 99)	87 (81 - 91)
Grade 2	97 (93 - 98)	87 (80 - 92)
Grade 3	67 (51 - 79)	34 (19 - 50)
Metastasis-free survival		
Grade 1	93 (90 - 95)	81 (75 - 86)
Grade 2	84 (79 - 89)	58 (49 - 66)
Grade 3	51 (36 - 64)	26 (13 - 41)

Deutlich wurde, dass mittel- bis langfristig günstige Krankheitsverläufe nur bei Patienten mit hohem (G1) oder intermediären (G2), allerdings nicht allerdings bei schlechtem (G3) Differenzierungsgrad der Histologie des Karzinoms zu beobachten waren. Als relevante prognostische Faktoren im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben der Patienten konnten neben

dem Vorhandensein der G3-Histologie (Risikofaktor 10,04) u. a. ein Alter unter 60 Jahre (Risikofaktor 0,32) ermittelt werden.

Aus den Untersuchungen von (Albertsen et al., 1998) mit Reevaluation von Prostatabiopsien und klinischen Verläufen bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom im Alter von 55 – 74 Jahren und konservativer Therapie ließen sich die Risiken der 15-Jahres-Mortalität in Korrelation zum Gleason-Score näher abschätzen, s. Tabelle 8.

Tabelle 8 Mortalitätsrisiko nach 15 Jahren bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom im Alter von 55 - 74 Jahren in Abhängigkeit vom Gleason Score

Gleason score	Risiko des Krebstodes	Krebs-spezifische Mortalität
2 - 4	4 - 7 %	8 %
5	6 - 11 %	14 %
6	18 - 30 %	44 %
7	42 - 70 %	76 %
8 - 10	60 - 87 %	93 %

Neben dem Tumorstadium und dem Grading bzw. dem Gleason Score ist der PSA-Wert der wichtigste Prognosefaktor. Mit steigendem Gleason Score und PSA Wert erhöht sich das Risiko für ein extrakapsuläres Wachstum, einen Samenblasenbefall oder den Befall pelviner Lymphknoten.

Bildgebende Verfahren (transrektaler Ultraschall, Computer- bzw. Magnetresonanztomographie) sind hier hinsichtlich der Prognoseabschätzung unterlegen. Ein extrakapsuläres Wachstum oder ein Lymphknotenbefall kann mit diesen Verfahren nicht sicher ausgeschlossen werden. Nicht selten führt daher das klinische Tumorstadium zu einer Stadienunterschätzung.

Um die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer organbegrenzten Erkrankung, des Kapseldurchbruchs, des Samenblasen- oder Lymphknotenbefalls vorherzusagen, werden als Normogramme die sog. Partin-Tabellen benutzt (Partin et al., 1997):

Sie setzen die drei Parameter PSA-Wert, Gleason Summe und T-Wert in Beziehung. So liegt z. B. die Wahrscheinlichkeit für eine organbegrenzte Prostatakarzinomerkrankung bei PSA-Werten < 2,5 ng/ml bzw. bei PSA 6,1 – 10 ng/ml: bei T1c: Gleason 2 – 4 bei 95 % bzw. 87 %, Gleason 5 – 6 bei 90 % bzw. 75 %, bei T2c: Gleason 2 – 4 bei 86 % bzw. 67 % und Gleason 5 – 6 bei 73 % bzw. 46 %.

Die Tumore können auf der Grundlage der Prognosefaktoren in Prognosegruppen eingeteilt werden, nach (D'Amico et al., 1998), in:

- Günstige Prognosegruppe: PSA < 10 ng/ml; Gleason-Summe ≤ 6; klinisches Stadium ≤ T2a.
- Intermediäre Prognosegruppe: PSA ≥ 10 ng/ml < 20 ng/ml; Gleason-Summe = 7; T2b.
- Ungünstige Prognosegruppe: PSA > 20 ng/ml; Gleason-Summe ≥ 8; > T2b

Diese Einteilung in Prognosegruppen soll insgesamt eine bessere Vergleichbarkeit der behandelten Patienten ermöglichen, aber auch die Entscheidungsfindung für die optimale Therapieplanung erleichtern.

4.3 Früherkennung, Symptomatik und Diagnostik

4.3.1 Früherkennung des Prostatakarzinoms

Der Stellenwert des PSA-Screenings als Früherkennungsmaßnahme wird in vielen Fachgruppen diskutiert, ist allerdings evidenzbasiert nicht gesichert. Die Frage, in welchem Ausmaß ein PSA-Screening Einfluss auf die prostataspezifische Mortalität haben kann, wird derzeit in Studien untersucht.

Die Deutsche Gesellschaft für Urologie empfiehlt als Früherkennung beim symptomfreien Patienten im Alter ab 50 Jahren jährlich (bzw. mit 45 bei Männern mit familiärem Risiko zweimal jährlich) eine DRU, die Erhebung der Familienanamnese sowie die PSA-Bestimmung und fakultativ den transrektalen Ultraschall (TRUS) (Miller et al., 1999).

4.3.2 Symptomatik des Prostatakarzinoms

Die Symptomatik des Prostatakarzinoms variiert in Abhängigkeit von der Ausdehnung des Tumors. Im Frühstadium verursacht das Prostatakarzinom in der Regel keine Beschwerden. Daher sind die Patienten, deren Frühkarzinom nur auf Grund erweiterter Untersuchungen bei auffälligem Tastbefund oder auffälligen PSA-Screening-Werten entdeckt worden ist, zumeist asymptomatisch. Bei lokal fortgeschrittenem Wachstum können Blasenentleerungsstörungen auftreten. Im weiteren Verlauf zeigen sich häufig Impotenz, (Mikro- und/oder Makro-) Hämaturie oder Hämospemie. Bei Metastasierung treten außerdem häufig Knochen- oder Beckenschmerzen auf.

4.3.3 Diagnostik des Prostatakarzinoms

Zur Feststellung des lokalen Tumorstadiums T (Primärtumor) sind eine DRU und eine systematische Biopsie notwendig. Der TRUS, die abdominelle Sonographie und evtl. ein Ausscheidungsurogramm können fallweise das lokale Tumorstaging unterstützen. Zum Ausschluss einer Metastasierung (M) eignen sich eine Röntgenuntersuchung des Thorax, eine Knochenszintigraphie und ein CT oder MRT des Abdomens und des kleinen Beckens. Dabei liefern letztgenannte Untersuchungen Informationen über den Lymphknotenstatus (N). Bei Patienten mit einem histologisch gesichertem Prostatakarzinom ist bei einem PSA-Wert > 10 ng/ml ein Knochenszintigramm bzw. bei PSA-Werten > 20 ng/ml ein CT oder MRT des kleinen Beckens angezeigt (Miller et al., 1999).

4.4 Therapieoptionen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Die Behandlung des Prostatakarzinoms erfolgt in Abhängigkeit vom anzunehmenden klinischen Stadium. Entscheidend hierbei ist, ob ein lokal begrenzter, lokal fortgeschrittener, metastasierender oder/und ob ein hormonresistenter Tumor vorliegt.

Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines bereits lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Prostatakarzinoms korreliert mit dem PSA-Wert bei Diagnosestellung, der Anzahl positiver Stanzbiopsien und dem Gleason-Score. Sie wird zur präoperativen Risikoabschätzung anhand etablierter Nomogramme (z. B. Partin Tabellen, vgl. Kapitel 4.2) ermittelt. Derartige Nomogramme dienen dazu, die optimale Therapieentscheidung für den individuellen Patienten treffen zu können.

Hinsichtlich der Therapieverfahren können kurative und nicht-kurative unterschieden werden. Unterschieden wird hierbei, ob es sich um ein lokalisiertes, ein lokal fortgeschrittenes oder ein metastasiertes Prostatakarzinom handelt. Ein kurativer Therapieansatz erscheint nur für das lokalisierte Prostatakarzinom Erfolg versprechend.

Das Prostatakarzinom gilt bis zum Tumorstadium T2cN0M0 als lokal begrenzt. Als Behandlungsverfahren sind die radikale Prostatovesikulektomie und die externe, perkutane Strahlentherapie etabliert. In besonderen Konstellationen kann die „Watchful Waiting“ Therapie vertretbar sein.

4.4.1 Abwartende Therapie

Dank moderner diagnostischer Verfahren ist es heute möglich, Prostatakarzinome lange vor ihrer klinischen Manifestation sicher zu diagnostizieren. Beim Prostatakarzinom handelt es sich meist um einen langsam wachsenden Tumor des meist älteren Mannes, wobei sich die fortgeschrittene, metastasierte Erkrankung meist erst Jahre nach der Diagnosestellung manifestiert. Diese Feststellung und die Tatsache, dass bei autopsischen Untersuchungen eine große Zahl latenter Karzinome nachgewiesen wurde, die zu Lebzeiten der Untersuchten inapparent waren, begründet die mögliche Empfehlung zu einer abwartenden Strategie mit regelmäßiger Kontrolle der PSA-Werte bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom (T1a–T2b Nx-N0 M0) mit günstiger und/oder intermediärer Differenzierung und einer Lebenserwartung von < 10 Jahren (bei T1a und jüngerem Patientenalter mit Lebenserwartung > 10 Jahre wird eine diagnostische Evaluation der verbliebenen Prostata empfohlen) (Heidenreich et al., 2007). Bei dieser so genannten „Watchful Waiting“ Strategie handelt es sich meist um eine verzögerte Hormontherapie (ggf. mit lokaler Therapie), die bei Manifestation erster krankheitsbezogener Symptome begonnen wird. Fast alle Patienten mit geringer Lebenserwartung und nur langsam fortschreitendem Prostatakarzinom versterben dabei nicht an dem Tumor, sondern leben und sterben mit dem Karzinom.

4.4.2 Radikale Prostatovesikulektomie

Die radikale Prostatovesikulektomie verfolgt einen kurativen Therapieansatz. Sie ist das einzige lokal wirksame Verfahren, welches potenziell die Mortalität des Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom zu senken vermag. Dieses Operationsverfahren ist die einzige Therapieform die die tumortragende Prostata vollständig entfernt. Die erste partielle Prostatektomie wurde 1867 von dem Chirurgen Billroth durchgeführt. 1889 nahm Czerny die erste totale Prostatektomie vor. Seitdem hat das Operationsverfahren viele Modifikationen erfahren. Der heute am häufigsten gewählte retropubische Zugang wurde erstmals im Jahre 1947 von Millin vorgenommen.

Die radikale Prostatektomie beinhaltet die vollständige Entfernung der Prostata und der anhängenden Samenblasen (Prostatovesikulektomie) sowie eine Durchtrennung der Samenleiter. Bei dem in Deutschland in ca. 60 % der Fälle vorgenommenen retropubischen Zugang wird häufig gleichzeitig eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Unter Verwendung des perinealen Zuganges kann, ggf. zweizeitig, ein laparoskopischer Zusatzeingriff zur pelvinen Lymphadenektomie durchgeführt werden. Als innovative Technik kann die laparoskopische radikale Prostatektomie eingesetzt werden.

Die Inzidenzen von Komplikationen des radikal chirurgischen Vorgehens liegen bei (Heidenreich et al., 2007):

- Perioperativer Tod: 0,0 - 2,1 %
- Schwerwiegende Blutung: 1,0 - 11,5 %
- Rektale Verletzung: 0,0 - 5,4 %
- Tiefe Venenthrombose: 0,0 - 8,3 %
- Lungenembolie: 0,8 - 7,7 %
- Lymphozele: 1,0 - 3,0 %
- Urinleck, Fisteln: 0,3 - 15,4 %
- Leichte Stressharninkontinenz: 4,0 - 50,0 %
- Schwere Stressharninkontinenz: 0,0 - 15,4 %
- Impotenz: 29,0 - 100 %
- Blasenhalsostruktion: 0,5 - 14,6 %
- Harnleiterobstruktion: 0,0 - 0,7 %
- Harnröhrenstriktur: 2,0 - 9,0 %

4.4.3 Perkutane Strahlentherapie (EBRT, 3DCRT, IMRT)

Die konventionelle perkutane Strahlentherapie wurde in 26 retrospektiven Untersuchungen auf ihre Wirksamkeit beim lokal begrenzten Prostatakarzinom untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass die konventionelle EBRT unter kurativer Therapiezielsetzung als wirksame Behandlungsmethode angesehen werden kann (Nilsson et al., 2004).

Bei der konventionellen EBRT werden den Patienten im Regelfall Gesamtdosen von 70 bis 72 Gy in Fraktionen von 1,8 bis 2,0 Gy pro Tag an fünf Tagen pro Woche appliziert. Bei Patienten mit guten Prognosefaktoren bzw. niedriger Risikogruppierung des Prostatakarzinoms wird eine Dosissteigerung über 70 Gy nicht empfohlen.

In der Leitlinie der European Association of Urology 2007 wird für die Behandlung von Patienten mit einem Prostatakarzinom im Stadium T1a-T2a N0M0, Gleason ≤ 6 und PSA ≤ 10 (niedriges Risiko) eine Strahlendosis von ≥ 72 Gy empfohlen (Heidenreich et al., 2007).

Konformale externe Strahlentherapie (dreidimensionale konformale, 3DCRT). Bei der konformalen Technik erfolgt die Bestrahlung über mehrere isozentrische Stehfelder. In zwei randomisierten Studien wurde untersucht, ob die 3DCRT gegenüber der EBRT bei gleicher Strahlendosis Vorteile bei der Verträglichkeit aufweist. Dearnaley et al. verglichen bei jeweils etwa 100 Patienten der Tumorstadien T1 – T4 (ca. 45 % mit T1 oder T2) eine 3DCRT mit einer EBRT (Strahlendosis jeweils 64 Gy). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,6 Jahren zeigten sich bei vergleichbaren Wirksamkeitsparametern Vorteile zugunsten der 3DCRT bei rektalen, nicht aber bei Blasen Nebenwirkungen (Dearnaley et al., 1999).

Die IMRT ist eine Weiterentwicklung der konformalen Radiotherapie, wobei von ihr eine bessere Erfassung des Zielvolumens und eine Schonung des Normalgewebes erwartet werden. Retrospektive Studien und Fallserien, in denen die IMRT meist der 3DCRT gegenübergestellt wurde, legen eine teils bessere Verträglichkeit mit insbesondere weniger rektalen Spät-Nebenwirkungen nahe. Genauere Aussagen – auch zur Langzeitprognose/-verträglichkeit – sind mangels fehlender Daten noch nicht möglich. Der therapeutische Nutzen einer EBRT

oder 3DCRT ist bislang nicht vergleichend mit einem anderen Therapieverfahren wie „Watchful Waiting“ untersucht worden. Zusammenfassend machen die Studien zur EBRT und 3DCRT jedoch deutlich, dass die 3DCRT gegenüber der EBRT signifikante Vorteile in der Verträglichkeit, beispielsweise bei späten rektalen Nebenwirkungen, aufweist. Darüber hinaus ergaben sich Hinweise, dass höhere 3DCRT-Strahlendosen eine etwas bessere Wirksamkeit entfalten, insbesondere bei Vorliegen ungünstigerer Risikokriterien und Prognosefaktoren, wie z. B. PSA > 10 ng/ml.

4.4.4 Interstitielle Strahlentherapie (Brachytherapie)

4.4.4.1 Geschichte

Die erste medizinische Dokumentation über den Einsatz der Brachytherapie an der Prostata stammt aus dem Jahr 1911 von Pasteau.

Die erste Vorstellung dieser innovativen Therapieform vor der wissenschaftlichen Fachwelt fand im Jahr 1913 anlässlich des International Medical Congress in London statt. Pasteau und Degrais präsentierten dort eine Technik, bei der Sie über einen Silbertubus, der in die Harnröhre eingebracht wurde, eine Radiumquelle, die an einem Draht befestigt war, an die Prostata heranführten. Diese verblieb dort eine definierte Zeitspanne zur Bestrahlung. Nahezu zeitgleich stellte Paschkis die erste zystoskopisch kontrollierte Radium-Applikation vor. Hugh Hampton Young entwickelte in den nachfolgenden Jahren zahlreiche zystoskopische Prototypen zur Applikation von Radiumquellen sowohl für Prostata- als auch Harnblasentumore. Von ihm stammen auch die ersten veröffentlichten Bestrahlungspläne.

Die erste interstitielle Applikation von Radium wurde durch Benjamin Barringer im Memorial Hospital in New York im Jahr 1915 vorgenommen. Die Technik bestand darin, temporär Nadeln von ca. 15 cm Länge, die an der Spitze mit 50 - 100 mCi Radon beladen waren, unter digital rektaler Kontrolle für 4 - 6 Stunden in die Prostata einzubringen und diese dann wieder zu entfernen. Diese Applikationen wurde je nach klinischem Verlauf in Intervallen von mehreren Monaten wiederholt. Die reduzierte Halbwertszeit der Tochternuklide des Radiums, wie die des Radons, erlaubten nachfolgend die ersten permanenten interstitiellen Formen der Brachytherapie. Nachdem Radon anfänglich in kleinen Glasröhrchen befindlich appliziert wurde, entwickelte man wenig später goldummantelte Seeds, die nur die gewünschte γ -Strahlung passieren ließen. Sehr bald zeigte sich aber, dass die perineale Applikation ungenau war, so dass schon Barringer einen suprapubischen Zugang mit einem perinealen Zugang kombinierte, ohne aber damit einen technischen Durchbruch zu erzielen. Eine Renaissance erfuhr die interstitielle Brachytherapie in den 50er Jahren durch die Einführung kolloidalen Golds (^{198}Au) durch (Flocks et al., 1952).

Aber auch unter Verwendung von kolloidalem Gold erwies sich die Ungenauigkeit der Implantation der Seeds als limitierender Faktor für die Weiterverbreitung der Methode. Die offene Implantationstechnik mit Jod-125 Seeds unter gleichzeitiger Durchführung einer bilateralen pelvinen Lymphadenektomie wurde zu Beginn der 70-er Jahre durch Willet F. Whitmore und seine Kollegen am Memorial Sloan-Kettering Center verfeinert.

Durch die Einführung des transrektalen Ultraschalls der Prostata durch Watanabe im Jahr 1974 und nach Durchführung der ersten transperinealen ultraschallgesteuerten Prostatastanzbiopsien an der Universität in Kopenhagen durch Holm und Gamelgaard, gelang es dieser dänische Medizinergruppe in den frühen 80-er Jahren die ersten sonographisch kontrollierten Jod-125 Seedimplantationen durchzuführen. Der technische Grundstein für die moderne ultraschallgesteuerte, interstitielle Brachytherapie war gelegt.

Technische Durchführung der interstitiellen Brachytherapie mit Seedimplantation

Die Ausstattung, die für eine technisch suffizient durchgeführte interstitielle permanente Brachytherapie verlangt wird, umfasst (Ash et al., 2000):

1. einen transrektalen Ultraschall (TRUS) mit einem Template und einer Steppereinheit
2. eine Seedplanungssoftware
3. eine Einrichtung, welche für den Umgang mit radioaktivem Material gemäß den Strahlenschutzbestimmungen zugelassen ist
4. eine ausreichende Anzahl von radioaktiven Teilchen (Seeds) entweder aus Jod-125 oder Paladium-103

Das klinische interdisziplinäre Team, welches die Implantation durchführt, setzt sich zusammen aus:

1. Urologe
2. Radioonkologe
3. Strahlenphysiker
4. Anästhesisten

Die technische Durchführung einer modernen interstitiellen Brachytherapie erfolgt wie folgt:

1. Präoperativ wird ambulant mittels transrektalem Ultraschall mit biplanarer Rektalsonde das Prostatavolumen ermittelt. Anhand dieser erhobenen Daten wird die Anzahl der zu applizierenden Seeds anhand von Normogrammen berechnet. Bei den Seeds handelt es sich um titanummantelte, etwa reiskorngroße radioaktive Strahlungskörper. In einigen Zentren wird die Planung der Implantation noch an Computertomographien durchgeführt, die präoperativ angefertigt werden (pre-planning).
2. Der Patient wird am Vorabend des Eingriffs mit einer oralen Einzelgabe eines Antibiotikums (meist 500 mg eines Chinolons) und der Applikation eines Miniklistiers vorbereitet. Der Patient erhält am Eingriffstag eine Regional- oder Generalanaesthesie. Die Lagerung erfolgt in überstreckter Steinschnittlage auf Fußstützen.
3. Die Einlage eines Harnblasenkatheters erfolgt zur Darstellung der Urethra.
4. Eine biplanare Ultraschallsonde wird rektal platziert und justiert. In transversaler Schnittführung werden Ultraschallbilder der Prostata in 5 mm Schritten von basal nach apikal aufgenommen und die Prostata, das Rektum und die Urethra konturiert und gespeichert. Die erhobenen Parameter werden in das Planungsmodul am Laptop eingegeben und der Strahlenphysiker kalkuliert die Anzahl der Nadeln und Seeds.
5. Die Implantation der Seeds erfolgt unter Kontrolle des Ultraschalls oder durch Röntgenkontrolle. Moderne Planungsverfahren lassen eine dynamische Anpassung der Dosis auch noch im Rahmen der Implantation zu.
6. Zwei bis drei Stunden nach dem Eingriff kann der intraoperativ platzierte Katheter entfernt werden. Nach gesehener Spontanmiktion kann der Patient entlassen werden. Es erfolgt eine Aufklärung zum Verhalten nach interstitieller Brachytherapie.
7. Vier bis sechs Wochen nach der Implantation erfolgt eine Bestimmung der Postimplantationsdosimetrie meist mittels einer CT Untersuchung. Dabei wird die gesamte Strahlenaktivität, die Verschreibungsdosis, die D90 (applizierte Dosis auf 90 % der Prostata), das V100 (Volumen der Prostata, dass 100 % der Verschreibungsdosis er-

hält) und die V150 (Volumen der Prostata, dass 150 % der Verschreibungsdosis erhält) kalkuliert.

4.4.4.2 In europäischen Leitlinien empfohlene Indikationen zur Brachytherapie

Die alleinige permanente Implantation von Radioisotopen kann auf Grund der physikalischen Eigenschaften der eingesetzten Strahler nur bei lokal begrenzten Prostatakarzinomen potenziell kurativ eingesetzt werden. Aus diesem Grund wurden von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe zur Brachytherapie beim Prostatakarzinom, bestehend aus Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU), der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), des Berufsverbandes der Deutschen Strahlentherapeuten (BVDSt) und des Berufsverbandes der Deutschen Urologen e.V. (BDU), Empfehlungen zur alleinigen, permanenten, interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom erarbeitet. Die Indikation zum alleinigen Einsatz der Seed-Therapie wird definiert für Patienten mit:

- einem klinischen Stadium \leq T2a,
- Gleason-Summe < 7 in der Histologie der Prostatabiopsie in nur einer von mindestens sechs Stanzten
- PSA-Wert bei Diagnosestellung < 10 ng/ml
- Volumen der Prostata < 50 ml
- Schambeinwinkel weit genug für eine perineale Implantation.

In der Leitlinie der European Organisation for Therapeutic Radiology and Treatment of Cancer (ESTRO), European Association of Urology (EAU), Urological Brachytherapy Group und der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) wird die interstitielle Brachytherapie als Monotherapie empfohlen für Patienten, die alle nachfolgenden Kriterien erfüllen (Ash et al., 2000):

- hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines lokal organbegrenzten Prostatakarzinoms: T1c – T2a und Gleason-Summe ≤ 6 und PSA-Ausgangswert < 10 ng/ml.
- geringe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten signifikanter Nebenwirkungen: IPSS < 8 und Prostata-Volumen < 40 ml und maximaler Harnfluss > 15 ml/s.

Die Leitlinie der European Association of Urology (EAU) (Heidenreich et al., 2007) fordert für die Durchführung der interstitiellen Brachytherapie mit transperinealer permanenter Seedimplantation als Behandlungsoption folgende Patientenkriterien (Wirth et al., 2002):

- klinisches Stadium cT1b-T2a,
- Gleason-Score ≤ 6 (oder 3 + 4),
- PSA-Wert ≤ 10 ng/ml,
- Prostatavolumen < 50 ml,
- gute IPSS-Werten und
- keine vorangegangene TUR-P.

Kontraindikationen für die Brachytherapie:

In den Empfehlungen der europäischen Gesellschaften für Strahlentherapie (ESTRO), Urologie (EAU) zusammen mit der EORTC (Ash et al., 2000) werden folgende Kontraindikationen für die permanente Seed Implantation gesehen:

- Eine Lebenserwartung des Patienten < 5 Jahren.

- Der Nachweis von Metastasen.
- Eine kürzlich durchgeführte TUR-P mit persistierendem großem zentralem Defekt.
- Patienten mit Störungen der Gerinnung.
- Eine Größe der Prostata > 50 ccm wegen möglicher Interferenz mit dem Schambeinwinkel.

Technische Daten (Salembier et al., 2007)

Die intraoperativen technischen Daten einer interstitiellen Brachytherapie werden empfohlen mit:

- Einer Verschreibungsdosis von 145 Gy für die I-125 und 115-125 Gy für die Pd-103 Monotherapie.
- Einer Verschreibungsdosis von 95-100 Gy für I-125 und 90-100 Gy für Pd-103 in der Kombination mit 50 Gy EBRT*.
- Die V100 (Volumen, das die Verschreibungsdosis erhält) sollte > 95 % sein.
- Die D90 (Dosis, die 90 % des Zielvolumens abdeckt) sollte deshalb > 100 % der Verschreibungsdosis sein.
- Die Fläche des Rektums, die mit 145 Gy bestrahlt wird sollte unter 2 ccm sein. Mehr als 200 Gy sollten nur auf eine Fläche von < 0,1 ccm des Rektums appliziert werden.
- Die prostatistische Urethra sollte in nicht mehr als 10 % der Fläche mit 150 % der Verschreibungsdosis bestrahlt werden. Nicht mehr als 30 % der urethralen Fläche sollten mit 130 % der Verschreibungsdosis bestrahlt werden.

(* Der Bewertungsauftrag des G-BA zur Interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom beschränkt sich auf die Anwendung der Methode als Monotherapie und bezieht die Kombination mit externer Radiatio nicht mit ein).

5 Sektorübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der Interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom

Das IQWiG wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss mit Datum vom 21.12.2004 mit der Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit beauftragt. Anhand des am 22.11.2005 vorgelegten Berichtsplanes (s. Kapitel 8.5) wurde bis zum 17.01.2007 der Abschlussbericht zur Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom gemäß dem Methodenpapier (Version 1.0) des IQWiG erstellt (s. Kapitel 8.6).

Die TG hat den Bericht des IQWiG am 31.01.2007 als auftragsgemäß abgenommen und anschließend kommentiert. Das Nähere zur Bearbeitung durch die TG findet sich im Anhang als formale Abnahme (s. Kapitel 8.7).

5.1 Inhaltliche Kommentierung der Nutzenbewertung des IQWiG-Abschlussberichtes

Ziel der Untersuchungen des IQWiG war die vergleichende Nutzenbewertung der permanenten interstitiellen Low-Dose-Rate- (LDR) Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit dem operativen Standardverfahren, der perkutanen Strahlentherapie und dem Verfahren des kontrollierten Zuwartens hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. Im Rahmen eines differenzierten Literaturauswahlprozesses wurden elf Studien mit insgesamt 10.900 Patienten vom IQWiG identifiziert, die die Datenbasis zur Nutzenbewertung bilden. Nur RCT's und vergleichende Kohortenstudien, die die vom IQWiG vorgegebenen Mindestanforderungen erfüllten (u. a. PSA-bNED-Nachbeobachtungszeit mindestens drei Jahre in mindestens einer Behandlungsgruppe, adäquate Kontrolle wesentlicher Störgrößen [u. a. Alter, Komorbidität, iPSA, Tumorstadium, Gleason-Score, Prostatagröße, Lebensqualität vor Beginn der Behandlung], mindestens 50 Prozent zeitlich-parallele Überlappung der Beobachtungszeiträume der vergleichenden Interventionsgruppen, bei Mischkollektiven mindestens 80 Prozent mit lokalisiertem Prostatakarzinom, Teilnehmer-Response-Rate \geq 70 Prozent in Studien zur Untersuchung von Zielgrößen ohne Überlebenszeitanalysen, wie z. B. Lebensqualität, unerwünschte Wirkungen), wurden für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Alle elf vom IQWiG berücksichtigten Studien sind nicht randomisiert: vier sind prospektive und sieben retrospektive Kohortenstudien (Evidenzstufe IIb-III). Hinsichtlich der Studienqualität kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass alle elf Studien bedeutsame Qualitätsmängel aufweisen. Hierzu zählen eine ungenügende Kontrolle von Störgrößen, eine mangelhafte Beschreibung fehlender Daten sowie zwischen den einzelnen Studien heterogene Brachytherapietechniken und unterschiedliche Zusatztherapien, insbesondere antihormonelle neoadjuvante und/oder adjuvante Begleittherapien.

5.1.1 Ergebnisse zum Therapieziel „Gesamtüberleben“

Datenextraktion des IQWiG (IQWiG-Abschlussbericht, Seite 78):

„Keine der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien untersuchte explizit das Gesamtüberleben bzw. die krankheitsspezifische Mortalität der Patienten.“

Fazit IQWiG (IQWiG-Abschlussbericht, Seite 96):

„Letztlich lassen sich somit aus den Daten keine Rückschlüsse auf einen Vor- oder Nachteil der Therapieoptionen im Hinblick auf das Gesamtüberleben bzw. die krankheitsspezifische Mortalität ziehen. Genauso wenig kann aber auch eine diesbezügliche Gleichwertigkeit abgeleitet werden.“

Kommentar der TG:

Im Bezug auf die vom IQWiG ausgewerteten Daten sieht die TG für die Bewertungen des IQWiG keinen Ergänzungsbedarf.

Es bleibt festzuhalten, dass in den vom IQWiG ausgewerteten vergleichenden Studien nur kurze Verläufe und/oder Surrogatendpunkte untersucht wurden, was angesichts der langen Verläufe des lokalisierten Prostatakarzinoms als unbefriedigend zu werten ist.

Die in Tumorregistern und retrospektiven Kohortenstudien zur Verfügung stehenden Daten, in denen zum Teil umfangreiche Patientenkollektive im Langzeitverlauf erfasst wurden, sind auf Grund methodischer Limitationen nicht geeignet, zum Endpunkt Gesamtüberleben einen validen Nutznachweis zu führen und können allenfalls als Hinweise auf Unterschiede zwischen einzelnen Behandlungsmethoden gewertet werden.

5.1.2 Ergebnisse zum Therapieziel „Krankheitsfreies Überleben“

Datenextraktion des IQWiG:

Zu diesem Therapieziel wurden 6 Studien berücksichtigt: 5 retrospektive vergleichende Studien (Evidenzstufe III), davon 1 Studie mit Vergleich der Brachytherapie zur Prostatektomie, 2 Studien mit Vergleich zur Strahlentherapie und 2 Studien, die die Brachytherapie mit beiden alternativen Therapieoptionen verglichen haben. Eine Studie war als prospektiv vergleichende Kohortenstudie (Evidenzstufe IIb) angelegt und hat die Brachytherapie mit der Prostatektomie verglichen. In keiner der 6 Studien wurde das kontrollierte Zuwarten (Watchful Wating) als Therapieoption untersucht. In 5 von 6 Studien zur Effektivität der Behandlungen wurde diese ausschließlich anhand von Bestimmungen des Biomarkers PSA (PSA-Anstieg gemäß ASTRO) untersucht, eine Studie hat zusätzlich das Merkmal eines klinischen Rezidivs mitberücksichtigt. Eine quantitative Zusammenfassung in Form einer Metaanalyse wurde auf Grund großer Heterogenitäten zwischen den einzelnen Studien (z. B. keine verblindete Erhebung des Zielkriteriums, keine einheitliche Messung von Rezidivereignissen, unterschiedliche Varianten der Therapieoptionen) nicht vom IQWiG vorgenommen.

Die mediane Nachbeobachtungszeit in den Studien betrug bis zu 56 Monate. Zu keinem Zeitpunkt lassen die Ergebnisse einen klaren Unterschied der interstitiellen Brachytherapie zu den Behandlungsoptionen radikale Prostatektomie und perkutane Strahlentherapie erkennen. Eine Gleichwertigkeit der Brachytherapie mit diesen Therapieoptionen lässt sich daraus allerdings aus methodischen Gründen ebenfalls nicht ableiten.

In drei der Studien wurden die Ergebnisse nach Risikogruppen getrennt ausgewertet. Ab einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren fanden zwei davon in höheren Risikogruppen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsverfahren, die dann zu Ungunsten der Brachytherapie ausfallen (einmal im Vergleich zur Prostatektomie und zweimal im Vergleich zur Strahlentherapie). In der Studie, die neben dem PSA-Wiederaustritt klinische Anzeichen für das Wiederauftreten der Erkrankung in das gemessene Rezidivereignis

mit einbezogen hat, wurden keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zur Vergleichsbehandlung (perkutane Strahlentherapie) gefunden.

Einschränkend merkt das IQWiG an, dass die Vergleichbarkeit der Ergebnisse durch methodische Probleme und biometrische Unschärfen in der Ergebnisanalyse und Berichterstattung geschwächt wird; kritisch diskutiert wird der Stellenwert des Zielkriteriums PSA-rezidivfreies Überleben, da dieses nicht einem tatsächlich patientenrelevanten Endpunkt gleichgestellt werden kann. Grundsätzlich unterschiedliche Rezidivdefinitionen lassen für das operative Vorgehen auf der einen und für die strahlentherapeutischen Verfahren auf der anderen Seite sowie die unterschiedliche Messung der Zeitspanne bis zum Ereignis eine tendenzielle Bevorzugung der strahlentherapeutischen Verfahren vermuten. In die andere Richtung verzerrend könne der bei den strahlentherapeutischen Verfahren zu findende kurzfristige Wiederanstieg der PSA-Werte zu einer Überschätzung der PSA-Rezidiv-Häufigkeit führen. Insgesamt bleibt unklar, in welche Richtung eine mögliche Verfälschung der Ergebnisse vorliegen könnte. Des Weiteren wird vom IQWiG angemerkt, dass nicht oder unklar beschriebener Datenverlust im Studienverlauf die Ergebnissicherheit zusätzlich belastet. Auch weisen die Patienten in der Brachytherapiegruppe häufiger günstigere prognostische Merkmale (niedrigere PSA-Ausgangswerte, Gleason-Score, klinisches Tumorstadium) als die Patienten der beiden Alternativbehandlungen auf, waren aber durchgehend älter als prostatektomierte Patienten, ohne dass Verzerrungsmöglichkeiten dieser Art in der weiteren Analyse konsequent berücksichtigt worden sind.

Fazit IQWiG (IQWiG-Abschlussbericht, Seite 57 und 79):

„Auf Grund dieser Einschränkungen [s. o.] und der daraus resultierenden Interpretationsprobleme lässt sich aus den Ergebnissen kein Hinweis auf einen (Zusatz-)Nutzen oder einen Schaden der Brachytherapie im Hinblick auf die Zielgröße krankheitsfreies Überleben ableiten, auch nicht im Hinblick auf eine Gleichwertigkeit mit den beiden Kontrollinterventionen.“

„Zusammenfassend lassen sich aus den Daten keine Rückschlüsse auf einen Vor- oder Nachteil der Therapieoptionen im Hinblick auf die Verlängerung des rezidivfreien Überlebens ziehen. Genauso wenig kann aber auch eine diesbezügliche Vergleichbarkeit abgeleitet werden, da keine der Studien entsprechend erkennbar als Nicht-Unterlegenheits- bzw. Äquivalenzstudie konzipiert war.“

Kommentar der TG:

Die Schlussfolgerungen des IQWiG sind aus biometrisch-methodischer Sicht grundsätzlich nachvollziehbar (zum Problem der fehlenden Vergleichbarkeit, siehe Kommentar zum Gesamtfazit, Kapitel 5.1.10).

Der vom IQWiG festgestellte fehlende Beleg des Nutzens hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens stellt eine strahlentherapeutische Wirksamkeit der interstitiellen Brachytherapie nicht grundsätzlich in Frage.

5.1.3 Ergebnisse zum Therapieziel „Krankheitsbedingte Beschwerden“

Datenextraktion des IQWiG (IQWiG-Abschlussbericht, Seite 63):

„Eine explizite Beschreibung von krankheitsbedingten Beschwerden fand sich in keiner der eingeschlossenen Studien. Weil die Lebensqualität sowohl durch krankheits- als auch therapiebedingte Beschwerden beeinflusst wird, gehen diese möglicherweise in die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen bzw. krankheitsspezifischen Lebensqualität mit ein.“

Fazit IQWiG (IQWiG-Abschlussbericht, Seite 80):

„Diese Zielgröße wurde nicht in expliziter Weise in den eingeschlossenen Studien untersucht. Allerdings bilden sich Teilaspekte im Zusammenhang mit Ergebnissen zum krankheitsfreien Überleben (beispielsweise Fernmetastasierung) und zur Lebensqualität ab.“

Kommentar der TG:

Die TG nimmt zur Kenntnis, dass in den vom IQWiG eingeschlossenen Studien die Zielgröße „krankheitsbedingte Beschwerden“ nicht in expliziter Weise untersucht worden ist.

5.1.4 Ergebnisse zum Therapieziel „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

5.1.4.1 Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität

Datenextraktion des IQWiG (IQWiG-Abschlussbericht, Seite 92 und 93):

In insgesamt 12 Studien wurden vergleichende Daten zur Lebensqualität verschiedener Therapieoptionen des lokalisierten Prostatakarzinoms geliefert. Von diesen Studien wurden sieben Studien primär wegen grundsätzlicher Mängel aus der Bewertung im Vorbericht exkludiert. Von den fünf verbliebenen Studien lieferten drei Studien (Borchers, 2004; Bradley, 2004; Davis, 2001) Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität genutzten Instrumente waren u. a. der FACT-G, EORTC-C30, TAG oder SF36.

Im Abschlußbericht werden auch die fünf zuvor ausgeschlossenen Studien mit Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Rahmen einer Sensitivitätsbetrachtung berücksichtigt (Eton, 2001; Downs, 2003; Livartowski 2003; Miller 2005; Soderdahl, 2005).

Fazit IQWiG (IQWiG-Abschlussbericht, Seite 80):

Die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität betreffend, ließ sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsverfahren erkennen.

Kommentar der TG:

Die TG stellt fest, dass die Gesamtscores zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen radikaler Prostatektomie und interstitieller Brachytherapie in zwei von drei der vom IQWiG berücksichtigten Studien (Borchers, 2004; Bradley, 2004) weder besser noch schlechter waren, wogegen diese in einer Studie (Davis, 2001) nach interstitieller Brachytherapie besser waren als nach Prostatektomie.

5.1.4.2 Krankheitsspezifische Lebensqualität

Datenextraktion des IQWiG (IQWiG-Abschlussbericht, Seite 93):

Von den fünf Studien zu Fragen der Lebensqualität, die in die primäre Auswertung eingingen, lieferten vier Informationen zur krankheitsspezifischen Lebensqualität (Borchers, 2004; Davis, 2001; Lee, 2001; Talcott, 2003). Die zur Messung der krankheitsspezifischen Lebensqualität genutzten Instrumente waren der FACT-P, EORTC-PR-25 und UCLA-PCI.

Im Abschlussbericht werden dann auch Ergebnisse aus den zuvor ausgeschlossenen vier Studien berücksichtigt (Downs, 2003; Litwin, 2004; Miller, 2005; Soderdahl, 2005).

Fazit IQWiG (IQWiG-Abschlussbericht, Seite 80 und 93):

„Bezüglich der krankheitsspezifischen Lebensqualität, im Sinne der Ergebnisse, die eine subjektive Bewertung des Patienten wiedergeben, finden sich Hinweise auf Vorteile für die Brachytherapie in der Kategorie „Beeinträchtigung der Sexualität“ und „Beeinträchtigung durch Harninkontinenz“ gegenüber der radikalen Prostatektomie. Mit Blick auf die „Beeinträchtigung durch obstruktive und irritative Harntraktsymptome“, „Beeinträchtigung durch Störungen des Enddarms“ und „Angst vor Rückfall“ sind keine konsistenten Unterschiede erkennbar. Im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie zeigt eine Studie einen Nachteil der Brachytherapie bezogen auf ein alle Bereiche aggregierendes Instrument, allerdings nur für einen sehr kurzen Zeitraum. (...)

Die Einbeziehung der ausgeschlossenen Studien führt zu mehr widersprüchlichen Ergebnissen, ohne dass diese in Summe den zurückhaltenden Aussagen zum Nutzen der Brachytherapie des vorliegenden Berichts widersprechen. Bei der krankheitsspezifischen Lebensqualität und bei der Organfunktion werden gar mögliche Nachteile der Brachytherapie hinsichtlich der Enddarmfunktion gegenüber der Prostatektomie sichtbar(er).“

Kommentar der TG:

Die TG sieht keinen Ergänzungsbedarf zu den Aussagen des IQWiG.

5.1.4.3 Funktion und Symptome

Datenextraktion des IQWiG:

In vier Studien (Lee, 2001; Davis, 2001; Borchers, 2004; Bradley 2004) gingen in die Auswertung zu dieser Fragestellung ein, da sie gezielt krankheits- bzw. therapiebedingte Einschränkungen von Organfunktionen erfassten. Dabei konnte die Studie von Lee keine aussagekräftigen Daten liefern.

Fazit IQWiG (IQWiG-Abschlussbericht, Seite 67):

„In der Gesamtbetrachtung der drei Studien (...) zeichnet sich, ähnlich wie dies zuvor für die krankheitsspezifische Lebensqualität berichtet wurde, eine Überlegenheit der Brachytherapie über die Prostatektomie bezüglich der Impotenz- und Harninkontinenzsymptomatik ab. Die Ergebnisse zu den Symptomkategorien Enddarmfunktion und körperliche Funktion zeigen sich keine Unterschiede zwischen Brachytherapie und radikaler Prostatektomie, wohl aber zur Strahlentherapie, die in beiden Kategorien der Brachytherapie unterlegen scheint (eine Studie). Für eine Wertung der Harntraktsymptome liegen nur die Ergebnisse aus einer Studie vor, die keinen signifikanten Unterschied, aber einen Trend zu Gunsten der Prostatektomie zeigt.“

Kommentar der TG:

Die TG stellt fest, dass die Ergebnisse zu Organfunktion und Symptomen eine Überlegenheit der Brachytherapie in Bezug auf die Sexualefunktion und die Harninkontinenz gegenüber der radikalen Prostatektomie aufzeigen. Abgesehen von tendenziell besseren Ergebnissen nach Prostatektomie als nach Brachytherapie bezüglich der Harntraktsymptome ergaben die vergleichenden Untersuchungen zu den Kriterien Inkontinenzsymptome, Enddarmfunktion und körperlicher Funktion keine klaren Nachteile der Brachytherapie gegenüber der Prostatektomie und/oder der Strahlentherapie.

5.1.5 Ergebnisse zum Therapieziel „Unerwünschte Therapienebenwirkungen und Komplikationen“

Datenextraktion des IQWiG:

Lediglich in zwei der elf Studien (Zelevsky, 1999; Borchers 2004) werden unerwünschte Therapieeffekte konkret beschrieben. Bei Borchers (2004) werden unerwünschte Therapienebenwirkungen und Komplikationen in folgender Wahrscheinlichkeit für die interstitielle Brachytherapie in den ersten 4-6 Wochen beschrieben: Vermehrter Harndrang: 33 %; Harnverhalt: 9 %; Makrohämaturie: 4 %; vermehrter Stuhldrang: 7 %.

Für den perioperativen Verlauf nach radikaler Prostatektomie werden beschrieben: Bluttransfusionen: 3 %; Wundinfektionen: 3 %; Rhabdomyolyse: 1 %; Neuropraxie: 3 %; Harnverhalt: 4 %.

Zelevsky (1999) verglich die perkutane Strahlentherapie und die Brachytherapie hinsichtlich spät aufgetretener Strahlenschäden basierend auf der Klassifikation der „Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Das Risiko für die Entwicklung von Harnröhrenstrikturen lag bei der Brachytherapie mit 12 % höher als bei der perkutanen Strahlentherapie (2 %). Spätkomplikationen des Harntrakts \geq Grad 2 und Strikturen waren in der Brachytherapie Gruppe häufiger (Grad \geq 2-Störungen 38 % vs. 9 % und Strikturen 7 % vs. 1 %). Ein Harnverhalt und Rekatheterisierung (3 %) war nur nach Brachytherapie zu beobachten. Akute rektale Komplikationen (Grad 1) traten nur bei perkutaner Strahlentherapie, späte rektale Komplikationen Grad 0 – 2 in beiden Therapiegruppen vergleichbar häufig auf (ca. 95 % Grad 0 – 1 bzw. ca. 5 % Grad 2). Die Rate der erektilen Dysfunktionen zeigte nach fünf Jahren keine signifikanten Unterschiede zwischen Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie (53 % vs. 43 %), allerdings einen Unterschied zu Ungunsten der Anzahl impotenter Patienten nach perkutaner Strahlentherapie (32 % vs. 21 % nach Brachytherapie).

Fazit IQWiG (IQWiG-Abschlussbericht, Seite 81 und 86):

„Nebenwirkungen und Komplikationen wurden in den Studien nur spärlich beschrieben. Eine Studie erwähnte und eine Studie untersuchte explizit unerwünschte Effekte. Auf die Brachytherapie bezogen werden häufiger, jedoch weniger schwerwiegende Effekte im Vergleich zur radikalen Prostatektomie beschrieben. Bei der Gegenüberstellung der beiden strahlentherapeutischen Verfahren traten die Effekte bei der Brachytherapie später und vermehrt im Bereich des Harntrakts auf. Ein eindeutiger Vor- oder Nachteil der Brachytherapie den beiden Vergleichstherapien gegenüber lässt sich auf Grund der nur unzureichend vorhandenen beziehungsweise unzureichend berichteten Daten nicht entnehmen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die zu den Lebensqualitätskategorien Sexualität und Harninkontinenz beschriebenen möglichen Vorteile der Brachytherapie im Vergleich zur radikalen Prostatektomie letztlich auch als Ausdruck therapiebedingter Komplikationen gewertet werden können. (...) Das mögliche Schadenspotential der Brachytherapie im Hinblick auf Nebenwirkungen und Komplikationen kann aus den dem vorliegenden Bericht zu Grunde liegenden vergleichenden Studien nicht abgeschätzt werden, da neben den vorhanden methodischen Problemen die Berichterstattung darüber vollkommen unzureichend ist.“

Kommentar der TG:

Die TG stellt fest, dass unerwünschte Therapieeffekte in den vom IQWiG ausgewählten Studien nur unzureichend beschrieben sind. Berichtet wurden häufiger schwerwiegender Komplikationen nach Prostatektomie als nach Brachytherapie bzw. häufiger Spätkomplikationen im Bereich des Harntrakts nach Brachytherapie als nach perkutaner Strahlentherapie.

5.1.6 Ergebnisse zum Therapieziel „Krankenhausaufenthalte bzw. Dauer von Krankenhausaufenthalten“

Datenextraktion des IQWiG (IQWiG-Abschlussbericht Seite 76):

In den eingeschlossenen Studien waren keine Aussagen zur Dauer und Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthaltes bei einzelnen Therapiemethoden zu finden.

Fazit IQWiG:

Keine der eingeschlossenen Studien lieferte Daten zu dieser Zielgröße.

Kommentar der TG:

In einer aktuellen prospektiven Untersuchung zur Lebensqualität von Patienten mit Prostatakarzinom betrug die mittlere Länge der Krankenhausaufenthalte nach radikaler Prostatektomie 11,6 Tage und nach Brachytherapie mit 2,2 Tage (Buron, 2007), welches in etwa der mittleren Verweildauer bei stationärer Anwendung der Behandlungsmethoden in Deutschland entspricht (G-DRG Grouper Version 2007, 3M Suite Version 2.6.3.0).

Die perkutane Strahlentherapie wird regelhaft ambulant durchgeführt, in einem Behandlungszeitraum von ca. 5 bis 7 Wochen.

5.1.7 Ergebnisse zum Therapieziel „Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung“

Datenextraktion des IQWiG (IQWiG-Abschlussbericht, Seite 76):

Angaben zur Dauer der Katheterisierung sowie zur Notwendigkeit einer Re katheterisierung auf Grund von Therapie Nebenwirkungen oder Komplikationen fanden sich in den eingeschlossenen Studien nur vereinzelt. Bei Borchers (2004) wurde die Entfernung des Blasen katheters nach Brachytherapie als regelhaft am ersten postoperativen Tag beschrieben. Zelefsky (1999) berichtet beim Vergleich mit der perkutanen Strahlentherapie ausschließlich nach Brachytherapie über eine notwendige postoperative Kathetereinlage bei fünf Patienten (3 %). Keine Angaben zur Katheterisierungsdauer.

Fazit IQWiG:

Es sind keine belastbaren Aussagen zu diesem Punkt auf der Grundlage der ausgewerteten Daten möglich.

Kommentar der TG:

Eine mehrtägige Einlage eines Katheters (3 - 21 Tage) nach radikaler Prostatektomie ist die Regel. Der Anteil von Patienten, die nach einer interstitiellen Brachytherapie einen Harnverhalt entwickelt und somit eines Katheterismus bedarf wird in der Literatur zwischen 5 - 22 % (Terk et al., 1998; Blasko et al., 2002; Vijverberg et al., 1993; Wallner et al., 1995) angegeben.

5.1.8 Ergebnisse zum Therapieziel „Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Blasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion“

Datenextraktion des IQWiG:

Keine der ausgewerteten Studien liefert dazu Informationen.

Fazit IQWiG:

Keine der ausgewerteten Studien liefert dazu Informationen.

Kommentar der TG:

Fehlende Informationen zu dieser Fragestellung werden zur Kenntnis genommen.

5.1.9 IQWiG-Gesamtfazit

IQWiG-Abschlussbericht, Seite 96:

„Für Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom gibt es im Vergleich zur Prostatektomie aus (nicht randomisierten) Beobachtungsstudien Hinweise auf einen Vorteil der Brachytherapie hinsichtlich der Beeinträchtigung der Sexualität und der Harnkontinenz. Im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie finden sich in diesen Studien Hinweise auf einen Vorteil der Brachytherapie bezüglich der Enddarmfunktion.

Im Hinblick auf das Gesamt- und krankheitsspezifische sowie krankheitsfreie Überleben beziehungsweise krankheitsbedingte Beschwerden liegen keine Belege für eine Überlegenheit, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit der Brachytherapie gegenüber der Prostatektomie oder der Strahlentherapie vor.

Damit reichen die möglichen Vorteile der Brachytherapie hinsichtlich Organfunktion und Lebensqualität bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom als Nutzenbeleg allein für einen Einsatz dieses Therapieverfahrens nicht aus, da ein möglicher Schaden bezogen auf das Überleben und krankheitsbedingte Beschwerden nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann. Wir empfehlen dringend die Durchführung von aussagekräftigen klinischen Studien, um den Stellenwert der Brachytherapie im Vergleich zu den sonstigen Behandlungsoptionen zu definieren.“

5.1.10 Gesamtfazit zum Nutzen der Themengruppe

In der TG werden unterschiedliche Positionen vertreten:

Position 1

Es liegen Hinweise auf einen Vorteil der Brachytherapie hinsichtlich der Beeinträchtigung der Sexualität und der Harnkontinenz im Vergleich zur Prostatektomie und hinsichtlich der Enddarmfunktion im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie vor. In Bezug auf den Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie muss einschränkend beachtet werden, dass diese Schlussfolgerung nur auf einer Studie (Davis et al., 2001) beruht. In dieser Studie wurde eine 3-D-konformale Bestrahlung mit 70 Gy angewandt. Eine Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf heute übliche höhere Dosisprotokolle (> 72 Gy; s. a. (Heidenreich et al., 2007), (Nilsson et al., 2004) kann nicht ohne weiteres angenommen werden.

Die Schlussfolgerung des IQWiG, dass im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben keine Belege für eine Überlegenheit, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit der Brachytherapie gegenüber der radikalen Prostatektomie oder der externen Strahlentherapie vorliegen, ist für die Entscheidungsfindung im G-BA einerseits schwierig zu operationalisieren, da mit diesem Fazit keinerlei Entscheidung begründbar wäre, andererseits trifft dieses Fazit nicht für die Gesamtgruppe der zu betrachtenden Patienten zu.

So stellt das IQWiG fest, dass in 2 von 3 Studien (Beyer, 2000; D'Amico, 1998), die Ergebnisse nach Risikogruppen berichten, die Brachytherapie bei Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko in Bezug auf das PSA-rezidivfrei-Überleben den Vergleichsverfahren statistisch signifikant unterlegen war. Insbesondere im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie sind diese Ergebnisse von besonderer Bedeutung, da die Überlegenheit der perkutanen Strahlentherapie trotz heutzutage nicht mehr üblicher niedrigerer Dosis (66 Gy) nachweisbar war. So wird in der Studie von D'Amico (1998) ein ca. 3-fach erhöhtes, hochsignifikantes Risiko für ein PSA-Rezidiv bei Patienten mit mittlerem und hohem Risiko für die Brachy-Monotherapie errechnet. In Kombination mit einer adjuvanten Hormontherapie ergibt sich zwar für die mittlere Risikogruppe kein statisch signifikanter Unterschied mehr, jedoch wird von den Autoren selber, dieses Ergebnis als nicht ausreichend valide bewertet. Aussagen zur Kombinationstherapie (permanente Brachytherapie/ perkutane Strahlentherapie) ergeben sich aus dem IQWiG-Bericht nicht.

Für die Gruppe der Niedrig-Risiko-Patienten wäre für die Entscheidungsfindung dahingegen eine Einschätzung vom IQWiG deutlich hilfreicher, mit welcher Unsicherheit eine Annahme von gleichwertiger Wirksamkeit der Brachytherapie im Vergleich zu den anderen Therapien angenommen werden kann. Den fehlenden Beleg für Gleichwertigkeit begründet das Institut im Wesentlichen damit, dass die bewerteten Studien nicht als Äquivalenzstudien angelegt waren und somit für einen Nachweis von Gleichwertigkeit nicht geeignet seien. Äquivalenzstudien unterscheiden sich im Vergleich zu Überlegenheitsstudien hauptsächlich durch die Notwendigkeit einer deutlich höheren Fallzahl. Wobei für den Nachweis einer vollständigen Äquivalenz theoretisch Studien mit unendlich großer Fallzahl nötig wären. Da vollständige Äquivalenz zweier Verfahren somit unmöglich nachzuweisen ist, werden stattdessen Äquivalenzbereiche (möglichst prospektiv) festgelegt, in denen ein Unterschied als medizinisch nicht relevant angenommen wird. Für die Durchführung einer derartigen, methodisch hochwertigen Studie, wären gerade für die Niedrig-Risiko-Patienten extrem hohe Rekrutierungszahlen und sehr lange Nachbeobachtungszeiten erforderlich, so dass in den nächsten Jahren nicht mit derartigen Ergebnissen zu rechnen ist.

Auf Basis der vom IQWiG ausgewerteten Studien und den dort dargestellten überlappenden Konfidenzintervallen und den von der TG zusätzlich orientierend ausgewerteten HTA's und systematischen Reviews (siehe Kapitel 5.4.2), wird der Nutzen der Brachytherapie in Bezug auf den Endpunkt PSA-Rezidiv bei „Niedrig-Risiko-Patienten“ annähernd gleichwertig zu den Vergleichsverfahren angenommen. In Bezug auf die vom IQWiG gemachte Aussage, „dass das mögliche Schadenspotential der Brachytherapie im Hinblick auf Nebenwirkungen und Komplikationen dem vorliegenden Bericht zu Grunde liegenden vergleichenden Studien nicht abgeschätzt werden kann“, stellt ein Teil der TG ergänzend fest, dass es umfangreiche Dokumentationen aus großen monozentrischen und multizentrischen Serien gibt (siehe ergänzende HTA-Auswertungen in Kapitel 5.4) die die Aussage zulassen, dass die TRUS-gesteuerte permanente low-dose Brachytherapie ein für den Patienten ausreichend sicheres Verfahren ist.

Schlussfolgerung

Aus den Daten lassen sich keine Rückschlüsse auf einen Vor- oder Nachteil der Therapieoptionen im Hinblick auf das Gesamtüberleben bzw. die krankheitsspezifische Mortalität ziehen. Genauso wenig kann aber auch eine diesbezügliche Gleichwertigkeit abgeleitet werden. Für den Endpunkt PSA-Rezidivfreiheit besteht für die Gruppe der „Niedrig-Risiko-Patienten“ (PSA < 10, T0-T2a, GS ≤ 6) allerdings eine ausreichende Sicherheit dafür, dass sich die Ergebnisse der Brachytherapie medizinisch nicht relevant von denen der externen Strahlentherapie bzw. radikalen Prostatektomie unterscheiden. Unter Berücksichtigung der möglichen Vorteile der Brachytherapie hinsichtlich Organfunktion und Lebensqualität bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und unter der Bedingung einer differenzierten Patientenaufklärung über Vor- und Nachteile aller Behandlungsoptionen, ist ein ausreichender Nutzenbeleg gegeben. Diese Bewertung erfolgt mit der Einschränkung, dass insbesondere für die „Niedrig-Risiko-Gruppe“ auch eine Strategie des „aktiven Beobachtens“ in Frage kommt, was in der Aufklärung des Patienten einzubeziehen ist. Zu möglichen Kombinationstherapien bei Patienten mit mittlerem Risiko („low-dose“ Brachytherapie + Hormontherapie / perkutane Strahlentherapie) können zurzeit keine ausreichend sicheren Aussagen gemacht werden.

Position 2

Ein Teil der TG schließt sich der Einschätzung des IQWiG zur vergleichenden Nutzenbewertung der permanenten interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit dem operativen Standardverfahren, der perkutanen Strahlentherapie und dem Verfahren des kontrollierten Zuwartens hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele an.

Auch unter Berücksichtigung der möglichen Vorteile der interstitiellen Brachytherapie hinsichtlich der Beeinträchtigung der Sexualität und der Harnkontinenz bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom ist auf Grund des ungeklärten Schadenpotentials bezogen auf das Überleben und krankheitsbedingte Beschwerden der Nutzen derzeit unzureichend belegt.

5.2 Kommentierungen der Themengruppe zu Bewertungen der medizinischen Notwendigkeit durch das IQWiG

5.2.1 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit durch das IQWiG

IQWiG-Abschlussbericht, Seite 93 ff

"Die medizinische Notwendigkeit ist ein wissenschaftlich bislang nicht eindeutig definierter Begriff." Unter Bezugnahme auf die Bestimmungen in § 27 Abs. 1 SGB V "... müsste also für einen (wissenschaftlichen) Beleg der medizinischen Notwendigkeit der Brachytherapie der wissenschaftliche Nachweis vorliegen, dass das lokal begrenzte Prostatakarzinom durch deren Anwendung geheilt, die Verschlimmerung verhindert bzw. die Krankheitsbeschwerden gelindert werden, und dass dies ohne die Anwendung der Brachytherapie nicht oder nicht in diesem Ausmaß möglich ist. Des Weiteren scheint in diesem Zusammenhang von Bedeutung, dass bestimmte Aspekte des Nutzens, nämlich der patientenseitige Aufwand sowie die Patientenzufriedenheit, hier nicht aufgezählt werden. (...) Für den Nachweis der medizinischen Notwendigkeit ist somit der Nachweis des Nutzens eine notwendige, aber keine hinreichende Bestimmung. Die Notwendigkeit einer bestimmten Maßnahme berücksichtigt über den Nutzen dieser Maßnahme hinaus unter anderem Werte, Ressourcen, Umsetzbarkeit in der Versorgungsrealität und Bewertungen aller möglicher Alternativen einschließlich der Folgen des Verzichts auf die zu beurteilende Maßnahme. Damit umfasst die medizinische Not-

wendigkeit im Kontext der vorliegenden Verfahrensbewertung auch Komponenten, die sich einer wissenschaftlichen Bewertung zumindest teilweise entziehen können (...). Weiterhin muss die zu bewertende medizinische Intervention im Kontext verfügbarer Alternativen und der Versorgungsrealität gesehen werden. Hierfür sind in der Regel direkte Vergleichsstudien und andere Ergebnisse der Versorgungsforschung im Kontext des betreffenden Einsatzgebietes der zu beurteilenden Maßnahmen erforderlich. (...) Lediglich für die radikale Prostatektomie existiert der Nachweis, dass sie bei Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben erhöht. Allerdings sind die Patienten aus der einzigen dieser Aussage zu Grunde liegenden Studie zumindest zum Teil nicht (mehr) mit denjenigen Patienten vergleichbar, bei denen heutzutage die Diagnose des lokal begrenzten Prostatakarzinoms gestellt wird. Es liegt also das Dilemma vor, dass sowohl für die in dem vorliegenden Bericht zu bewertenden Intervention als auch zu den vorhandenen Therapiealternativen belastbare Evidenz für einen direkten patientenrelevanten Nutzen in nur einem sehr begrenzten Umfang vorliegt. (...) Auf Grund des Fehlens direkter und aussagefähiger Vergleichsstudien kann das Vorliegen einer medizinischen Notwendigkeit der Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom nicht als wissenschaftlich belegt angesehen werden."

5.2.2 Ergänzende Darstellung der Themengruppe zur medizinischen Notwendigkeit

Die Verfahrensordnung des G-BA sieht vor, dass die Überprüfung der medizinischen Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik, dem Spontanverlauf und der Behandelbarkeit der Erkrankung, den diagnostischen und therapeutischen Alternativen sowie unter Berücksichtigung der mit der Erkrankung verbundenen Einschränkung der Lebensqualität und den besonderen Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen erfolgen soll. Da das IQWiG aus Sicht der TG in seinen Betrachtungen zur medizinischen Notwendigkeit andere Schwerpunkte setzt als in der Verfahrensordnung gefordert, nimmt die TG eine eigene Darstellung der medizinischen Notwendigkeit der interstiellen Brachytherapie vor.

5.2.2.1 Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland mit knapp 49.000 Neuerkrankten pro Jahr die häufigste Krebserkrankung des Mannes (vgl. Kapitel 4.1). Sie verursacht ca. 10,4 % aller krebserkrankungsbedingten Todesfälle. Der seit Ende der 1980er Jahre beobachtete, steile Anstieg der Neuerkrankungsrate, die zunehmende Inzidenz der T2-Tumore (von ca. 22 % Ende der 1980er Jahre auf 50 % Ende der 1990er Jahre) und die damit verbundene Verbesserung der relativen Überlebensraten werden im Wesentlichen mit der klinischen Einführung der PSA-Testung erklärt. Obwohl der Stellenwert des PSA-Screenings evidenzbasiert nicht gesichert ist, ist davon auszugehen, dass auch außerhalb des GKV-Leistungskataloges von diesem Test vermutlich auch künftig in relevantem Ausmaß Gebrauch gemacht wird. Es erscheint daher realistisch, dass auch zukünftig potenziell jährlich schätzungsweise ca. 25.000 Männer auf Grund der Neudiagnose eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms medizinische Leistungen in Anspruch nehmen werden. Die klinischen-epidemiologischen Daten des Tumoregisters München (vgl. Tabelle 3 in Kapitel 4.1) zeigen für aktiv therapierte Patienten mit einem Prostatakarzinom ohne Lymphknotenbefall und ohne Fernmetastasierung eine bezogen auf altersgleiche Kollektive relative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 10 Jahren von 100 % auf, so dass für diese Stadien auch bei Vorliegen des Prostatakarzinoms mit den verfügba-

ren Behandlungsoptionen derzeit von einer günstigen Lebensprognose ausgegangen werden kann.

Dennoch ist zu berücksichtigen, dass die Diagnose Krebs für den individuellen Patienten zunächst einmal unabhängig von der Prognose in der Regel mit einer erheblichen persönlichen Belastungssituation verbunden ist und die Angst vor einem progredienten, tödlichen Verlauf der Krebserkrankung eine besondere Rolle in der Betreuung der Patienten spielt.

Die medizinische Problematik ist daher insgesamt von hoher Relevanz und prinzipiell besteht daher die medizinische Notwendigkeit einer möglichst effektiven und nebenwirkungsarmen Therapie.

5.2.2.2 Notwendigkeit unter Berücksichtigung von Spontanverlauf und Behandelbarkeit der Erkrankung

Es ist insgesamt schwierig, valide Aussagen zum tatsächlichen Spontanverlauf des lokal begrenzten Prostatakarzinoms zu treffen.

Retrospektive Auswertungen von Spontanverläufen bei Patienten mit lokal begrenzten Prostatakarzinomen ohne aktive Therapie aus Daten des amerikanischen SEER-Registers zeigten für konservativ behandelte Patienten, je nach zu Grunde liegender Auswertung, eine Gesamtsterblichkeit nach 10 Jahren von 37 % (Patienten im Alter von 65 – 80 Jahre) (Wong et al., 2006) bzw. eine 10-Jahres-Mortalität bei Patienten im Alter < 60 Jahre von 3,7 % bzw. > 60 Jahre von 8,7 % (Tward et al., 2006). Die Aussagekraft dieser populationsbezogenen Registerdaten bleibt letztlich beschränkt, da die Ergebnisse auch bei hohen Fallzahlen durch Störgrößen relevant verzerrt sein können (vgl. Kapitel 4.1 bzw. Ausführungen IQWiG-Abschlussbericht, Seite 86).

Anhaltspunkte für den Spontanverlauf werden auch aus Studien zur Strategie der abwartenden Beobachtung („watchful waiting“, „active monitoring“, „deferred treatment“) verbunden mit einer verzögerten, symptomorientierten Therapie abgeleitet. Diesbezüglich wird in der evidenzbasierten Leitlinie der European Association of Urology von 2007 (Heidenreich et al., 2007) auf Erkenntnisse aus 2 Studien hingewiesen, die im Kapitel 4.2 hinsichtlich der Prognosefaktoren des Prostatakarzinoms näher dargestellt sind (Chodak et al., 1994 und Albertsen et al., 1998): Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, insbesondere bei begrenzter Lebenserwartung von < 10 Jahren, bei Vorliegen einer G1- oder G2-Histologie - allerdings nicht bei G3-Histologie - eine abwartend kontrollierende Therapiestrategie indiziert sein kann (10 Jahres-krankheitsfreies Überleben bei G1 87 %, G2 87 %, G3 34 %), (Chodak et al., 1994), (vgl. Kapitel 4.2, Tabelle 7)

Die unter Kapitel 4.2 dargestellten Ergebnisse der Untersuchungen von Albertsen et al., 1998 zu Patienten mit lokal-begrenzten Prostatakarzinomen begründen, die Notwendigkeit einer aktiven Therapie u. a. anhand des Gleason-Scores abzuwägen: so stieg in dieser Studie in dem dort untersuchten Kollektiv die krebisbedingte Mortalität nach 15 Jahren von 8 % bei Gleason 2 – 4 , 14 % bei Gleason 5, 44 % bei Gleason 6 auf ≥ 76 % bei Gleason ≥ 7 an (vgl. Kapitel 4.2, Tabelle 8).

Eine abwartende Strategie („deferred treatment“) mit Durchführung regelmäßiger Kontrollen der PSA-Werte kann daher – entsprechend der Empfehlungen der europäischen urologischen Fachgesellschaft (Heidenreich et al., 2007) für bestimmte Patienten angezeigt bzw. vertretbar sein (vgl. Kapitel 4.4.1).

Welcher Stellenwert dem kontrollierten Abwarten letztlich zukommt, bleibt ungewiss (vgl. IQWiG-Abschlussbericht, Seite 86).

Hinzu kommt, dass der Patientenwunsch zum Abbruch einer konservativen Therapiestrategie mit Aufnahme aktiver Behandlungsoptionen führen kann. So zeigte ein systematischer Review zur Strategie des „watchful waiting“ aus dem Jahr 2006 mit Auswertung von 5 Studien und 451 Patienten zwar in 67 % bzw. 72 % der Fälle keine Krankheitsprogression nach 4 bzw. 5 Jahren, allerdings hatten 50 % der Patienten nach 2 Jahren auf Grund persönlicher Ängste dieser Therapiestrategie nicht mehr zugestimmt (Martin et al., 2006).

Belastbare Daten und/oder wissenschaftliche versorgungsrelevante Erhebungen, die in Deutschland den Anteil der primär konservativ abwartend behandelbaren Patienten bei Neu-diagnose eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms näher charakterisieren (z. B. bezogen auf Patientenalter, Komorbiditäten etc.) waren der TG nicht verfügbar.

5.2.2.3 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen

In der TG werden unterschiedliche Positionen vertreten:

Position 1

Ergibt sich im Beobachtungs- und/oder Krankheitsverlauf die grundsätzliche medizinische Notwendigkeit, den Patienten aktiv zu behandeln, ist die medizinische Notwendigkeit der interstitiellen Brachytherapie im Vergleich zu den bestehenden Therapiealternativen Prostatektomie und perkutanen Strahlentherapie zu prüfen.

Die aktuelle Leitlinie der European Association of Urology (Heidenreich et al., 2007) kommt für alle benannten Maßnahmen zu jeweils differenzierten Empfehlungen in Abhängigkeit von Tumorstadium, Alter, Lebenserwartung, Allgemeinzustand und Patientenpräferenz. Des Weiteren wird für Patienten, die auf Grund ihres Allgemeinzustandes nicht operativ oder strahlentherapeutisch behandelt werden können, eine Hormontherapie empfohlen. Es ist unstrittig, dass alle aktiven Therapiestrategien grundsätzlich zwar wirksam sind, bezüglich des tatsächlichen Stellenwertes der verschiedenen Therapien im Sinne eines patientenrelevanten Nutzens ist die Bewertung jedoch deutlich schwieriger.

Um den Stellenwert der therapeutischen Alternativen möglichst valide darstellen zu können, ohne eine eigene systematische Recherche durchführen zu müssen, wird einerseits auf die Aussagen zu den untersuchten Vergleichsinterventionen des IQWiG-Berichtes zurückgegriffen, andererseits werden orientierend die Ergebnisse aktueller systematischer Übersichtsarbeiten / HTA's dargestellt.

- Auf Basis der vom IQWiG durchgeführten Bewertung ist mit Blick auf die Vergleichsinterventionen weder eine sichere Über- oder Unterlegenheit noch eine Gleichheit der therapeutischen Alternativen im Vergleich zur Brachytherapie abzuleiten. Die höchste Ergebnissicherheit auf Basis eines RCT (Bill-Axelson et al., 2005) für einen patientenrelevanten Nutzen liegt für die radikale Prostatektomie im Vergleich zum „watchful waiting“ vor. Wobei kontrovers diskutiert wird, inwiefern die Studienergebnisse dieses RCT auf alle Altersgruppen übertragbar sind und ob sie auch für Patienten mit durch PSA-Screening entdeckte Tumore gelten.
- Der HTA-Bericht von BÄK und KBV aus dem Jahre 2005 kommt auf Basis einer systematischen Recherche (bis 6/2004) nach HTA's, Leitlinien und Primärliteratur zu folgendem Fazit: „Evidenzbasiert gebührt der radikalen Prostatektomie der Vorrang vor allen anderen Therapiealternativen und damit auch gegenüber der PBT. Zwi-

schen konventioneller bzw. konformaler EBRT und PBT ist eine Priorisierung nach der derzeitigen Studienlage jedoch nicht möglich, da Evaluationsstand und vorliegende Wirksamkeits- bzw. Verträglichkeitsdaten als vergleichbar angesehen werden müssen (Brüggemann et al., 2005).

- Der schwedische SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care), (Nilsson et al., 2004) analysierte in seinem HTA zur Therapie des Prostatakarzinoms Studiendaten von insgesamt 11918 Patienten. Trotz der hohen, in Studien behandelten Patientenzahlen konnten keine randomisierten Vergleichsstudien zwischen Prostatektomie und Strahlentherapie identifiziert werden. Im Wesentlichen auf Basis von Beobachtungsstudien wird jedoch die Schlussfolgerungen gezogen, dass für Patienten mit einem niedrig-Risiko-Karzinom (PSA < 10, GS ≤ 6, ≤ cT2b) die Ergebnisse von EBRT, PBT und Chirurgie vergleichbar sind.
- Auch ein australischer HTA (Medical Services Advisory Committee (MSAC), 2006) zieht die Schlussfolgerung, dass es keine Evidenz für Unterschiede bezüglich Überleben oder Krankheitsprogression der drei Verfahren gibt.

Detaillierte Angaben zum möglichen Nebenwirkungspotential der verschiedenen Therapieformen sind in Kapitel 4.4 dargestellt. Auf Grund der verfahrensbedingten Unterschiede der Therapien ist auch das Nebenwirkungsspektrum für jede Therapieform spezifisch und daher prinzipiell schwierig zu vergleichen. So sind z. B. Komplikationsrisiken einer Operation spezifisch für die radikale Prostatovesikulektomie, das Risiko von Seed-Dislokationen spezifisch für die permanente Brachytherapie, eine mögliche bestrahlungsbedingte Risikoerhöhung für Zweitkarzinome spezifisch alle strahlentherapeutischen Verfahren. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass Ausmaß und Häufigkeit von Spätfolgen der strahlentherapeutischen Verfahren im Wesentlichen von der Bestrahlungstechnik, der Gesamtdosis, aber auch von Begleiterkrankungen (z. B. Hämorrhoiden, Diabetes mellitus) oder vorausgegangenen Operationen (z. B. transurethrale Resektion) beeinflusst werden.

Wesentliche gemeinsame Nebenwirkungen aller Verfahren liegen in den Bereichen Beeinträchtigung der Harnkontinenz, der Sexualfunktion und der Darmfunktion, wobei die Beeinträchtigung der Darmfunktion als mögliche Komplikation der operativen Therapie verfahrensbedingt zu vernachlässigen ist. Eine valide quantitative Vergleichsbewertung der verschiedenen Therapien in Bezug auf diese 3 Nebenwirkungsbereiche ist insgesamt schwierig.

- Das IQWiG kommt daher nur zu einer qualitativen Bewertung dahingehend, dass Hinweise für eine Vorteil der Brachytherapie im Vergleich zur radikalen Prostatovesikulektomie hinsichtlich der Beeinträchtigung der Sexualität und der Harnkontinenz vorliegen würden, im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie Hinweise auf einen Vorteil bezüglich der Enddarmfunktion.
- Das HTA von BÄK/ KBV (2005) kommt zum Fazit, dass die vorliegenden Daten zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit der verschiedenen Behandlungsoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom nahe legen würden, auf Grund des Spektrums unerwünschter Effekte die Entscheidung für ein bestimmtes Vorgehen unter weitestgehender Einbeziehung der Präferenzen des betroffenen Patienten zu treffen.
- Im australischen HTA (MASC, 2006) wird dagegen festgestellt, dass auf Grund der vorliegenden Evidenz anzunehmen ist, dass die drei Verfahren in Bezug auf Potenz-erhalt und Kontinenz vergleichbar sind, in Bezug auf Darm / Rektalfunktion jedoch uneinheitliche Ergebnisse vorliegen würden.

Orientierende quantitative Daten z. B. zur Sexualfunktion sind auf Basis einer Metaanalyse dem systematischen Review von Nilsson zu entnehmen. Dort werden für die Wahrschein-

lichkeit einer erhaltenen Sexualfunktion folgende Werte berechnet: permanente Brachytherapie 76 %, perkutane Strahlentherapie 55 %, nervenschonende radikalen Prostatovesikulektomie 35 % und radikalen Prostatovesikulektomie 25 % (Robinson et al., 2002).

Position 2

In den Bewertungen zur interstitiellen Brachytherapie als Monotherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom vom IQWiG wird diese den aktiven, als potenziell kurativ eingeschätzten Therapiealternativen, der radikalen Prostatektomie und der perkutanen Strahlentherapie gegenübergestellt. Auf Grund des Fehlens direkter und aussagefähiger Vergleichsstudien der interstitiellen Brachytherapie zu den Therapiealternativen für die bestehende Indikation wurde die medizinische Notwendigkeit der Brachytherapie von Seiten des IQWiG nicht als wissenschaftlich belegt angesehen (IQWiG-Abschlussbericht, Seite 95).

Nachfolgend sollen zur Frage der Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der Brachytherapie in Bezug auf die Behandlungsalternativen Prostatektomie und perkutane Strahlentherapie einige ergänzende Aspekte angefügt werden.

Es wird als unstrittig angesehen, dass die aktiven Therapiestrategien (Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie) grundsätzlich als wirksam anzusehen sind.

Die höchste Ergebnissicherheit auf Basis einer prospektiv randomisierten Studie mit knapp 700 Patienten unter 75 Jahren für einen patientenrelevanten Nutzen liegt für die retropubisch radikale Prostatektomie im Vergleich zum „watchful waiting“ vor (Bill-Axelsson et al. 2005). Es konnte durch die Operation eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens, eine Senkung des Risikos der Metastasierung, eine Senkung der Gesamtsterblichkeit der Patienten um 26 % und eine Senkung der tumorbedingten Sterblichkeit um 44 % (nach einer medianen Beobachtungszeit von 8,2 Jahren) durch die Operation im Vergleich zum Behandlungsarm mit abwartender Kontrolle aufgezeigt werden. Kontrovers wird diskutiert, inwiefern diese Studienergebnisse auf alle Altersgruppen übertragbar sind und ob sie auch für Patienten mit durch PSA-Testung entdeckten Tumoren gelten.

Zieht man zu den Bewertungen im IQWiG-Abschlussbericht Auswertungen anderer in den Bericht einbezogener HTA-Berichte hinzu, ergibt sich ein übereinstimmendes Bild, dass hinsichtlich der Evidenzlage bezüglich patientenrelevanter Nutzenparameter zu den aktiven Therapieoptionen zur Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom der radikalen Prostatektomie primär der Vorrang vor den strahlentherapeutischen Alternativen (perkutane Strahlentherapie, wie auch interstitielle Brachytherapie) gebührt.

Trotz der Hinweise auf mögliche Vorteile der interstitiellen Brachytherapie gegenüber der Prostatektomie in Bezug auf die Sexualfunktion und die Harnkontinenz lässt sich die medizinische Notwendigkeit der Brachytherapie bei unzureichendem Nutzenbeleg und eingeschränkten Erkenntnissen zu ihrer Sicherheit nicht begründen. Patienten, die keiner Prostatektomie zugeführt werden können (z. B. auf Grund operationsbedingter Risiken) und bei denen eine aktive Therapie angezeigt ist, sind einer strahlentherapeutischen Behandlungsmethode zuzuführen. Weder für die perkutane Strahlentherapie noch für die interstitielle Brachytherapie liegt ein Nutzenbeleg durch eine randomisierte vergleichende Studie vor. Die Einschätzung des Nutzens für beide Verfahren beruht auf den Ergebnissen von überwiegend retrospektiven Kohortenstudien und bezieht sich auf den PSA-Wert als Surrogatparameter. Auf der Basis der verfügbaren Evidenz der Studien, die im IQWiG-Bericht (und/oder im HTA-Bericht der KBV/BÄK) eingegangen sind, lassen sich keine Unterschiede der Wirksamkeitsergebnisse zwischen perkutaner Bestrahlung und Brachytherapie erkennen. Dies ist jedoch

nicht gleichzusetzen mit einem wissenschaftlich gesicherten Nutzenbeleg der Brachytherapie gegenüber der perkutanen Strahlentherapie (zur kritischen Bewertung der Evidenzlage, der methodischen Einschränkungen und des Surrogatendpunktes PSA als Zielkriterium vgl. IQWiG-Abschlussbericht). Grundsätzlich empfehlenswert sind daher prospektiv randomisiert vergleichende Studien mit patientenrelevanten Endpunkten (krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben) zur interstitiellen Brachytherapie in Gegenüberstellung zur perkutanen Strahlentherapie (wie auch zur Prostatektomie sowie zum „watchful waiting“) bei Patienten mit lokal begrenzten Prostatakarzinomen mit langen Nachbeobachtungen (vermutlich mind. 10 Jahre). Es erscheint derzeit allerdings unrealistisch, dass derart wissenschaftlich aussagefähigere Erkenntnisse mittelfristig gewonnen werden können.

Bei Betrachtung der therapiebedingten Nebenwirkungen lassen sich keine klaren oder konsistenten Unterschiede zu Gunsten der interstitiellen Brachytherapie erkennen (vgl. IQWiG-Abschlussbericht, Seite 72ff), so dass sich für die interstitielle Brachytherapie die medizinische Notwendigkeit nicht mit dem Nebenwirkungsprofil begründen lässt.

Aussagefähige Erhebungen zu patientenrelevanten Versorgungsparametern in der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit Anwendung der interstitiellen Brachytherapie im Vergleich zur Strahlentherapie lagen der TG nicht vor.

5.2.2.4 Notwendigkeit unter Berücksichtigung von besonderen Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität

In der TG werden unterschiedliche Positionen vertreten.

Position 1

In Anbetracht der unter Kapitel 5.2.2.2 diskutierten Aspekte zum Stellenwert der therapeutischen Alternativen erscheint eine abschließende Definition bzw. die Berücksichtigung von besonderen Anforderungen an spezifische Patientengruppen, für die eine Brachytherapie notwendig sein könnte, problematisch.

Die unter Kapitel 4.4.4.2 dargelegten Leitlinienempfehlungen, können jedoch als Orientierung dafür dienen, zu entscheiden, für welche spezifischen Patientengruppen die Brachytherapie eine sinnvolle therapeutische Option sein kann.

Die relevanten Aspekte zur krankheitsspezifischen Lebensqualität sind ebenfalls unter Kapitel 5.2.2.2 bereits im Rahmen der Erörterung der verschiedenen Therapienebenwirkungen adressiert worden. Entscheidungsrelevant ist, dass alle Therapieverfahren mit einem jeweils spezifischen Nebenwirkungspotential verbunden sind, das zwar schwierig vergleichend quantifiziert werden kann, jedoch jeweils in unterschiedlicher Form die krankheitsspezifische Lebensqualität relevant beeinflusst. Hier eine Gewichtung vorzunehmen, kann nur gelingen, wenn man die individuellen Wertvorstellungen des informierten Patienten bei der Therapiewahl mit einbezieht.

In Bezug auf die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität findet das IQWiG keine relevanten Unterschiede für die drei aktiven Therapieverfahren. Da bei allen vom IQWiG bewerteten Studien die Gruppenzuteilung nicht zufällig erfolgte, ist anzunehmen, dass insbesondere bei den retrospektiven Studien (Davis et al., 2001), (Bradley et al., 2004) bei der Therapiewahl die Patientenpräferenz eine wesentliche Rolle gespielt haben könnte. Erfolgt die Auswahl des Therapieverfahrens jedoch unter Einbeziehung der Patientenpräferenz, so ist es eher unwahrscheinlich, dass beim subjektiven Kriterium der allgemeinen Lebensquali-

tät relevante Unterschiede zu ermitteln sind. Auf eine besondere Berücksichtigung von Aspekten der allgemeinen Lebensqualität wird daher verzichtet.

Position 2

In Anbetracht der oben diskutierten Aspekte zum Stellenwert der therapeutischen Alternativen erscheint eine abschließende Definition bzw. die Berücksichtigung von besonderen Anforderungen an spezifische Patientengruppen, für die eine Brachytherapie notwendig sein könnte, problematisch.

Unter wissenschaftlich evidenzbasierten Gesichtspunkten lassen sich keine validen Kriterien hinsichtlich Alter, Komorbidität u. a. identifizieren, die eine medizinische Notwendigkeit der Brachytherapie anstelle der Prostatektomie und/oder anstelle der perkutanen Strahlentherapie bei behandlungsbedürftigen Patienten mit lokal begrenzten Prostatakarzinomen belegen.

Vorliegende Auswertungen zu Lebensqualitätsparametern des IQWiG sind ausführlich in Kapitel 5.1.4 dargestellt und hinsichtlich der medizinischen Notwendigkeit unter Bezugnahme auf die verfügbaren Therapiealternativen ergänzend durch die TG bewertet. Weder lässt sich anhand der vergleichenden Studienbewertungen des IQWiG, noch durch Hinzunahme vorliegender HTA-Berichte eine medizinische Notwendigkeit der interstitiellen Brachytherapie in der hier vorliegenden Indikation bei Verfügbarkeit der Therapiealternativen Prostatektomie, Strahlentherapie und/oder abwartende Kontrolle allein unter den relevanten Aspekten zur Lebensqualität begründen.

5.3 Zusammenfassende Bewertung der Themengruppe zur medizinischen Notwendigkeit der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Auf Basis der dargestellten Abwägungen zur Relevanz der medizinischen Problematik, Behandelbarkeit und Spontanverlauf der Erkrankung, Stellenwert der therapeutischen Alternativen und unter Berücksichtigung von besonderen Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanten Aspekten zur Lebensqualität kommt die TG zu folgenden unterschiedlichen Schlussfolgerungen:

Position 1

Die Notwendigkeit einer Behandlungsalternative zur radikalen Prostatektomie besteht dahingehend, als Patienten, für die eine Operation nicht in Betracht kommt (z. B. Kontraindikationen) ansonsten nicht behandelt werden könnten. Als Alternative existiert dann im Wesentlichen die Möglichkeit der Anwendung der Strahlentherapie. In ihrem Abwägungsprozess kommt ein Teil der TG dahingehend überein, dass die Brachytherapie für bestimmte Patienten auf Grund ihrer Vorteile gegenüber der externen Strahlentherapie (z. B. einzeitiger Eingriff, Vorteile bzgl. der Enddarmfunktion) als notwendig angesehen werden kann, wobei auch potenzielle Nachteile (z. B. invasiver Eingriff) zu berücksichtigen sind, die insbesondere bei der Patientenberatung zu thematisieren sind.

Insbesondere mit Blick auf die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der jeweiligen therapeutischen Verfahren, sollte die Entscheidung über das therapeutische Vorgehen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit dem betroffenen Patienten im Sinne einer informierten und partizipierten Entscheidungsfindung erfolgen. Der Patient muss deshalb in enger Abstimmung von Ärzten mit urologischer, strahlentherapeutischer und onkologischer Fachkompetenz im Rahmen einer eingehenden interdisziplinären Beratung über alle denkbaren Vorge-

hensweisen (z. B. radikale Prostatektomie, externe Bestrahlung, Brachytherapie) bezüglich ihrer Vor- und Nachteile informiert werden.

Position 2

Ein Nutzenbeleg der interstitiellen Brachytherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom im Vergleich zu den bestehenden Therapiealternativen Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie und/oder abwartend kontrollierte Therapiestrategie („watchfull waiting“) mit Aussagen zu patientenrelevanten Nutzenparametern (krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben) auf Basis von wissenschaftlich geprüften Studienerkenntnissen der Evidenzstufen I und II liegt nicht vor.

Hinsichtlich der Nebenwirkungsspektren der aktiven Therapieoptionen Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie und interstitielle Brachytherapie ergeben sich therapiebedingt unterschiedlichen Belastungen, ohne dass eine ausreichende Datenlage verfügbar ist, die die Gleichwertigkeit oder Überlegenheit der Brachytherapie gegenüber den Alternativen belegt. Allein anhand von Hinweisen auf mögliche Vorteile in Bezug auf Nebenwirkungen und Lebensqualitätsparametern kann eine medizinische Notwendigkeit der interstitiellen Brachytherapie nicht sicher begründet werden.

Bei aktiv behandlungsbedürftigen Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom gebührt hinsichtlich der Lokalthherapie evidenzbasiert der Prostatektomie der Vorrang vor strahlentherapeutischen Maßnahmen. Bei aktiv behandlungsbedürftigen Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, die nicht der Prostatektomie zugeführt werden können, sind strahlentherapeutische Maßnahmen angezeigt.

Auf der Basis der verfügbaren Evidenz evaluierter Studien bleibt derzeit unklar, ob die interstitielle Brachytherapie gegenüber der perkutanen Strahlentherapie in der hier vorliegenden Indikation überlegen, unterlegen oder gleichwertig ist, auch wenn Ergebnisse zu krankheitsbedingten Surrogatendpunkten (PSA-Rezidiv) auf der Basis der Evidenzstufe III ähnliche Resultate bezüglich der Anwendung von interstitieller Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie in der Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom ergeben.

Sowohl in den Bewertungen des IQWiG, wie auch in verfügbaren HTA-Berichten, wird die Durchführung von aussagefähigen Studien empfohlen, um den Stellenwert der Brachytherapie im Vergleich zu den genannten Behandlungsalternativen zu definieren. Die Anwendung der interstitiellen Brachytherapie sollte daher zum Schutz der Patienten unter kontrolliert-evaluativen Bedingungen stattfinden. Gleichzeitig könnten damit bislang fehlende Daten insbesondere zur deutschen Versorgungsrealität zum Nutzen zukünftiger Patienten prospektiv generiert werden.

5.4 Bewertungen von HTA's

5.4.1 HTA der KBV / BÄK 2005

Ein aktueller deutscher HTA-Bericht (Brüggemann et al., 2005) wurde unmittelbar vor der Beginn der Bearbeitung des IQWiG-Berichts mit Datum 29.10.2005 fertig gestellt. Die Grundlage für den HTA-Bericht besteht aus internationalen und nationalen Leitlinien, MDK-Gutachten, anlässlich einer Veröffentlichung im Deutschen Ärzteblatt eingegangenen Stellungnahmen sowie aus systematisch recherchierten Reviews, HTA's und Primärpublikationen in internationalen Datenbanken sowie aus zusätzlich über Handsuche identifizierter Literatur. Die Ergebnisse der HTA-Arbeitsgruppe wurden durch systematisch-strukturierte Auswertung in Form eines HTA-Berichts zusammengetragen, dieser ist sowohl einem internem Peer Review durch urologische und strahlentherapeutische Experten als auch einem externen Peer Review durch Mitglieder des wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer unterzogen worden.

Hinsichtlich der interstitiellen Brachytherapie zur Behandlung von Patienten mit lokalbegrenzten Prostatakarzinomen wird im HTA-Bericht von BÄK und KBV aus dem Jahre 2005 ebenfalls hinsichtlich der wissenschaftlichen Grundlagen der Literaturrecherche für den Zwischenzeitraum 2001 – 06/2004 festgehalten, dass definitiv beweiskräftige Evaluationsstudien mit adäquater Kontrollgruppe zum therapeutischen Nutzen der PBT (interstitielle Brachytherapie mit permanenten Strahlern) fehlen (Evidenzstufe I oder II), (Brüggemann et al., 2005). Auf der Basis der verfügbaren Evidenz (Evidenzstufe III) kommt der HTA der KBV/BÄK zu folgendem zusammenfassenden Fazit (S. 178ff):

„(1) Für die PBT wurde bisher ein Wirksamkeitsnachweis durch prospektive, randomisierte Studien mit einer adäquaten Kontrollbedingung und mit Evaluation eines strikten Zielkriteriums (wie z. B. der Gesamt-Überlebenszeit oder der krankheits- bzw. progressionsfreien Überlebenszeit) oder eines prospektiv validierten Surrogat-Endpunkts über eine hinreichend lange Nachbeobachtungsdauer nicht erbracht.

(2) Die Einschätzung des therapeutischen Nutzens der PBT im Vergleich zu den Therapiealternativen radikale Prostatektomie und EBRT basiert auf umfangreichen retrospektiven Kohortenstudien, welche methodische Einschränkungen (u. a. unterschiedliche PSA-Rezidiv-Definitionen) aufweisen. In einer vergleichenden retrospektiven Kohortenstudie [Kupelian et al., 2004] fanden sich hinsichtlich des Surrogat-Zielpunkts bNED bei niedriger Risikogruppierung keine Wirksamkeitsunterschiede zwischen PBT, EBRT und radikaler Prostatektomie. In einer anderen retrospektiven Auswertung hierzu (Potters et al., 2004) wurden auch Gesamt- und krankheitsfreies Überleben untersucht, ohne dass Unterschiede zwischen PBT, EBRT und radikaler Prostatektomie nachweisbar waren. Beide Auswertungen erstreckten sich über eine Nachbeobachtungsdauer von 7 Jahren. Aus nicht-vergleichenden Studien liegen retrospektive Beobachtungsdaten zur PBT über eine Nachbeobachtungsdauer von 12 Jahren vor.

(3) Aus Daten einer Sekundäranalyse einer vorliegenden randomisierten kontrollierten Vergleichsstudie und retrospektiver Kohortenstudien bzw. Fallserien ergeben sich Hinweise für eine bessere klinische Wirksamkeit höherer Strahlendosen. Diese können als indirekter Hinweis für einen genuinen therapeutischen Effekt der PBT, jedoch nicht als sicherer Beleg für eine Wirksamkeit i. S. d. patientenrelevanten Outcomeparameter bei hinreichend langer Nachbeobachtungsdauer verstanden werden.

4) Daten zu Sicherheit, Verträglichkeit und Lebensqualität der PBT im Vergleich zu den anderen Behandlungsoptionen wurden bisher nicht mit zufrieden stellender Validität erhoben. Dies betrifft neben Kurz- insbesondere auch Langzeit-Daten zu möglichen unerwünschten

Effekten. Soweit auf Grund der Studienlage – mit direkten Vergleichen in einem Teil der Untersuchungen – beurteilbar, weist die PBT jedoch gegenüber der radikalen Prostatektomie oder der EBRT keine ungünstigere Wirksamkeits-Verträglichkeits-Relation auf. Mögliche Vorteile der PBT betreffen den Erhalt von Potenz und Urinkontinenz, mögliche Nachteile betreffen rektale Komplikationen und passagere Miktionserschwernis.

(5) Evidenzbasiert gebührt der radikalen Prostatektomie der Vorrang vor allen anderen Therapiealternativen und damit auch gegenüber der PBT. Zwischen konventioneller bzw. konformaler EBRT und PBT ist eine Priorisierung nach der derzeitigen Studienlage jedoch nicht möglich, da Evaluationsstand und vorliegende Wirksamkeits- bzw. Verträglichkeitsdaten als vergleichbar angesehen werden müssen.

(6) Die vorliegenden Daten zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit der geschilderten Behandlungsoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom legen auf Grund des Spektrums unerwünschter Effekte nahe, die Entscheidung für ein bestimmtes Vorgehen unter weitestgehender Einbeziehung der Präferenzen des betroffenen Patienten zu treffen. Hierfür ist eine entsprechend ausführliche und eingehende Information des Patienten über Wirksamkeit und Verträglichkeit notwendig, um einer partizipativen Entscheidungsfindung den Weg zu bereiten.

Dabei sollte die interdisziplinäre Beratung möglichst unabhängig von anwenderorientierten Interessen erfolgen und deshalb idealerweise in Zentren durchgeführt werden, die mehrere therapeutische Verfahren (radikale Prostatektomie, EBRT und PBT) einsetzen und im Einzelfall auch kontrolliertes Zuwarten als Option bedenken.“

5.4.2 Bewertungen aus anderen HTA's

Titel	Jahr der Veröffentlichung	enthaltene Datenbasis (deskriptiv)	Ergebniszusammenfassung	Fazit der Autoren des HTA
<p>Patterson J. Brachytherapy for localised prostate cancer. STEER 2001; Vol. 1: No 1</p>	<p>2001</p>	<p>Systematische Literatursuche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medline 1966 - 11/2001 • Embase 1980 - 11/2001 • Cochrane 2001 Issue 3 • NHS Health Technology Assessment Database • NHS Economic Evaluation database <p>Gefundene Evidenz: ein systematischer Review (Wills F 1999), keine Rcts, zwei Kohortenstudien von niedriger Qualität, etliche Fallserien</p>	<p>Fragestellung: Wirkungen der Brachytherapie im Vergleich zur externen Bestrahlung, radikalen Prostatektomie, watchful waiting oder medikamentösen Behandlungen bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom.</p> <p>Aussagen zur Wirkung: Mangel an belastbaren Daten; Langzeitstudien (Rcts) sind notwendig, um den Stellenwert der Brachytherapie beurteilen zu können, insbesondere auch für welche Patienten sie besonders geeignet erscheint.</p>	<p>Solange keine besseren Studien verfügbar sind, bleiben Aussagen zur Wirkung (z. B. Einfluss auf die Mortalität, sexuelle Funktion, Bestrahlungsnebenwirkungen) der Brachytherapie unsicher.</p>
<p>Low dose rate brachytherapy for localised prostate cancer. NICE July 2005; ISBN 1-84629-059-7</p>	<p>2005</p>	<p>Systematische Literatursuche: vom 01.01.2002 - 14.06.2004 in Medline, Embase, Cochrane, Science Citation Index, Studienregister, Internet</p> <p>Gefundene Evidenz: 24 Studien + 8 zusätzliche Studien gefunden nach dem 14.06.2004, 1 HTA, kein Rct</p>	<p>Fragestellung: Bewertung der Methode als Grundlage für Empfehlungen des „Interventional Procedures Advisory Committee“</p> <p>Aussagen zur Wirkung: Die eingeschlossenen Kohortenstudien zeigten keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Brachytherapie, der externen Bestrahlung und der radikalen Prostatektomie. Beratende Fachexperten sahen die Brachytherapie als etablierte Methode an mit vergleichbaren Ergebnissen zur externen Bestrahlung und der radikalen Prostatektomie bei ausgewählten Patienten.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Die aktuelle Evidenz zur Sicherheit sowie kurz- bis mittelfristigen Wirkung der Brachytherapie erscheint ausreichend, um die Anwendung der Brachytherapie zu empfehlen. • Die meisten Daten zur Wirkung beziehen sich auf die Reduktion von PSA-Werten sowie bioptischen Untersuchungen. Die Effekte auf die Lebensqualität der Patienten und das Langzeit-Outcome bleiben unsicher. Anwender sollten Patienten über diese Unsicherheiten informieren sowie über alternative Behandlungsoptionen.

			<p>Aussagen zur Sicherheit: Komplikationen wurden generell nicht gut berichtet; eine Studie zeigte bei der Brachytherapie deutlich geringere Impotenzraten als bei der Operation, die Inkontinenzraten waren vergleichbar. Beratende Fachexperten gaben als mögliche Nebenwirkungen Inkontinenz, Infektion und erektile Dysfunktion an.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Planung und Durchführung des Eingriffs im interdisziplinären Team bestehend aus einem Radiologen, Urologen und Onkologen notwendig. • Weitere Evaluationen vor allem zur Lebensqualität sowie Langzeit-Überleben sinnvoll.
<p>Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A. A systematic overview of the radiation therapy effects in prostate cancer. Acta Oncol 2004; 43 (4): 316-381 (= SBU: Radiotherapy for cancer in Sweden, Section 11 Prostate cancer)</p>	<p>2003 /2004</p>	<p>2 randomisierte Studien mit 116 Patienten von moderater Qualität</p> <p>2 prospektive nicht randomisierte Studien mit 898 Patienten von hoher Qualität</p> <p>6 prospektive nicht randomisierte Studien mit 306 Patienten von moderater Qualität</p> <p>22 retrospektive Fallserien mit 9745 Patienten von hoher Qualität</p> <p>11 retrospektive Fallserien mit 1275 Patienten von moderater Qualität</p>	<p>Die digitale retropubische low-dose Seedimplantation sollte durch die mittels transrektalen Ultraschall (TRUS) geführte Seedplatzierung unter Verwendung einer Seedplanungssoftware ersetzt werden.</p> <p>Die Langzeitergebnisse (> 5 Jahre) der TRUS-geführten Brachytherapie (BRT) erscheinen ähnlich zu den Ergebnissen der Operation (RP) und 3-dimensionalen konformalen Radiotherapie (3DCRT) für Patienten mit niedrigem Risiko Karzinomen (PSA < 10, T0-T2a, GS ≤ 6).</p> <p>Für Patienten mit ungünstigen Risikofaktoren (PSA ≥ 10, T-Stadium ≥ 2b, GS ≥ 7) erscheint die BRT weniger effektiv im Vergleich zur kombinierten HDR BRT + RT und 3DCRT mit einer Dosis ≥ 74 GY, der Stellenwert der Kombinationstherapie mit EBRT und neo-adjuvanter Hormontherapie muss noch durch prospektive Studien geklärt werden</p> <p>Die Ergebnisse nach I-125 und Pd-103 BRT zeigen keine großen Unterschiede</p>	<p>Es existieren keine randomisierten Studien, die die Ergebnisse von radikaler Prostatektomie, externer Strahlentherapie und Brachytherapie bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom vergleichen. Jedoch, unter Zuhilfenahme von allgemein akzeptierten Prognosemarkern (PSA, GS, T-Stadien), konnten solche Vergleiche ermöglicht werden. Es gibt umfangreiche Dokumentationen aus großen monozentrischen und multizentrischen Serien von Patienten dieses Krankheitsstadiums (PSA < 10, T0 - T2b, GS ≤ 6), die zeigen, dass die Ergebnisse der externen Strahlentherapie und der Brachytherapie vergleichbar sind mit den Operationsergebnissen.</p>

			Die Toxizität der low-dose BRT ist akzeptabel	
Alibhai and Klotz. A systematic review of randomized trials in localized prostate cancer. Can. J. Urology; 11 (1): 2110-2117	2004	<p>Systematische Literatursuche: Medline 1966 - 03/2003</p> <p>Gefundene Evidenz: Neun Publikationen von vier separaten randomisierten Studien.</p>	<p>Fragestellung: Publizierte randomisierte Studien zu Behandlungsoptionen des lokalisierten Prostatakarzinoms sollen bewertet und eingeschätzt werden.</p> <p>Aussagen zur Wirkung: Keine Studie untersuchte vergleichend die Brachytherapie. Brachytherapieverfahren werden nur am Rande erwähnt, da in den beschriebenen Studien nicht angewendet.</p>	Keine spezielle Aussage zur Brachytherapie. Die SPIRIT-Studie wird als derzeit laufende Studie erwähnt.
Brachytherapy for the treatment of prostate cancer. MSAC Application 1089 Assessment report. First printed April 2006 ISBN 0 642 82804 0	2005	<p>Systematische Literatursuche: Von 1999-02/2005 in Medline, Pre-Medline, Embase, Current Contents, CINAHL, EBM und HTA Webseiten und Überprüfen von Literaturlisten (Beschränkung auf 1999, da es bereits einen HTA von 2000 gibt)</p> <p>Gefundene Evidenz: 13 systematische Reviews von Fallserien und vergleichenden Studien (hier bezeichnet als Level III-2) und vier nicht randomisierte Kohortenstudien (hier Level III-2), kontrollierte randomisierte Studien wurden nicht identifiziert</p>	<p>Fragestellung: Bewertung der Brachytherapie im Vergleich zu radikaler Prostatektomie, externer Strahlentherapie und aktivem Zuwarten. Empfehlung zur Kostenübernahme aus dem HTA 2000 sollte überprüft werden.</p> <p>Aussagen zur Wirkung: Die vorliegende Evidenz zeigt keinen Unterschied im Überleben oder der Krankheitsprogression zwischen Brachytherapie, radikaler Prostatektomie und externer Strahlentherapie. Ein Vergleich zwischen Brachytherapie und kontrolliertem Zuwarten ist nicht möglich.</p> <p>Aussagen zur Sicherheit: Es gibt Hinweise das die Brachytherapie vergleichbar oder besser ist als die radikale Prostatektomie und die externe Strahlentherapie im Hinblick auf die sexuelle Funktion. Eine relative Überlegenheit im Vergleich zur radikalen Prostatektomie zeigt sich in der Urinkontinenz.</p>	<p>Es wird darauf hingewiesen, dass auf Grund der bisherigen Studienlage die Interpretation der Daten nur eingeschränkt möglich ist. Prospektive Studien werden für notwendig erachtet.</p> <p>Vorläufige Kostenübernahme wird empfohlen unter folgenden Voraussetzungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Stadium T1 und T2, Gleason score ≤ 6, PSA ≤ 10 ng/ml, Prostatavolumen kleiner 40 cc, Lebenserwartung mehr als 10 Jahre • Durchführung in einer zugelassenen Einrichtung („approved site“)

B BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

			Brachytherapie könnte mit höheren Raten an irritativen und obstruktiven Harntraktsymptomen einhergehen. Widersprüchliche Ergebnisse ergaben sich bei der Darmfunktion.	
--	--	--	--	--

5.5 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens

Am 20. Februar 2003 beschloss der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen das Thema „Interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom“ zu beraten. Maßgebenden Dachverbänden der Ärzte-Gesellschaften der jeweiligen Therapierichtungen, den Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis wurde Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Insgesamt gingen beim Bundesausschuss zwei Stellungnahmen zur Brachytherapie anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas ein.

Der Fragenkatalog (siehe Kapitel 8.1) des G-BA wird durch die Stellungnehmenden (s. Kapitel 8.2) detailliert beantwortet und mit Literaturangaben hinterlegt. Die in den Stellungnahmen aufgeführte Literatur wurde vom IQWiG in die Berichtserstellung einbezogen.

Die Stellungnehmenden sehen die Wirksamkeit der PBT hinsichtlich des PSA-freien Überlebens in zahlreichen Studien als belegt an. Auf Grund fortlaufender technischer Weiterentwicklung seien in Zukunft noch bessere Ergebnisse bezüglich Mortalität und Nebenwirkungsprofil/Sicherheit zu erwarten. Es wird eine gleichwertige Wirksamkeit der PBT, RP und EBRT für „low-risk“-Tumore gesehen und Studienergebnisse hierzu differenziert dargestellt.

Ebenso werden die in Studien untersuchten Nebenwirkungen differenziert dargestellt, wobei Inkontinenz, Impotenz und Komplikationen im Enddarmbereich ausführlicher diskutiert werden. Strahlenbedingte Komplikationen seien geringer ausgeprägt als bei der EBRT oder der 3D-konformalen Radiotherapie. Impotenzraten lägen unter denen nach RP. Insgesamt seien schwerwiegende Nebenwirkungen bei der heute angewandten PBT selten.

Bezüglich der Indikationen für die Anwendung der PBT und der Behandlungsdurchführung wird auf Empfehlungen der interdisziplinären Arbeitsgruppe Brachytherapie der DGU, DEGRO, BVDSst und BDU sowie der ESTRO/EAU/EORTC verwiesen.

Zusammenfassend befürworten die Stellungnehmenden die PBT als Therapiealternative zur RP, EBRT und HT (s. auch Kapitel 8.3).

6 Zusammenfassung

In der TG werden unterschiedliche Positionen vertreten.

Position 1

Unter Berücksichtigung der IQWiG-Empfehlungen, ergänzenden Auswertungen nationaler und internationaler HTA und Würdigung der Stellungnahmen ergeben sich für die Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der permanenten „low dose“ Brachytherapie folgende zusammenfassende Schlussfolgerungen:

Im Hinblick auf die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsspezifische Mortalität lassen sich zur permanenten Brachytherapie keine Rückschlüsse auf einen Vor- oder Nachteil im Vergleich zur anderen Therapieoptionen ziehen. Genauso wenig kann aber auch eine diesbezügliche Gleichwertigkeit abgeleitet werden.

Für den Endpunkt PSA-Rezidivfreiheit besteht für die Gruppe der „Niedrig-Risiko-Patienten“ (PSA < 10, T0-T2a, GS ≤ 6) eine ausreichende Sicherheit dafür, dass sich die Ergebnisse der Brachytherapie medizinisch nicht relevant von denen der externen Strahlentherapie bzw. radikalen Prostatektomie unterscheiden. Unter Berücksichtigung der möglichen Vorteile der Brachytherapie hinsichtlich Organfunktion und Lebensqualität bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und unter der Bedingung einer differenzierten Patientenaufklärung über Vor- und Nachteile aller Behandlungsoptionen, ist daher für diese Gruppe ein ausreichender Nutzenbeleg gegeben. Insbesondere für Patienten für die eine Operation nicht in Betracht kommt (z. B. bei Kontraindikationen) kann die Brachytherapie auf Grund ihrer Vorteile gegenüber der externen Strahlentherapie (z. B. einzeitiger Eingriff, Vorteile bzgl. der Enddarmfunktion) als eine medizinisch notwendige Therapie angesehen werden, wobei auch potenzielle Nachteile (z. B. invasiver Eingriff) zu berücksichtigen sind, die insbesondere bei der Patientenberatung zu thematisieren sind.

Mit Blick auf die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der jeweiligen therapeutischen Verfahren, sollte die Entscheidung über das therapeutische Vorgehen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit dem betroffenen Patienten im Sinne einer informierten und partizipierten Entscheidungsfindung erfolgen. Der Patient muss deshalb in enger Abstimmung von Ärzten mit urologischer, strahlentherapeutischer und onkologischer Fachkompetenz im Rahmen einer eingehenden Beratung über alle möglichen Therapieoptionen und ihre Vor- und Nachteile informiert werden.

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wird daher von einem Teil der TG empfohlen, Nutzen und medizinische Notwendigkeit für die ultraschallgesteuerte permanente „low dose“ Brachytherapie als Monotherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom für Patienten der „Niedrig-Risiko- Gruppe“ (PSA < 10, T0-T2a, GS ≤ 6) anzuerkennen.

Position 2

Ein Nutzenbeleg der interstitiellen Brachytherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom im Vergleich zu den bestehenden Therapiealternativen Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie und/oder abwartend kontrollierte Therapiestrategie („watchfull waiting“) mit Aussagen zu patientenrelevanten Nutzenparametern (krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben) auf Basis von wissenschaftlich geprüften Studienerkenntnissen der Evidenzstufen I und II liegt nicht vor.

Da es sich beim lokal begrenzten Prostatakarzinom weder um eine seltene Erkrankung, noch bei der Brachytherapie um eine Methode ohne vorhandene Alternative handelt, ist es angemessen, Studien dieser Evidenzstufen für den Nutznachweis zu fordern. Hinsichtlich der Nebenwirkungsspektren der aktiven Therapieoptionen Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie und interstitielle Brachytherapie ergeben sich therapiebedingt unterschiedliche Belastungen, ohne dass eine ausreichende Datenlage verfügbar ist, eine Gleichwertigkeit oder Überlegenheit der Brachytherapie gegenüber den Alternativen zu belegen. Allein anhand von Studienerkenntnissen zu Nebenwirkungen und Lebensqualitätsparametern kann eine medizinische Notwendigkeit der interstitiellen Brachytherapie nicht sicher begründet werden.

Sowohl in den Bewertungen des IQWiG, wie auch in verfügbaren HTA-Berichten, wird die Durchführung von aussagefähigen Studien empfohlen, um den Stellenwert der Brachytherapie im Vergleich zu den genannten Behandlungsalternativen zu definieren. Die Anwendung der interstitiellen Brachytherapie sollte daher zum Schutz der Patienten unter kontrolliert-evaluativen Bedingungen stattfinden. Gleichzeitig könnten damit bislang fehlende Daten insbesondere zur deutschen Versorgungsrealität zum Nutzen zukünftiger Patienten prospektiv generiert werden.

7 Hintergrundliteratur

Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280 (11): 975-80.

Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57 (3): 315-21.

Aus G, Becker C, Franzen S, Lilja H, Lodding P, Hugosson J. Cumulative prostate cancer risk assessment with the aid of the free-to-total prostate specific antigen ratio. *Eur Urol* 2004; 45 (2): 160-5.

Bestmann B, Loetters C, Diemer T, Weidner W, Kuchler T, Rohde V. Prostate-specific symptoms of prostate cancer in a German general population. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007; 10 (1): 52-9.

Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlen BJ, Johansson JE. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352 (19): 1977-84.

Blasko JC, Mate T, Sylvester JE, Grimm PD, Cavanagh W. Brachytherapy for carcinoma of the prostate: techniques, patient selection, and clinical outcomes. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12 (1): 81-94.

Bradley EB, Bissonette EA, Theodorescu D. Determinants of long-term quality of life and voiding function of patients treated with radical prostatectomy or permanent brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int* 2004; 94 (7): 1003-9.

Brüggemann M, Horenkamp D, Klakow-Frank R, Koch D, Rheinberger P, Schiffner R, Wetzel H, Zorn U, Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Permanente interstitielle Brachytherapie (Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom. Ein Health Technology Assessment der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Berlin: KBV, 2005 .

Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskovitz B, Livne PM, Warner J. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; 330 (4): 242-8.

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280 (11): 969-74.

Davis JW, Kuban DA, Lynch DF, Schellhammer PF. Quality of life after treatment for localized prostate cancer: differences based on treatment modality. *J Urol* 2001; 166 (3): 947-52.

Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J, Horwich A. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353 (9149): 267-72.

Flocks RH, Kerr HD, Elkins HB, Culp D. Treatment of carcinoma of the prostate by interstitial radiation with radio-active gold (Au 198): a preliminary report. *J Urol* 1952; 68 (2): 510-22.

Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992; 23 (3): 273-9.

Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. [Some physico-chemical characteristics of "seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII]. *Nihon Hoigaku Zasshi* 1971; 25 (4): 322-4.

Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol*, Epub 2007 Sep 19 .

Helpap B, Bocking A, Dhom G, Faul P, Kastendieck H, Leistenschneider W, Muller HA. Klassifikation, histologisches und zytologisches Grading sowie Regressionsgrading des Prostatakarzinoms. [Classification, histologic and cytologic grading and regression grading of prostate cancer]. *Urologe A* 1985; 24 (3): 156-9.

Higgins B, Thompson IM. The Prostate Cancer Prevention Trial: current status. *J Urol* 2004; 171 (2 Pt 2): S15-S17.

Martin RM, Gunnell D, Hamdy F, Neal D, Lane A, Donovan J. Continuing controversy over monitoring men with localized prostate cancer: a systematic review of programs in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2006; 176 (2): 439-49.

Medical Services Advisory Committee (MSAC). Brachytherapy for the treatment of prostate cancer. (May 2005) Assessment report. 2006; i-v, 1-77.

Miller K, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU). Leitlinien zur Diagnostik von Prostatakarzinomen. *Urologe A* 1999; 38: 388-401.

Nilsson S, Norlen BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004; 43 (4): 316-81.

Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277 (18): 1445-51.

Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, Kupelian PA. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* 2004; 71 (1): 29-33.

Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54 (4): 1063-8.

Rohde V, Katalinic A, Wasem J, Aidelsburger P. Prostataerkrankungen. In: **Robert Koch-Institut (Eds.)**. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 36. Berlin: Robert Koch-Institut, 2007.

Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A, Venselaar J, Hoskin P. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2007; 83 (1): 3-10.

Terk MD, Stock RG, Stone NN. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol* 1998; 160 (4): 1379-82.

Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA, Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $<$ or $=4.0$ ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350 (22): 2239-46.

Tward JD, Lee CM, Pappas LM, Szabo A, Gaffney DK, Shrieve DC. Survival of men with clinically localized prostate cancer treated with prostatectomy, brachytherapy, or no definitive treatment: impact of age at diagnosis. *Cancer* 2006; 107 (10): 2392-400.

Vijverberg PL, Blank LE, Dabhoiwala NF, de Reijke TM, Koedooder C, Hart AA, Kurth KH, Gonzalez GD. Analysis of biopsy findings and implant quality following ultrasonically-guided 125I implantation for localised prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1993; 72 (4): 470-7.

Wallner K, Roy J, Harrison L. Dosimetry guidelines to minimize urethral and rectal morbidity following transperineal I-125 prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32 (2): 465-71.

Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17 (2): 159-63.

Wirth MP, Herrmann T, Aiken P, Kovacs G, Muller H, Hakenberg OW, Ahlemann L, Schalkhauser K. Empfehlungen zur Durchfuehrung der alleinigen, permanenten, interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. [Recommendations for permanent, interstitial brachytherapy alone in localized prostate carcinoma]. *Urologe A* 2002; 41 (4): 369-73.

Wong YN, Mitra N, Hudes G, Localio R, Schwartz JS, Wan F, Montagnet C, Armstrong K. Survival associated with treatment vs observation of localized prostate cancer in elderly men. *JAMA* 2006; 296 (22): 2683-93.

8 Anhang

8.1 Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Beratungsthemas

Fragen zur Methode

1. Bitte beschreiben Sie kurz den Ablauf und die technische Charakteristik des Verfahrens.
2. Welche radioaktiven Arzneimittel werden benutzt und für welche Anwendungsindikationen sind diese zugelassen?

Fragen zur Wirksamkeit

3. Wie ist ein lokal begrenztes Prostata-Ca in den gängigen Klassifikationen definiert und wird die permanente Brachytherapie auch in anderen Stadien als diesen eingesetzt?
4. Anhand welcher Methoden wird ein zu behandelndes Prostata-Ca diagnostiziert und seine Stadien bestimmt?
5. Welche Ziele gelten, in Abhängigkeit vom spezifischen Stadium, für die Behandlung des Prostata-Ca?
6. Welche Ein- /Ausschlusskriterien für die permanente Brachytherapie können Sie benennen?
7. Wie ist die Wirksamkeit der permanenten Brachytherapie im Hinblick auf die in Frage 5 genannten Ziele für die jeweiligen Stadien des Prostata-Ca belegt?
8. Mit welcher Diagnostik (z.B. Untersuchungstechniken, Apparaten, Gesundheitsskalen, Laborparameter) werden die therapeutischen Ergebnisse (Zielgrößen) beurteilt?
9. Wie ist die Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der in Frage 6 genannten Diagnostik belegt?
10. Welche Risiken sind mit der Behandlung mittels der permanenten Brachytherapie verbunden?

Fragen zum Vergleich mit anderen Methoden

11. Welche anderen Methoden stehen zur Behandlung des Prostata-Ca grundsätzlich zur Verfügung und nach welchen Kriterien erfolgt die Zuordnung der Patienten zu diesen Verfahren?
12. Wie ist die Wirksamkeit der permanenten Brachytherapie im Vergleich zu anderen (etablierten) Behandlungsmethoden und / oder im Vergleich zum Spontanverlauf der Erkrankung? Bietet die permanente Brachytherapie Vorteile und wie sind diese belegt?
13. Werden durch den Einsatz der permanenten Brachytherapie andere Verfahren obsolet (ggf. teilweise oder bei bestimmten Stadien des Prostata-Ca)?

Ergänzende Fragen zur Anwendung

14. Gibt es verschiedene Verfahren der permanenten Brachytherapie, wie werden sie bezeichnet, worin bestehen die Unterschiede und welches ist als optimal anzusehen?
15. Mit welchem Therapieschema und in welcher Frequenz (ggf. in Kombination mit anderen Therapien) sollte die permanente Brachytherapie entsprechend den Stadien des Prostata-Ca zum Einsatz kommen und durch wen sind die Standards festgelegt?
16. Welche diagnostischen und therapeutischen Schritte sind notwendigerweise unmittelbar mit der Durchführung der permanenten Brachytherapie verbunden (z.B. Anästhesie, Bildkontrolle)?
17. Sind die Patienten zur Durchführung der Therapie stationär aufzunehmen (wie lange?) oder kann diese ebenso gut ambulant erbracht werden (unter welchen Bedingungen?)?
18. Welche Qualifikationen sind vom Anwender zu fordern?

Fragen zur Epidemiologie und Ökonomie

19. Wie hoch ist die Prävalenz / Inzidenz des Prostata-Ca in Deutschland?
20. Wie hoch sind die unmittelbaren und beim Behandler entstehenden betriebswirtschaftlichen Kosten (Arztkosten, Kosten med. Hilfspersonal, Sachkosten) der Behandlung eines Patienten mit der permanenten Brachytherapie? (je Anwendung /je Therapiezyklus und je Kalenderjahr)
21. Liegen Ihnen Daten oder Studien zu den Gesamtbehandlungskosten oder der Kosteneffektivität einer Behandlung des Prostata-Ca unter Verwendung der permanenten Brachytherapie im Vergleich zur Behandlung des Prostata-Ca mit anderen Therapien vor?
22. Welche Kosten könnten durch den Einsatz der permanenten Brachytherapie vermieden werden?

Ergänzungen

23. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?

8.2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

Lfd. Nr	Institution	Autor	Titel	Briefdatum	Eingangsdatum
1	Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Prostataseedimplantation (IAP)	Dr. J. Zimmermann	Stellungnahme zum Fragenkatalog mit dazugehöriger Literatur	24.11.2003	02.12.2003
2	BVMed	Facharbeitsgruppe der beteiligten Hersteller des BVMed	Beantwortung des Fragenkataloges mit dazugehöriger Literatur	09.01.2004	14.01.2004

8.3 Synopse der eingegangenen Stellungnahmen zur Veröffentlichung des Beratungsthemas durch die Themengruppe

	Antworten	Institution
Fragen zur Methode		
1. Bitte beschreiben Sie kurz den Ablauf und die technische Charakteristik des Verfahrens.	Differenzierte Beschreibung des Verfahrens der PBT unter enger Zusammenarbeit der Fachdisziplinen Urologie, Strahlentherapie sowie medizinischer Physik	IAP
	Ausführliche Beschreibung der Seed- Implantation mit Prä- und Post-Plan	BVMed
2. Welche radioaktiven Arzneimittel werden benutzt und für welche Anwendungsindikationen sind diese zugelassen?	Für Prostatatumore: Jod-125 und Palladium-103 nicht als radioaktive Arzneimittel, sondern nach Definition der Europäischen Direktive 90 / 385 / EEC als aktive implantierbare Medizinprodukte	(IAP)
	Es würden keine radioaktiven Arzneimittel benutzt, sondern radioaktive Implantate, die als Medizinprodukte klassifiziert seien; im Wesentlichen handele es sich um die Radioisotope ¹²⁵ Iod und seltener ¹⁰³ Palladium	BVMed
Fragen zur Wirksamkeit		
3. Wie ist ein lokal begrenztes Prostata-Ca in den gängigen Klassifikationen definiert und wird die permanente Brachytherapie auch in anderen Stadien als diesen eingesetzt?	TNM als gebräuchliche Klassifikation für Prostatakarzinome; differenzierter Verweis an verschiedene Leitlinien und Arbeitsgruppen (u. a. DGU, DEGRO, ESTRO/EAU/EORTC, ABS) unter Berücksichtigung weiterer Faktoren (u. a. Gleason-Score, initiale PSA, Lebenserwartung, Kontraindikationen, Prostatavolumen)	IAP
	In Deutschland werde die permanente interstitielle Brachytherapie überwiegend als Monotherapie mit ¹²⁵ Iod bei lokal begrenztem Prostatakarzinom eingesetzt, das sich nach TMN wie folgt klassifiziere: < T2b, N0, M0. Weiterhin würden zur Risikoabschätzung Partin-Tabellen, Gleason-Score, PSA-Wert und klinischer Tastbefund verwendet.	BVMed
4. Anhand welcher Methoden wird ein zu behandelndes Prostata-Ca diagnostiziert und seine Stadien bestimmt?	Schematische Darstellung der Diagnostik unter Berücksichtigung von DRU, TRUS, PSA, IPPS, CT / MRI (LK-Staging), Biopsie, Skelett-Szintigramm, Lymphadenektomie	IAP
	Die Diagnostik erfolge anhand klinischen Tastbefundes, Bestimmung des Serum- PSA- Spiegels, Durchführung einer Stanzbiopsie, ggf. zusätzlich ergänzt um CT, MRT, Knochen-szintigraphie oder operatives Lymphknotenstaging.	BVMed
5. Welche Ziele gelten, in Abhängigkeit vom spezifischen Stadium, für die Behandlung des Prostata-Ca?	Kuration als Ziel der Behandlung eines Prostatakarzinoms im Frühstadium unter Berücksichtigung des Patienten-Wunsches nach bestmöglichem Erhalt der Lebensqualität	IAP
	Heilung als Ziel	BVMed

6. Welche Ein- /Ausschlusskriterien für die permanente Brachytherapie können Sie benennen?	Verweis an differenzierte Darstellung aus den Richtlinien der Fachgesellschaft (s. Beantwortung der Frage 3)	IAP
	Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien aus den Empfehlungen der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Brachytherapie der DGU, DEGRO, BVDSSt und BDU sowie der ESTRO/EAU/EORTC	BVMed
7. Wie ist die Wirksamkeit der permanenten Brachytherapie im Hinblick auf die in Frage 5 genannten Ziele für die jeweiligen Stadien des Prostata-Ca belegt?	Lokale Tumorkontrolle und krankheitsfreies Überleben als therapeutisches Ziel für das lokal begrenzte Prostatakarzinom; krankheitsfreies Überleben sei gemeinhin als PSA-rückfallfreies Überleben definiert; differenzierte Darstellung von Studienergebnissen aus der Literatur unter Berücksichtigung von Risikogruppen; es werden Ergebnisse in Form von DFS bzw. bNED bzw. PRFS in einer Spannweite von 70 - 99 % bei einem medianen Follow-up von 27 - 122 Monaten zitiert; es wird darauf hingewiesen, dass auf Grund technischer Neuerungen noch bessere Ergebnisse bezüglich Mortalität und Nebenwirkungsprofil / Sicherheit zu erwarten sind	IAP
	Die Wirksamkeit bei Pat. mit niedrig- Risiko Karzinomen sei in zahlreichen Studien mit inzwischen bis zu 13-jähriger Nachbeobachtungszeit belegt. Das PSA- negative Überleben schwanke nach mindestens 5-jähriger Nachbeobachtungszeit zwischen 75- 97 %. Auf Grund fortlaufender technischer Weiterentwicklungen seien zukünftig noch bessere Ergebnisse zu erwarten. (Aussagen mit Literatur belegt)	BVMed
8. Mit welcher Diagnostik (z. B. Untersuchungstechniken, Apparaten, Gesundheitsskalen, Laborparameter) werden die therapeutischen Ergebnisse (Zielgrößen) beurteilt?	PSA-Verlauf, DRU, Biopsie bei V. a. Rezidiv (frühestens nach einem Jahr), TRUS und Skelettszintigramm (nur bei PSA-Anstiegen > 10 ng/ml); differenzierte Darstellung von PSA-Verlaufskontrolle, PSA-Nadir, biochemischem Rezidiv gemäß ASTRO-Konsensuspapier und PSA-Bounce	IAP
	Darstellung eines zeitlichen Ablaufs eines Nachsorgeplans aus verschiedenen Empfehlungen. Besondere Bedeutung des Post-Plan zur Überprüfung der Qualität der Implantation. Klinisch sei die PSA-Verlaufskontrolle am wichtigsten (Angabe von Studienergebnissen).	BVMed
9. Wie ist die Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der in Frage 6 genannten Diagnostik belegt?	Verweis unter Bezug auf Literaturquellen unter Frage 7 (s. Beantwortung der Frage 7)	IAP
	Bezugnahme auf Antwort auf Frage 7.	BVMed
10. Welche Risiken sind mit der Behandlung mittels der permanenten Brachytherapie verbunden?	Strahlenbedingte Komplikationen schienen geringer ausgeprägt zu sein als bei EBRT oder der 3D-konformalen Radiotherapie; Differenzierung zwischen akuter und chronischer Toxizität, zwischen urethralen, rektalen und sexuellen Irritationen; differenzierte Darstellung von spezifischen PBT-Nebenwirkungen anhand von Literaturquellen; es wird darauf hingewiesen, dass auf Grund technischer Neuerungen / Modifikationen noch bessere Ergebnisse bezüglich Nebenwirkungsprofil / Sicherheit zu erwarten sind	IAP

	Zu den Risiken der Behandlung wird eine Übersichtstabelle dargestellt mit Häufigkeiten, die in Studien festgestellt wurden. Diskutiert werden Inkontinenz (unterschiedliche Definition der Inkontinenz, Senkung der akzeptierten Strahlendosis für die Urethra, Risiko durch TUR-P mit größerem Substanzdefekt sei für Schwankungen der Häufigkeit verantwortlich), Impotenz (altersabhängige Steigerung, Therapie mit Sildenafil möglich, bei der radikalen PE höhere Impotenzraten) und Komplikationen im Enddarmbereich (Auftreten im Vergleich zur externen Strahlentherapie nur in Ausnahmefällen). Schwerwiegende UAW seien durch die technischen Verbesserungen der Methode immer geringer geworden und mittlerweile äußerst selten.	BVMed
Fragen zum Vergleich mit anderen Methoden		
11. Welche anderen Methoden stehen zur Behandlung des Prostata-Ca grundsätzlich zur Verfügung und nach welchen Kriterien erfolgt die Zuordnung der Patienten zu diesen Verfahren?	EBRT, RP, antiandrogene Hormontherapie, Watchful Waiting; neuere Methoden: HIFU und Cryotherapie; Zuweisung nach Wissenstand und Präferenz des Therapeuten; objektive Entscheidungshilfe durch erfahrungsbasierte Datenbanken, die auf die individuelle Prognose auf Grund von Risikoparametern (PSA, Gleason-Score, Befallsmuster) schließen lassen (Verweis auf Partintabellen, Kattan-Nomogramm)	IAP
	RP, EBRT/IMRT bzw. in Kombination mit HDR, kontrolliertes Zuwarten, hormonablativ Behandlung, Kryotherapie, HIFU; Zuführung abhängig von Alter, Komorbidität, Patientenpräferenzen, Aufklärung über Belastung und Nebenwirkungsprofil	BVMed
12. Wie ist die Wirksamkeit der permanenten Brachytherapie im Vergleich zu anderen (etablierten) Behandlungsmethoden und / oder im Vergleich zum Spontanverlauf der Erkrankung? Bietet die permanente Brachytherapie Vorteile und wie sind diese belegt?	Prospektiv randomisierte Studien lägen nicht vor. Ursächlich hierfür sei ev. eine Befangenheit der behandelnden Urologen wie auch Strahlentherapeuten sowie zusätzlich Patienten-Rekrutierungs-Probleme für eine Randomisierung; auch die RP sei nicht durch randomisierte, prospektive Untersuchungen gegenüber anderen Verfahren evaluiert; nach Untersuchungen anderer HTA-Gruppen (z. B. Australien ISBN 0642 73587 5; Kanada CCOHTA 0212002) gleichwertige Wirksamkeit der PBT für die "Low-Risk" gegenüber den etablierten Verfahren der RP und der EBRT; differenzierte Darstellung von Studienergebnissen unter Berücksichtigung einer Risikostratifizierung	IAP
	Ein Vergleich der rezidivfreien Überlebensraten nach 4 - 5 Jahren zwischen Kollektiven, die einer RP, EBRT oder einer PBT unterzogen wurden, zeige in Niedrigrisikogruppen vergleichbare Ergebnisse. Differenzierte Darstellung von Studienergebnissen erfolgt, auch unter Berücksichtigung von Ergebnissen aus Studien zur Lebensqualität. Demnach besäße die PBT den Vorteil einer ambulanten Durchführbarkeit sowie bei gleicher Wirksamkeit weniger schwerwiegende NW mit Einfluss auf die Lebensqualität. Auch wird auf Kostenersparnis durch die PBT hingewiesen	BVMed
13. Werden durch den Einsatz der permanenten Brachytherapie andere Verfahren obsolet (ggf. teilweise oder bei bestimmten Stadien des Prostata-Ca)?	Kein Verfahren werde obsolet; PBT als eine die andere Therapieverfahren (RP, EBRT, HT) vollständig ersetzende Maßnahme	IAP
	PBT substituiert andere Verfahren. Der Einsatz von Therapieverfahren orientiere sich nach der Risikokategorisierung der Erkrankung.	BVMed

Ergänzende Fragen zur Anwendung		
14. Gibt es verschiedene Verfahren der permanenten Brachytherapie, wie werden sie bezeichnet, worin bestehen die Unterschiede und welches ist als optimal anzusehen?	Differenzierung zwischen Einzelseeds und Strands; Wichtigkeit der TRUS; Differenzierung zwischen Preplanning (sei heute obsolet) und Real-Time-Methode, besonders unter dosimetrischen Aspekten	IAP
	Unterschiede beim Beladen der Prostata mit Seeds (uniform loading- homogen verteilt, peripheral loading- ausschließlich Plazierung in der Peripherie der Prostata, modified peripheral loading- Modifikation der ersten beiden Vorgehensweisen) sowie zwischen „Vorplanung“ und „intraoperativer Planung“ von Dosis und Implantation, wobei auf Grund der Softwareentwicklung in fast allen Zentren letztere angewandt werde.	BVMed
15. Mit welchem Therapieschema und in welcher Frequenz (ggf. in Kombination mit anderen Therapien) sollte die permanente Brachytherapie entsprechend den Stadien des Prostata-Ca zum Einsatz kommen und durch wen sind die Standards festgelegt?	Verweis an die ABS; bei low-risk-Tumoren einmalige PBT mit einer Zieldosis von 145 Gy	IAP
	PBT wird in einer Sitzung durchgeführt; Standards der Anwendung durch ABS, ESTRO/EAU/EORTC und DEGRO/DGU/BVSt/BDU festgelegt (mit Literaturangaben)	BVMed
16. Welche diagnostischen und therapeutischen Schritte sind notwendigerweise unmittelbar mit der Durchführung der permanenten Brachytherapie verbunden (z. B. Anästhesie, Bildkontrolle)?	Multidisziplinäres Team bestehend aus Anästhesist, Urologe, Strahlentherapeut, Medizinphysiker, Assistenzpersonal: Planimetrie, transrektaler Ultraschall, Bildkontrolle der anatomischen Verhältnisse, Dosisplanung, Beladung der Nadeln, Einbringen der Strahlenquellen, Einlage der Nadeln durch Prostatapunktion unter Ultraschall- und Durchleuchtungskontrolle. Anschließende Ultraschall- und Röntgenkontrolle. Urethrozystoskopie zum Ausschluss einer Seedfehlage (Blase, Harnröhre). Verband.	IAP
	mehrdimensionale TRUS- gestützte Prä- Planung, Regionalanästhesie oder Vollnarkose, computergestützte Bestrahlungsplanung, TRUS- gesteuerte Implantation der Seeds, Bildkontrolle mittels Durchleuchtung oder TRUS, Online-Nachplanung, Dokumentation mittels Röntgen- Durchleuchtung oder TRUS, CT-gestützte Dosimetrie	BVMed
17. Sind die Patienten zur Durchführung der Therapie stationär aufzunehmen (wie lange?) oder kann diese ebenso gut ambulant erbracht werden (unter welchen Bedingungen)?	Ambulant und stationär möglich	IAP
	PBT könne ambulant durchgeführt werden. Indikationsabhängig entscheide der Arzt über das Erfordernis eines kurzen stationären Aufenthaltes.	BVMed
18. Welche Qualifikationen sind vom Anwender zu fordern?	Grundqualifikation sei urologischerseits wie strahlentherapeutisch der Facharzt Urologie bzw. der Facharzt für Strahlentherapie; Betonung der Lernkurve (mind. 50 Seedimplantationen unter Aufsicht erforderlich); Strahlentherapeut müsse über Fachkunde „umschlossene Radionuklide“ verfügen;	IAP

	<p>Erforderlich sei ein Team aus Anästhesisten, Urologen, Strahlentherapeuten, Medizinphysiker und Op- Pflegepersonal. Strukturelle Voraussetzungen seien durch Strahlenschutzverordnung und länderspezifische Richtlinien vorgeschrieben. Als personelle Voraussetzungen müsse das Team fundierte Kenntnisse in der Durchführung der PBT nachweisen können. Z. B. müsse der Strahlentherapeut die Fachkunde zum „Umgang mit umschlossenen Radionukliden“ besitzen, auch der Medizinphysiker müsse eine Fachkunde im Strahlenschutz aufweisen, der Urologe solle Erfahrung mit TRUS haben und einen Nachweis von Spezialkenntnissen in der PBT erbringen.</p>	BVMed
<p>Fragen zur Epidemiologie und Ökonomie</p>		
<p>19. Wie hoch ist die Prävalenz / Inzidenz des Prostata-Ca in Deutschland?</p>	<p>1995 seien in Deutschland nach Angaben des Statistischen Bundesamtes 11.68 Männer an Prostatakarzinom (IGD 9-Mr. 185) verstorben; die standardisierte Sterberate betrage 38,5 Sterbefälle je 100.000 Einwohner. 1980 hätte sie noch bei 31,5 gelegen. Die Absolutzahl der Sterbefälle hat in diesem Zeitraum sogar um rund ein Drittel zugenommen; dieser deutlich höhere Zuwachs sei auf die gestiegene Lebenserwartung zurückzuführen. Die Inzidenz sei zwei- bis dreimal höher als die Sterblichkeit, weil der Tumor oft langsam wachsen würde und die Erkrankung meist im höheren Alter auftreten würde. Nach Angaben des Tumorzentrums München läge im Erhebungszeitraum 1990 - 93 der Altersmittelwert bei 71,4 J (Standardabweichung 8,7 Jahre), die rohe Inzidenz würde 50,6, der BRD-Standard 70,3, der Europa-Standard 51,1 und die kumulative Inzidenz (bis 74 Jahre) 4,3 betragen</p>	IAP
	<p>In Deutschland würden pro Jahr ca. 38 000 Fälle diagnostiziert. Das Auftreten sei stark altersabhängig und weise folgende Stadienabhängigkeit auf: 13 % T1N0M0, 22 % T2N0M0 und 65 % T > 2NXMX (nach Tumorregister München 1997).</p>	BVMed
<p>20. Wie hoch sind die unmittelbaren und beim Behandler entstehenden betriebswirtschaftlichen Kosten (Arztkosten, Kosten med. Hilfspersonal, Sachkosten) der Behandlung eines Patienten mit der permanenten Brachytherapie? (je Anwendung /je Therapiezyklus und je Kalenderjahr)</p>	<p>Differenzierte Darstellung der Kosten; Gesamtkosten pro Jahr in Abhängigkeit der Fallzahl: Spannweite der Kosten von ca. 10.000 € bei 20 behandelten Patienten p.a. bis zu 7.600 € p.a. bei 200 behandelten Patienten p.a.; Sachmittelkosten mit durchschnittlichen Kosten von 5.800,-€ pro Patient (v.a. durch die radioaktiven Seeds bedingt)</p>	IAP
	<p>Differenzierte Darstellung der Kosten; Gesamtkosten pro Patient für die ambulante PBT von 7.580 bis 8.280 EUR (mit Quellenangabe)</p>	BVMed
<p>21. Liegen Ihnen Daten oder Studien zu den Gesamtbehandlungskosten oder der Kosteneffektivität einer Behandlung des Prostata-Ca unter Verwendung der permanenten Brachytherapie im Vergleich zur Behandlung des Prostata-Ca mit anderen Therapien vor?</p>	<p>Für die Kostenträger weitgehende Äquivalenz bzgl. der primären Behandlungskosten; differenzierte Darstellung der Folgekosten (u. a. PBT in der Gesamtbetrachtung erheblich [ca. 50 %] kostengünstiger als die RP)</p>	IAP
	<p>Auf Grund geringerer Folgekosten seien die Kosten pro Behandlungsfall im Vergleich zur RP niedriger; Daten hierzu lägen aus den USA vor (mit Literaturangabe)</p>	BVMed

22. Welche Kosten könnten durch den Einsatz der permanenten Brachytherapie vermieden werden?	Verweis unter Bezug auf Frage 21 (s. Beantwortung der Frage 21); „Es wird zusammenfassend geschätzt, dass die Kosteneinsparung auf Grund der genannten Effekte (Versicherungen, Rehabilitation, Follow-Up) zwischen 7.500,-€ und etwa 20.000,-€ pro Patient im Vergleich zur radikalen Prostatektomie oder perkutanen Bestrahlung liegen.“	IAP
	Behandlungsfolgkosten, z. B. durch geringere Inkontinenzraten; Krankengeld durch kürzere Arbeitsunfähigkeit nach Eingriff; Kosten durch eine Rehabilitation nach RP; Fahrtkosten bei einmaliger Sitzung; Kosten durch adjuvante Hormontherapie	BVMed
Ergänzungen		
23. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden)	In den USA habe sich die PBT bereits etabliert.	BVMed

8.4 Auftrag zur Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit der Interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom an das IQWiG vom 22.12.2004



Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses an das

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Der Gemeinsame Bundesausschuss in der Besetzung nach § 91 Abs. 2 SGB V hat in seiner Sitzung vom 21.12.2004 den folgenden Auftrag gemäß § 139b Abs. 1 Satz 1 SGB V beschlossen:

I. Auftragsgegenstand und –umfang

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) soll gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V die Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der

„Interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom“,

wie im Antrag vom 24.04.2002 genannt, vornehmen.

Die beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingegangenen Stellungnahmen sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen. Die Arbeitsergebnisse sollen die Grundlage für die Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses bilden, ob die Methode für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist. Sofern für die Bearbeitung des Auftrages eine Priorisierung der einzelnen Indikationen und Fragestellungen erforderlich ist, sollen diese Arbeitsschritte mit den alternierenden Vorsitzenden des Unterausschusses Ärztliche Behandlung bzw. nach In-Kraft-Treten der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses mit der Themengruppe (im Folgenden: Ansprechpartner) abgestimmt werden.

Ergebnisse oder Teilergebnisse der Auftragsbearbeitung sind innerhalb einer mit den Ansprechpartnern abzusprechenden angemessenen Frist vor einer Veröffentlichung durch das Institut der Geschäftsführung des Gemeinsamen Bundesausschusses zuzuleiten.

Falls bei der Literaturrecherche zum Nutzen und zur medizinischen Notwendigkeit auch Studien identifiziert werden, die sich mit Fragen der Wirtschaftlichkeit der Methode beschäftigen, sollten diese Studien dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur weiteren Bewertung übermittelt werden.

Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
zur Interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom



II. Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen verpflichtet

- a) die BUB-Richtlinie, ggf. bei veränderter Beschlusslage im Gemeinsamen Bundesausschuss die gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

III. Abgabetermin

Die detaillierte Absprache der Ausführungsfristen soll in Absprache mit den Ansprechpartnern nach Vorliegen des in die Bewertung einzubeziehenden HTA-Berichtes der entsprechenden Arbeitsgruppe von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung erfolgen.

IV. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem Institut die folgenden, dem Gemeinsamen Bundesausschuss vorliegenden Unterlagen zur Verfügung gestellt:

- Antrag auf Beratung der oben bezeichneten Methode
- Fragenkatalog des zuständigen Unterausschusses
- Eingegangene Stellungnahmen
- Liste der in den Stellungnahmen benannten Literatur

8.5 Berichtsplan des IQWiG zum Auftrag zur Interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom

Berichtsplan zum Bericht „ Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenztem Prostatakarzinom“, [N04-02], Version 1.0, 22.11.2005

URL: http://www.iqwig.de/download/N04-02_Berichtsplan_Brachytherapie.pdf

8.6 Abschlussbericht des IQWiG zur Interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom

Abschlussbericht „Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenztem Prostatakarzinom“ [N04-02], Version 1.0, 17.01.2007

URL: http://www.iqwig.de/download/N04-02_Abschlussbericht_Brachytherapie.pdf

8.7 Formale Abnahme des Abschlussberichtes des IQWiG zur Interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom

Gemeinsamer Bundesausschuss



**Dokumentationsverfahren für IQWiG-Berichte
Abschlussbericht**

Formale Prüfung

Fragestellung (Ergebnis der Konkretisierung):

It. Auftrag:

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) soll gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V die Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der „**Interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom**“, wie im Antrag vom 24.04.2002 genannt, vornehmen.

IQWiG:

„Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die vergleichende Nutzenbewertung des (permanent) interstitiellen (LDR-) Brachytherapieverfahrens bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit dem operativen Standardverfahren, der externen Strahlentherapie und dem Verfahren des kontrollierten Abwartens hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. Darüber hinaus werden auch substantiell unterschiedliche Varianten des interstitiellen Brachytherapieverfahrens untereinander verglichen.“

Anmerkung der TG:

Die Operationalisierung des Auftrages wird als sachgerecht angesehen, wobei die Nutzenbewertung auf den Vergleich mit den operativen Standardverfahren, der externen Strahlentherapie und dem Verfahren des kontrollierten Abwartens begrenzt wird.

1a Nutzenbewertung

<p>1.1 Indikationen</p>	<p>It. Auftrag: Lokal begrenztes Prostatakarzinom</p> <p>IQWiG-Bericht: (Seite 8 und Seite 19) „Berücksichtigt wurden alle Studien, deren eingeschlossene Patienten ein lokal begrenztes Prostatakarzinom hatten. Als lokal begrenztes Prostatakarzinom gilt die in den jeweiligen Studien verwendete Definition, soweit nicht ein Anhalt dafür besteht, dass</p>
-------------------------	---

Gemeinsamer Bundesausschuss

Annahmeverfahren von IQWiG-Empfehlungen

	<p>lokal oder systemisch fortgeschrittene Stadien untersucht wurden.“ „Studien, deren Population aus einem Mix von Patienten mit lokal begrenztem und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom bestand, wurden dann ausgeschlossen, wenn keine getrennte Auswertung für diese beiden Subgruppen berichtet wurde und der Anteil des Kollektivs mit einer lokal begrenzten Erkrankung unter 80% der Studienteilnehmer lag.“</p> <p>Anmerkung der TG: Die Formulierung der Indikation wird als sachgerecht angesehen.</p>
<p>1.2 Population</p>	<p>It. Auftrag: keine Einschränkung</p> <p>IQWiG-Bericht: keine Einschränkung</p> <p>Anmerkung der TG: Sachgerecht</p>
<p>1.3 Technologie (diagnostisches/therapeutisches Verfahren)</p>	<p>It. Auftrag: interstitielle Brachytherapie</p> <p>IQWiG-Bericht: (Seiten 8 und 20) „Die Behandlung mit einer permanenten interstitiellen LDR-Brachytherapie wurde als zu prüfende Intervention angesehen.“</p> <p>Gibt es Änderungen oder Ergänzungen gegenüber der Fragestellung? „Die High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR-Brachytherapie) wurde nicht in die Bewertung einbezogen. Es handelt sich bei dieser Variante um keine Form der „permanenten“ Brachytherapie, die Gegenstand der Beauftragung durch den G-BA ist.“</p> <p>Anmerkung der TG: Die Auswahl wird als sachgerecht angesehen und die Präzisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Wurde ein Standardverfahren („Goldstandard“) beschrieben? It. Auftrag: nicht beschrieben</p> <p>IQWiG-Bericht: (Seite 4 und 95) „Mit der Zielsetzung, die Krankheit zu heilen, werden die chirurgische Entfernung der Prostata und verschiedene Bestrahlungsformen eingesetzt (externe Strahlentherapie und interstitielle Brachytherapie mit unterschiedlichen Strahlenquellen). Die operative Entfernung des gesamten Organs inklusive Samen-</p>

Gemeinsamer Bundesausschuss

Annahmeverfahren von IQWiG-Empfehlungen

	<p>bläschen (radikale Prostatektomie) gilt heute als das einzige Therapieverfahren für diese Indikation, deren Nutzen in einer aussagekräftigen, prospektiv randomisierten Studie belegt wurde.“</p> <p>„Alternativ besteht auch die Möglichkeit, unter regelmäßiger Beobachtung die weitere Entwicklung der Erkrankung abzuwarten (Synonym: Kontrolliertes Zuwarten, englisch: watchful waiting, active surveillance) und erst bei Hinweisen auf ein Fortschreiten der Erkrankung Therapiemaßnahmen einzuleiten (z. B. externe Bestrahlung, antiandrogene Therapie, palliative Maßnahmen)“.</p> <p>„Lediglich für die radikale Prostatektomie existiert der Nachweis, dass sie bei Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben erhöht. Allerdings sind die Patienten aus der einzigen dieser Aussage zu Grunde liegenden Studie zumindest zum Teil nicht (mehr) mit denjenigen Patienten vergleichbar, bei denen heutzutage die Diagnose des lokal begrenzten Prostatakarzinoms gestellt wird. Es liegt also das Dilemma vor, dass sowohl für die in dem vorliegenden Bericht zu bewertende Intervention als auch zu den vorhandenen Therapiealternativen belastbare Evidenz für einen direkten patientenrelevanten Nutzen in nur einem sehr begrenzten Umfang vorliegt.“</p> <p>Anmerkung der TG: Die Beschreibung der Standardverfahren erscheint sachgerecht.</p>
<p>1.4 Endpunkte</p>	<p>It. Auftrag: Im Auftrag nicht definiert</p> <p>IQWiG-Bericht: (Seite 8) „(1) Gesamtüberleben (2) Krankheitsfreies Überleben (3) Krankheitsbedingte Beschwerden (4) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (5) Unerwünschte Therapieebenenwirkungen und -komplikationen wie beispielsweise Impotenz und Harninkontinenz (6) Krankenhausaufenthalte bzw. Dauer von Krankenhausaufenthalten (7) Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung (8) Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Blasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion, Enddarmfunktion“</p> <p>Gibt es Änderungen oder Ergänzungen gegenüber der Fragestellung? (Wenn ja, wie sind diese begründet?) „(1) Studien mit Ergebnissen zum PSA-rezidivfreien Überleben wurden lediglich eingeschlossen, wenn die Nachbeobachtungszeit einen durchschnittlichen oder medianen Zeitraum von mindestens drei Jahren in</p>

Gemeinsamer Bundesausschuss

Annahmeverfahren von IQWiG-Empfehlungen

	<p>mindestens einer Behandlungsgruppe umfasste.“ „(5) Für Zielgrößen ohne Überlebenszeitanalysen (z. B. Lebensqualität, unerwünschte Wirkungen) wurden Studien, deren Anteil ausgewerteter Studienteilnehmer (Response-Rate) unter 70 Prozent lag, nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Sollte erst im Verlauf der Nachbeobachtung der Anteil der ausgewerteten Studienteilnehmer unter 70 Prozent fallen, wurden lediglich die betroffenen Messzeitpunkte nicht mehr berücksichtigt.“ „(9) Die patientenrelevanten Zielgrößen wurden um die Reduktion erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich der Enddarmfunktion ergänzt.“</p> <p>Anmerkung der TG: Sowohl die gewählten Endpunkte als auch die vorgenommenen Ergänzungen werden als sachgerecht angesehen.</p>
<p>Ist die Fragestellung zum Nutzen beantwortet?</p>	<p>Anmerkung der TG: Eine Bewertung zum Nutzen wurde vorgenommen.</p>
<p>1b Ist die Fragestellung zur medizinischen Notwendigkeit beantwortet?</p>	<p>Anmerkung der TG: Eine Bewertung zur medizinischen Notwendigkeit wurde vorgenommen.</p>
<p>2 Hat das IQWiG Erweiterungen der Fragestellung vorgenommen und in die Empfehlung einbezogen? (ggf. Begründung)</p>	<p>Anmerkung der TG: Nein</p>
<p>3 Sind die Studien entsprechend der in der Konkretisierung benannten Evidenzstufe (gem. Verfahrensordnung des G-BA) berücksichtigt?</p>	<p>lt. Auftrag: Keine Festlegung von zu berücksichtigenden Evidenzstufen</p> <p>IQWiG-Bericht (Zitat Kapitel 4.1.4) „Folgende Studientypen wurden in die Untersuchung eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) - Nicht randomisierte Studien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und einer adäquaten Berücksichtigung von potenziell relevanten Störgrößen: <ul style="list-style-type: none"> o Kontrollierte klinische Studien ohne Randomisierung (CCTs); hierunter fallen auch randomisierte Studien mit eindeutig inadäquatem Concealment (zum Beispiel alternierende Zuteilungsverfahren) o Prospektiv vergleichende Kohortenstudien o Retrospektiv vergleichende Kohortenstudien o Fall-Kontroll-Studien“ <p>Anmerkung der TG:</p>

Gemeinsamer Bundesausschuss

Annahmeverfahren von IQWiG-Empfehlungen

	Die Auswahl der Studien entspricht den Kriterien des Methodenpapiers des IQWiG. Primärstudien bis zum Evidenzlevel III (retrospektive vergleichende Studien) gemäß der Verfahrensordnung des G-BA wurden in die Auswertung einbezogen.
3.1 Durchführung der Informationsbeschaffung?	<p>It. Auftrag: Einbeziehung der Literaturangaben aus den Stellungnahmen, die an den G-BA gerichtet wurden, ansonsten keine Vorgabe</p> <p>IQWiG-Bericht: (Siehe Kapitel 4.2 und Flowchart auf Seite 30 des Berichts)</p> <p>Anmerkung der TG: Die Durchführung der Informationsbeschaffung erscheint umfassend und ist nachvollziehbar dargestellt. Die vom G-BA übersandten Stellungnahmen sind im Bericht nicht näher dargestellt. Die Literatur aus den Stellungnahmen wurde jedoch auftragsgemäß berücksichtigt.</p>
4 Sind die festgelegten maßgeblichen methodischen Verfahren des IQWiG angewendet worden? (bei Abweichung ggf. Begründung)	<p>Anmerkung der TG:</p> <ul style="list-style-type: none"> Literaturrecherche und formale Auswertung der identifizierten Publikationen entsprechen den methodischen Vorgaben des IQWiG Berichtserstellung entspricht den methodischen Vorgaben des IQWiG <p>Die Methodik des IQWiG wurde angewendet.</p>
5 Sind die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen im IQWiG-Bericht enthalten?	<p>Anmerkung der TG:</p> <p>Die in den Stellungnahmen enthaltene Literatur ist nach Angaben des IQWiG einbezogen (Kap. 4.2.1, Seiten 10 und 30), die Stellungnahmen selbst sind nicht dargestellt.</p>
6 Sind die Stellungnahmen der Anhörungen des IQWiG berücksichtigt?	<p>IQWiG-Bericht: „Auf Grund der Stellungnahmen und der wissenschaftlichen Erörterung ergaben sich im Abschlussbericht folgende Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Ergebnisse zum PSA-rezidivfreien Überleben aus der Studie Borchers 2004 wurden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, weil die Nachbeobachtungszeit für diese Zielgröße mit medianen 26 Monaten unter den minimal erforderlichen 36 Monaten lag. Die Studie Tward 2006 entsprach den Einschlusskriterien des Berichts und wurde in den Studienpool aufgenommen. Wegen inakzeptabler Mängel wurden die Ergebnisse der Studie bei der Nutzenbewertung allerdings nicht berücksichtigt

Gemeinsamer Bundesausschuss

Annahmeverfahren von IQWiG-Empfehlungen

	<p>(siehe Dokumentation der Studienbewertung unter 5.1.7).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das von der Firma Oncura im Rahmen des Anhörungsverfahrens vorgelegte Manuskript einer geplanten Präsentation auf dem ASTRO-Annual-Meeting-2006 (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) wurde als Publikation der zwei Jahreseergebnisse der Studie Livartowski 2003 zugeordnet. • Die Diskussion der Ergebnisse anderer systematischer Übersichten wurde detaillierter ausgeführt.“ <p>Anmerkung der TG: Es wird auf die Stellungnahmen eingegangen. Die Stellungnahmen und die darin benannten Publikationen sind im Anhang K des Berichtes dokumentiert. Ein nicht wörtliches Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung wird im Anhang J aufgeführt.</p>
<p>7 Sind Angaben zu Studien über Wirtschaftlichkeit gemacht worden?</p>	<p>It. Auftrag: Studien zu Fragestellungen der Wirtschaftlichkeit, die im Laufe der Recherche identifiziert wurden, sollten zur weiteren Betrachtung an den G-BA übermittelt werden.</p> <p>IQWiG: Im Bericht sind auftragsgemäß keine Angaben zur Wirtschaftlichkeit enthalten.</p> <p>Eine Liste mit identifizierten Studien wurde mit Datum vom 25.01.2007 durch das IQWiG übermittelt</p> <p>Anmerkung der TG: auftragsgemäß bearbeitet</p>

Ergebnis der formalen Prüfung:

Die Themengruppe nimmt den Bericht des IQWiG zum Auftrag des G-BA „Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der „Interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom““ entsprechend § 15 Abs. 1 b) dritter Spiegelstrich der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 20.09.2005 ab.

C Abwägungsprozess für den vertragsärztlichen Sektor

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Notwendigkeit der Brachytherapie in der vertragsärztlichen Versorgung	2
2.1	Stellungnahmen zur Notwendigkeit anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas	2
2.2	Notwendigkeit der Brachytherapie im vertragsärztlichen Versorgungskontext	2
2.2.1	Position DKG	2
2.2.2	Position GKV-SV/KBV	2
3	Wirtschaftlichkeit der Brachytherapie in der vertragsärztlichen Versorgung	3
3.1	Stellungnahmen zur Wirtschaftlichkeit anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas	3
3.2	Wirtschaftlichkeit der Brachytherapie im vertragsärztlichen Versorgungskontext	3
3.2.1	Position DKG	3
3.2.2	Position GKV-SV/KBV	3
4	Gesamtbewertung der Brachytherapie in der vertragsärztlichen Versorgung (Abwägung)	4
4.1	Position DKG	4
4.2	Position GKV-SV/KBV	4
5	Auswertung der Stellungnahmen der BÄK	5
5.1	Position DKG	5
5.2	Position GKV-SV/KBV/PatV	5
6	Anhang	6
6.1	Stellungnahmeverfahren gemäß § 91 Abs. 5 SGB V vom 21.05.2008	6
6.1.1	Beschlussentwurf und Tragende Gründe der KBV über die Aufnahme der Brachytherapie in Anlage I MVV-RL „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“	6
6.1.2	Beschlussentwurf und Tragende Gründe der GKV über die Aufnahme der Brachytherapie in Anlage II MVV-RL „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen“	16
6.1.3	Stellungnahme der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V (n. F.) vom 18. Juni 2008	23
6.2	Stellungnahmeverfahren gemäß § 91 Abs. 5 SGB V vom 05.11.2009	29
6.2.1	Beschlussentwurf von GKV-SV/KBV/PatV über eine Änderung von Anlage III MVV-RL zur Brachytherapie	29
6.2.2	Tragende Gründe zum Beschlussentwurf gemäß Kapitel 6.2.1	31

6.2.3	Position der DKG zu Beschlussentwurf und tragenden Gründen über die Aufnahme der Brachytherapie in Anlage III MVV-RL „Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt ist“	35
6.2.4	Stellungnahme der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V vom 27.11.2009	37
6.3	Beschlussentwurf und tragende Gründe der DKG zur Aufnahme der Brachytherapie in Anlage I MVV-RL „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“	41

1 Einleitung

Die Überprüfung der interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom im G-BA erfolgte auf Antrag des VdAK / AEV vom 24.04.2002. Der Antrag bezieht sich auf die interstitielle Brachytherapie mit permanenter Seedimplantation (Low-Dose-Rate-Brachytherapie), im weiteren LDR-Brachytherapie genannt, die im Gegensatz zur High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR-Brachytherapie) bisher keinen Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung darstellt.

Die Beratungen zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) über die interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom wurden im Sommer 2008 weitgehend abgeschlossen. Die KBV votierte für die Aufnahme der Brachytherapie in Anlage I MVV-RL, in der die anerkannten Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden aufgeführt sind (s. Kapitel [6.1.1](#)), die Vertreter der Krankenkassen schlugen die Aufnahme der Brachytherapie in Anlage II MVV-RL vor, in der die Methoden aufgeführt sind, die ausdrücklich nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen (s. Kapitel [6.1.2](#)). Die Patientenvertreter unterstützten den Vorschlag der KBV. Im Rahmen des Stimmverfahrens nach § 91 Abs. 5 SGB V wurden diese dissonanten Voten der Bundesärztekammer (BÄK) am 21. Mai 2008 zur Abgabe einer Stellungnahme vor der abschließenden Entscheidung des G-BA zur Brachytherapie vorgelegt. Die ursprünglich für Mitte Juni 2008 vorgesehene Beschlussfassung im G-BA in seiner Zusammensetzung, wie sie vor dem GKV-WSG bestand, war nicht möglich, da die BÄK einer Verkürzung der ihr gemäß Verfo zustehenden Stimmfrist von vier Wochen nicht zustimmte. Die Stellungnahme der BÄK vom 18. Juni 2008 ist in Kapitel [6.1.3](#) abgebildet.

Der nach Neukonstitution des G-BA (gemäß GKV-WSG) im Oktober 2008 neugegründete Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) nahm die Beratungen auf und erwog die Möglichkeiten von Zulassung, Nichteinschluss bzw. Aussetzung der Brachytherapie und stellte letztmalig im Juni 2009 fest, dass ein einvernehmlicher Beschlussentwurf zur Änderung der MVV-RL nicht erzielt werden kann.

In der Sitzung des G-BA am 18. Juni 2009 legte die KBV einen eigenen Beschlussentwurf für die Anerkennung der Brachytherapie in der vertragsärztlichen Versorgung vor. Die DKG schloss sich der Auffassung der KBV an. Der GKV-SV hielt die Aussetzung der Beratungen gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 Spiegelstrich 1 Verfo für das angemessene Vorgehen. Der GKV-SV wurde in dieser Sitzung aufgefordert, gemeinsam mit dem IQWiG eine Studienkonzeption für Modellvorhaben zu entwickeln, in dessen Rahmen der Nutzen der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom evaluiert werden soll und dem UA MB vorzulegen. Die entsprechende entwickelte Studienkonzeption wurde im UA MB beraten.

Dem UA MB wurde ein von GKV-SV/KBV/PatV befürworteter Beschlussentwurf vorgelegt, mit dem die Beschlussfassung zur interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ausgesetzt werden soll (s. Kapitel [6.2.1](#) und [6.2.2](#)), zu dem sich die DKG im Sinne einer Aufnahme in den Leistungskatalog abweichend positionierte (s. Kapitel [6.2.3](#)). Die beiden Positionen wurden der BÄK zur Stellungnahme übersandt, die sie mit Stand vom 27.11.2009 dem G-BA vorlegte (s. Kapitel [6.2.4](#)).

In der Folge legte die DKG dem UA MB einen eigenen Beschlussentwurf vor, der die Aufnahme der LDR-Brachytherapie in die vertragsärztliche Versorgung vorsieht (s. Kapitel 6.3).

2 Notwendigkeit der Brachytherapie in der vertragsärztlichen Versorgung

2.1 Stellungnahmen zur Notwendigkeit anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

Zur Auswertung der Stellungnahmen wird auf Abschnitt B, Kapitel 5.5 hingewiesen. Zu möglichen Alternativmethoden zur Brachytherapie wird auf Abschnitt B, Kapitel 8.3 (dort die Fragen 11 bis 13) zu Fragen der Epidemiologie (dort Frage 19) verwiesen.

2.2 Notwendigkeit der Brachytherapie im vertragsärztlichen Versorgungskontext

2.2.1 Position DKG

Die LDR-Brachytherapie kann nach Abwägung von Befund, Allgemeinzustand und Patientenpräferenzen eine primäre Therapieoption für die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms darstellen. Die LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom gehört im Rahmen der möglichen Behandlungsmaßnahmen im stationären Bereich zum Repertoire der Routineversorgung. Sie ist ebenso unter ambulanten Bedingungen durchführbar.

Auch die bereits außerhalb des Kollektivvertrages vorhandenen ergänzenden Verträge von Krankenkassen zur ambulanten Durchführung der LDR-Brachytherapie belegen, dass eine sektorspezifische Notwendigkeit für die ambulante Patientenversorgung besteht.

2.2.2 Position GKV-SV/KBV

Die medizinische Notwendigkeit wurde bereits im sektorübergreifenden Teil B dieser Dokumentation bewertet. Da der Nutzen der LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom nicht ausreichend belegt ist, lässt sich auch die Frage nach der medizinischen Notwendigkeit des Verfahrens nicht abschließend klären. Darüber hinaus stehen mit der Prostatektomie und der perkutanen Strahlentherapie alternative Behandlungsmethoden zur Verfügung. Da die perkutane Strahlentherapie ambulant erbracht werden kann, besteht für die Betroffenen in diesem Sektor eine Behandlungsoption.

In Teil B, Kapitel 4 sind die Relevanz der medizinischen Problematik, der Verlauf und die Behandelbarkeit der Erkrankung ausführlich dargestellt. Hieraus ergeben sich keine Besonderheiten, die im Rahmen einer sektorspezifischen Bewertung der Notwendigkeit gesondert berücksichtigt werden müssten.

Neue Behandlungsmethoden, für die reklamiert wird, dass sie zu einer Verbesserung der Lebensqualität durch eine Reduktion von Nebenwirkungen führen, müssen gleichzeitig das primäre Therapieziel mit vergleichbarer Wahrscheinlichkeit wie das Standardverfahren erreichen. Da jedoch nicht nur zum Nutzen, sondern auch zu dem Ausmaß der Nebenwirkungen der Brachytherapie bis heute keine validen Erkenntnisse vorliegen, lässt sich hieraus keine

Notwendigkeit zur Leistungserbringung im ambulanten Sektor ableiten. Besondere Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen sind nicht erkennbar.

3 Wirtschaftlichkeit der Brachytherapie in der vertragsärztlichen Versorgung

3.1 Stellungnahmen zur Wirtschaftlichkeit anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

Zu Fragen der Wirtschaftlichkeit wird auf Abschnitt B, Kapitel 8.3 (dort Frage 20 bis 22) verwiesen.

3.2 Wirtschaftlichkeit der Brachytherapie im vertragsärztlichen Versorgungskontext

3.2.1 Position DKG

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der LDR-Brachytherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne LDR-Brachytherapie sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der LDR-Brachytherapie für die Patienten zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Vor dem Hintergrund des komplexen Behandlungsgeschehens erwartet der Gemeinsame Bundesausschuss aus einem solchen Bewertungsansatz in diesem Fall jedoch keine relevanten Aussagen, die valide genug wären, den Prozess der Entscheidungsfindung zu beeinflussen. In der Zusammenschau wird die gesundheitsökonomische Betrachtung bei dieser potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung als nachrangiges Entscheidungskriterium gewertet.

3.2.2 Position GKV-SV/KBV

Auf Grund fehlender Belege für Nutzen und Notwendigkeit können derzeit keine validen Aussagen zur Wirtschaftlichkeit der LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom gemacht werden.

4 Gesamtbewertung der Brachytherapie in der vertragsärztlichen Versorgung (Abwägung)

4.1 Position DKG

Die Bewertung von Nutzen, medizinischer Notwendigkeit, Wirtschaftlichkeit auch unter Berücksichtigung sektorspezifischer Erwägungen hat ergeben, dass die Voraussetzungen für die Anerkennung der interstitiellen Brachytherapie mit permanenter Seedimplantation als vertragsärztliche Leistung gemäß § 135 SGB V vorliegen.

Es kann festgestellt werden, dass die radikale Prostatektomie aus evidenzbasierter Sicht beim lokal begrenzten Prostatakarzinom eine Vorrangstellung gegenüber beiden Bestrahlungsoptionen einnimmt, da ihr Nutzen als belegt angesehen werden kann. Auf Grund methodischer Einschränkungen bei den zugrundeliegenden Studien zur Nutzenbewertung kann nicht vom Beleg einer statistischen Äquivalenz der LDR-Brachytherapie und der externen Strahlentherapie ausgegangen werden, allerdings finden sich deutliche Hinweise auf die klinische Vergleichbarkeit des Nutzens.

Im Ergebnis hält es der G-BA bei dieser Konstellation für gerechtfertigt, die LDR-Brachytherapie wegen der nachgewiesenen Vorteile hinsichtlich Organfunktion und Lebensqualität bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom leistungsrechtlich anzuerkennen.

Als Voraussetzung für die Anwendung der interstitiellen Brachytherapie ist zu fordern, dass Patienten im Rahmen eines ausführlichen Beratungsgesprächs sowohl über Nutzenaspekte als auch über die potenziellen Nebenwirkungsprofile der möglichen aktiven Behandlungsverfahren sowie über die Möglichkeit eines kontrollierten Zuwartens (Watchful waiting bzw. Active surveillance) aufgeklärt werden. Die Entscheidung über das therapeutische Vorgehen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom muss in enger Abstimmung von Ärztinnen bzw. Ärzten mit urologischer und strahlentherapeutischer Fachkompetenz im Rahmen einer eingehenden interdisziplinären Beratung des Patienten erfolgen, um diesem eine informierte Entscheidung zu ermöglichen. Dies entspricht auch den Empfehlungen der aktuellen AWMF S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, in der die LDR-Brachytherapie als eine primäre Therapieoption genannt wird.

4.2 Position GKV-SV/KBV

Der Nutzen der interstitiellen Brachytherapie (LDR-Brachytherapie) zur Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom ist nicht belegt. Demgegenüber stehen Hinweise, dass die Brachytherapie im Hinblick auf Nebenwirkungen und Lebensqualität Vorteile haben könnte.

Vor diesem Hintergrund befürwortet der G-BA die Aussetzung der Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 Spiegelstrich 1 seiner Verfahrensordnung. Hierzu hat der GKV-Spitzenverband eine Studienkonzeption zu einer „Präferenzbasierten Studie zur Evaluation der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom“ vorgelegt, die er mit maßgeblicher Unterstützung des MDS, KCO und IQWiG im Auftrag des G-BA mit Beschluss vom 18.06.2009 erstellt hat (Anlage). Anhand dieser Studienkonzeption konnte sich der G-BA davon überzeugen, dass im Rahmen einer solchen Studie wissenschaftliche Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gewonnen werden können, auf deren Grundlage er zu einer Richtlinienentscheidung befähigt wird. Hierzu ist eine Aussetzung der Beschlussfas-

sung für einen Zeitraum von zehn Jahren vorzusehen. Die wesentlichen Eckpunkte der Studienkonzeption sind in die Beschlussfassung eingegangen.

Ein Jahr nach dem Beschluss über die Aussetzung der Beschlussfassung überprüft der G-BA, welche Schritte zur Realisierung einer präferenzbasierten randomisierten Studie, durch die der Nutzen der LDR-Brachytherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom evaluiert werden kann, im deutschen Gesundheitssystem unternommen wurden.

5 Auswertung der Stellungnahmen der BÄK

5.1 Position DKG

Die BÄK hat sich in ihrer Stellungnahme vom 18.06.2008 dafür ausgesprochen, dass die LDR-Brachytherapie für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom als vertragsärztliche Leistung zur Verfügung steht und in den ambulanten GKV-Leistungskatalog aufgenommen wird.

In der Stellungnahme vom 27.11.2009 wird dargelegt, dass aus Sicht der BÄK keine neuen Erkenntnisse vorliegen, die eine Revision ihrer Einschätzung vom 18.06.2008 erforderten. Die BÄK spricht sich gleichwohl für die Durchführung einer Studie aus, wenn damit Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, die im vertragsärztlichen Bereich den Wunsch haben, mittels Brachytherapie behandelt zu werden, diese Leistung ermöglicht werden kann.

Eine Änderung des Beschlusssentwurfs (s. Abschnitt C, Kapitel 6.3) wird deshalb nicht für notwendig erachtet.

5.2 Position GKV-SV/KBV/PatV

In ihren Stellungnahmen spricht sich die BÄK für den Einschluss der LDR-Brachytherapie zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in die vertragsärztliche Versorgung aus. Der G-BA vertritt allerdings die Auffassung, dass der Nutzen der Brachytherapie nicht ausreichend belegt ist. Vor der flächendeckenden Leistungserbringung auch im ambulanten Sektor ist es daher notwendig, die Brachytherapie im Rahmen einer vergleichenden Studie zu evaluieren. Diese soll das Verhältnis von Nutzen und Schadenspotenzial anhand der Kriterien der evidenzbasierten Medizin untersuchen, um relevante Versorgungsfragen zu beantworten und eine sichere Entscheidung des G-BA zu ermöglichen.

Die BÄK begrüßt das innovative, elaborierte Studienkonzept und bewertet es insgesamt vor dem oben dargestellten Ziel positiv. Die BÄK begrüßt darüber hinaus, dass im Zuge der Studienprotokollerstellung Modifikationen vorgenommen werden können. Hierzu gibt sie wertvolle Anregungen, die bei der Studienprotokollerstellung bedacht werden können ohne die Studienkonzeption grundsätzlich in Frage zu stellen.

Eine Änderung des Beschlusssentwurfs (s. Abschnitt C, Kapitel 6.2.1) wird deshalb nicht für notwendig erachtet.

6 Anhang

6.1 Stellungnahmeverfahren gemäß § 91 Abs. 5 SGB V vom 21.05.2008

6.1.1 Beschlussentwurf und Tragende Gründe der KBV über die Aufnahme der Brachytherapie in Anlage I MVV-RL „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“

**Beschlussentwurf
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der
Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung
in Anlage I „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19.06.2008 beschlossen, die Anlage I der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in der Fassung vom xx.xx.2008 (BANz. S. xxxx) wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage I „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ wird am Ende von Nr. 16 folgende Nummer neu gefasst:

**„Nr. 17 Interstitielle Brachytherapie bei
lokal begrenztem Prostatakarzinom**

§ 1 Zugelassene Indikation

Die interstitielle Brachytherapie als Monotherapie kann bei aktiv behandlungsbedürftigen Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom eingesetzt werden, wenn die in den §§ 2 und 3 genannten Voraussetzungen erfüllt sind.

§ 2 Klinische Kriterien zur Indikationsstellung

Klinische Kriterien, die zur Durchführung der interstitiellen Brachytherapie erfüllt sein müssen:

- Stadium des Prostatakarzinoms: cT1b – T2a
- Gleason-Score: ≤ 6
- PSA: ≤ 10 ng/ml
- Volumen der Prostata: < 50 ml
- max. Harnfluss: > 15 ml/sec
- Eine radikale Prostatektomie ist nicht angezeigt
- Kein Vorliegen von Kontraindikationen für die Brachytherapie

§ 3 Patientenberatung

- (1) Voraussetzung vor Anwendung der interstitiellen Brachytherapie ist eine ausführliche interdisziplinäre urologische und strahlentherapeutische Beratung des Patienten.
- (2) Der Patient ist über den derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand zu den nach aktuellem medizinischen Standard verfügbaren Therapiealternativen (z.B. radikale Prostatektomie, externe Strahlentherapie oder interstitielle Brachytherapie) sowie deren Vor- und Nachteilen, insbesondere auch zu möglichen Einschränkungen der Lebensqualität aufzuklären.
- (3) Die Therapieentscheidung zur interstitiellen Brachytherapie kann erst nach der Patientenberatung in einem Abwägungsprozess zwischen dem für die Behandlung verantwortlichen Arzt und dem Patienten unter Einbeziehung der möglichen Therapieverfahren unter Festlegung der für den Patienten am besten geeigneten Therapie getroffen werden.

§ 4 Dokumentation

- (1) Die Eignung des Patienten zur interstitiellen Brachytherapie gemäß den Kriterien der §§ 2 und 3 ist zu dokumentieren sowie die Durchführung der interdisziplinären Patientenberatung und die Ergebnisse des Abwägungsprozesses.
- (2) Über die technischen Daten der Durchführung (insbesondere Verschreibungsdosis, V100, Strahlenbelastung für die prostatistische Urethra und das Rektum) und die CT-Nachplanung zur Qualitätskontrolle sind Aufzeichnungen anzufertigen.
- (3) Diese Dokumentationen sind auf Verlangen für Qualitätssicherungsmaßnahmen vorzulegen.

§ 5 Eckpunkte zur Qualitätssicherung

- (1) Personelle und fachliche Anforderungen:

Die verwendeten Facharztbezeichnungen richten sich nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen die Ärzte ein, die aufgrund von Übergangsregelungen der für sie zuständigen Ärztekammern zum Führen der aktuellen Bezeichnung berechtigt sind oder aufgrund der für sie geltenden Weiterbildungsordnung zur Erbringung der entsprechenden Leistung(en) berechtigt sind.

- Die Beratung der Patienten erfolgt von einem interdisziplinären Team bestehend aus einem Facharzt für Urologie und einem Facharzt für Strahlentherapie.
- Das interdisziplinäre Team, welches die Implantation plant bzw. durchführt, setzt sich zusammen aus einem Facharzt für Urologie, Strahlentherapie und Anästhesie sowie einem Medizinphysiker.

- Die beteiligten Fachärzte für Urologie und Strahlentherapie müssen sich regelmäßig zu allen in Frage kommenden Therapieoptionen (z. B. radikale Prostatektomie, externe Strahlentherapie und interstitielle Brachytherapie) fortbilden und dies auf Anfrage der für sie zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung nachweisen.
- Die Vorgaben der Strahlenschutzverordnung sind einzuhalten.

(2) Technische Voraussetzungen und Ausstattung für die Durchführung der Brachytherapie:

- Die interstitielle Brachytherapie darf nur in einer ärztlich geleiteten Betriebsstätte erbracht werden, die für den Umgang mit radioaktivem Material gemäß den Strahlenschutzbestimmungen zugelassen ist.
- Zur Durchführung der interstitiellen Brachytherapie müssen verwendet werden:
 - ein transrektaler Ultraschall (TRUS) mit einem Template und einer Steppereinheit
 - eine Seedplanungs-Software
 - eine ausreichende Anzahl von radioaktiven Teilchen (Seeds), die nach Medizinproduktegesetz für die Anwendung an der Prostata zugelassen sind.

§ 6 Evaluation

Einzelheiten zum Verfahren und zur Durchführung von Auswertungen der Aufzeichnungen sowie der Evaluation der interstitiellen Brachytherapie können durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegt werden.

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am 01. Januar 2009 in Kraft.

XX, den XX. XX. 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende
Hess

Tragende Gründe zum Beschlussentwurf
des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der
Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:

Interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom

Vom 19.06.2008

Verzeichnis

1.	Einleitung	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Beschreibung der Methode	3
2.2	Zu beratende Indikation	5
2.3	Sektorübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	5
2.3.1	Nutzenbewertung	5
2.3.2	Medizinische Notwendigkeit	6
2.3.3	Sektorspezifische Notwendigkeit	6
2.3.4	Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung	7
3.	Fazit	7
4.	Beratungsverlauf	9

Entwurf KBV – Anlage 2**1. Einleitung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Die Überprüfung der interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom im G-BA erfolgte auf Antrag des VdAK / AEV vom 24.04.2002. Der Antrag bezieht sich auf die interstitielle Brachytherapie mit permanenter Seed-implantation (Low-Dose-Rate-Brachytherapie), im weiteren LDR-Brachytherapie genannt, die im Gegensatz zur High-dose-rate-Brachytherapie (HDR-Brachytherapie) bisher keinen Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung darstellt.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichtes des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Auswertung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas, den Bericht der sektorübergreifend bewertenden Themengruppe des G-BA, der Stellungnahme der Bundesärztekammer und den Bericht des sektorspezifisch bewertenden Unterausschusses Ärztliche Behandlung.

2. Eckpunkte der Entscheidung**2.1 Beschreibung der Methode**

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Die Behandlung erfolgt stadienabhängig (TNM-Klassifikation) und kriterienorientiert - je nachdem, ob ein lokal begrenzter, ein lokal fortgeschrittener oder ein metastasierter Tumor vorliegt, wobei Parameter wie der Gleason-Score oder der PSA-Wert mit berücksichtigt werden.

Bei der permanenten interstitiellen Brachytherapie handelt es sich um eine Low-Dose-Brachytherapie, bei der radioaktive Strahlenquellen (¹²⁵Jod oder ¹⁰³Palladium) in Form von Seeds über Hohlnadeln zum dauerhaften Verbleib in das Prostata-Gewebe eingebracht werden. Als organerhaltendes minimal-invasives radiotherapeutisches Verfahren hat die permanente interstitielle Brachytherapie eine zunehmende praktische Bedeutung bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms neben der radikalen Prostatektomie und anderen strahlentherapeutischen Verfahren erlangt. Die technische Durchführung der LDR-Brachytherapie mit Seedimplantation erfordert folgende Ausstattung:

1. einen transrektalen Ultraschall (TRUS) mit einem Template und einer Steppereinheit

Entwurf KBV – Anlage 2

2. eine Seedplanungssoftware
3. eine Einrichtung, welche für den Umgang mit radioaktivem Material gemäß den Strahlenschutzbestimmungen zugelassen ist
4. eine ausreichende Anzahl von radioaktiven Teilchen (Seeds)

Das interdisziplinäre Team, welches die Implantation plant bzw. durchführt, setzt sich zusammen aus:

1. Urologe
2. Strahlentherapeut
3. Medizinphysiker
4. Anästhesisten

Die technische Durchführung einer LDR-Brachytherapie gestaltet sich wie folgt:

1. Intraoperativ wird ambulant mittels transrektalem Ultraschall mit biplanarer Rektalsonde das Prostatavolumen ermittelt. Anhand dieser erhobenen Daten wird die Anzahl der zu applizierenden Seeds berechnet. Bei den Seeds handelt es sich um titanummantelte, etwa reiskorngroße radioaktive Strahlungskörper.
2. Der Patient wird am Vorabend des Eingriffs mit einer oralen Einzelgabe eines Antibiotikums und der Applikation eines Miniklistiers vorbereitet. Der Patient erhält am Eingriffstag eine Regional- oder Generalanästhesie. Die Lagerung erfolgt in überstreckter Steinschnittlage auf Fußstützen.
3. Die Einlage eines Harnblasenkatheters erfolgt zur Darstellung der Urethra.
4. Eine biplanare Ultraschallsonde wird rektal platziert und justiert. In transversaler Schnittführung werden Ultraschallbilder der Prostata von basal nach apikal aufgenommen und die Prostata, das Rektum und die Urethra konturiert und gespeichert. Die erhobenen Parameter werden in das Planungsmodul am Laptop eingegeben und der Medizinphysiker kalkuliert die Anzahl der Nadeln und Seeds.
5. Die Implantation der Seeds erfolgt unter Kontrolle des Ultraschalls oder durch Röntgenkontrolle. Moderne Planungsverfahren lassen eine dynamische Anpassung der Dosis im Rahmen der Implantation zu.
6. Zwei bis drei Stunden nach dem Eingriff kann der intraoperativ platzierte Katheter entfernt werden. Nach gesehener Spontanmiktion kann der Patient entlassen werden. Es erfolgt eine Aufklärung zum Verhalten nach LDR-Brachytherapie.
7. Vier bis sechs Wochen nach der Implantation erfolgt eine Bestimmung der Postimplantationsdosimetrie mittels einer CT-Untersuchung.

Entwurf KBV – Anlage 2**2.2 Zu beratende Indikation**

Die zu beratende Indikation war das lokal begrenzte Prostatakarzinom.

2.3 Sektorübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Der IQWiG-Endbericht kommt in seinem Fazit zu der Feststellung, dass im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben keine Belege für eine Überlegenheit, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit der Brachytherapie gegenüber der radikalen Prostatektomie oder der externen Strahlentherapie vorliegen. Eine klare Aussage zum Nutzen bzw. eine verwertbare Entscheidungsgrundlage ergibt sich aus dem Bericht nicht. Es war deshalb aus Sicht des G-BA notwendig, weitere Informationssynthesen bzw. Health-Technology-Assessments (HTA) als Grundlage für die Bewertung einzubeziehen, um den nationalen und internationalen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und Bewertungen zur LDR-Brachytherapie umfänglich abzubilden.

Unter Berücksichtigung der IQWiG-Feststellung sowie ergänzender Auswertungen nationaler und internationaler HTAs und nach Würdigung der zum Beratungsverfahren beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen ergeben sich für die Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der permanenten interstitiellen Brachytherapie als Monotherapie des lokal begrenztem Prostatakarzinoms nunmehr folgende zusammenfassende Schlussfolgerungen.

2.3.1 Nutzenbewertung

Der G-BA stellt fest, dass zur LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom keine randomisierten kontrollierten Studien gegen adäquate Kontrollbedingungen vorliegen. Dies ist insbesondere deshalb bedauerlich, da es sich beim lokal begrenzten Prostatakarzinom nicht um eine seltene Erkrankung handelt. Der G-BA muss allerdings zur Kenntnis nehmen, dass Versuche, derartige Studien durchzuführen, in der Forschungsrealität nicht erfolgreich waren (siehe z.B. Abbruch der SPIRIT-Studie in den USA, Großbritannien und Kanada zum Vergleich der radikalen Prostatektomie und der interstitiellen Brachytherapie). Eine wesentliche Ursache war das Problem, genügend Patienten für die Teilnahme zu gewinnen. Es ist davon auszugehen, dass die Forderung nach der Durchführung randomisierter kontrollierter Studien zur Verbesserung der Evidenzlage auch in Zukunft an den realen Gegebenheiten scheitern wird. Der G-BA rechnet deshalb damit, dass weitere wissenschaftliche Erkenntnisse höherer Evidenzgrade in absehbarer Zeit nicht vorliegen werden und die Bewertung des Nutzens somit aufgrund der jetzt vorhandenen Datenlage stattfinden muss. Nichtsdestotrotz hält der G-BA die systematische Generierung weiterer Daten aus der Versorgungsrealität für die LDR-Brachytherapie für sinnvoll. Im Rahmen des Bewertungsprozesses der vorliegenden Evidenzlage kommt der G-BA zu der Überzeugung, dass der wissenschaftliche Evaluationsstand der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur radikalen Prostatektomie als schlechter und im Hinblick auf die externe Strahlentherapie als vergleichbar eingeschätzt werden kann. Sowohl externe Strahlentherapie als auch LDR-Brachytherapie

Entwurf KBV – Anlage 2

sind bisher nicht valide gegenüber einer Kontrollbedingung wie einer Scheinintervention, einer Wartezeit-Gruppe wie watchful-waiting oder einer Standardreferenzbedingung wie der radikalen Prostatektomie evaluiert worden. Im Hinblick auf die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsspezifische Mortalität lassen sich somit zur permanenten Brachytherapie keine Rückschlüsse auf einen Vor- oder Nachteil im Vergleich zur anderen Therapieoptionen ziehen.

Für den Endpunkt PSA-Rezidivfreiheit allerdings besteht für die Gruppe der „Niedrig-Risiko-Patienten“ eine ausreichende Sicherheit dafür, dass sich die Ergebnisse der interstitiellen Brachytherapie medizinisch nicht relevant von denen der externen Strahlentherapie bzw. radikalen Prostatektomie unterscheiden. Die Vergleichbarkeit der klinischen Wirksamkeit zwischen LDR-Brachytherapie und externer Strahlentherapie wird dabei von allen in der systematischen Recherche gefundenen HTA-Berichten geteilt.

Eindeutige Vorteile ergeben sich für die LDR-Brachytherapie bei der Bewertung der Lebensqualität und Nebenwirkungen für die Patienten. Dies stellt auch das IQWiG in seiner Patienteninformation fest (Stand vom 17.01.2007): „Vergleicht man die Brachytherapie mit der konventionellen Strahlentherapie, ergeben sich Anzeichen dafür, dass die konventionelle Strahlentherapie die Enddarmfunktion stärker beeinträchtigt als die Brachytherapie. Im Vergleich zur Prostatektomie weisen die vorhandenen Studien darauf hin, dass die Brachytherapie die Sexualität der Patienten möglicherweise weniger beeinträchtigt und seltener zu Harninkontinenz führt als die operative Entfernung der Prostata.“

Unter Berücksichtigung der vergleichbaren klinischen Wirksamkeit der LDR-Brachytherapie und ihrer Vorteile hinsichtlich Organfunktion und Lebensqualität bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und unter der Bedingung einer differenzierten Patientenaufklärung über Vor- und Nachteile aller Behandlungsoptionen, ist daher für diese Gruppe ein ausreichender Nutzenbeleg gegeben.

2.3.2 Medizinische Notwendigkeit

Insbesondere für Patienten, für die eine Operation nicht in Betracht kommt (z. B. bei Kontraindikationen) kann die Brachytherapie auf Grund ihrer Vorteile gegenüber der externen Strahlentherapie (z.B. einzeitiger Eingriff, Vorteile bzgl. der Enddarmfunktion) als eine medizinisch notwendige Therapie angesehen werden, wobei auch potenzielle Nachteile (z.B. invasiver Eingriff) zu berücksichtigen sind, die insbesondere bei der Patientenberatung zu thematisieren sind.

2.3.3 Sektorspezifische Notwendigkeit

Die LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom gehört im Rahmen der möglichen Behandlungsmaßnahmen im stationären Bereich zum Repertoire der Routineversorgung. Sie ist gleich gut unter ambulanten Bedingungen durchführbar. Durch die Einführung der LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom kann ein stationärer Aufenthalt für den Patienten vermieden und eine wohnortnahe Versorgung gewährleistet werden. Insofern

Entwurf KBV – Anlage 2

ergibt sich eine sektorspezifische Notwendigkeit für die ambulante Patientenversorgung.

2.3.4 Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

Die LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom konnte bisher zu Lasten der GKV nur unter stationären Bedingungen durchgeführt werden. Durch die Anerkennung dieser Behandlungsform auch im ambulanten Sektor können stationäre Aufenthalte bei einem Großteil der betroffenen Patienten vermieden werden. Dies trägt zur Kostensenkung bei der Behandlung dieser Patienten bei. Durch die Einzeitigkeit des Eingriffs bei der LDR-Brachytherapie können gerade im Vergleich zur externen Strahlentherapie auch indirekte Kosten für Patienten und Krankenkassen wie z.B. Aufwendungen für Krankenfahrten zu Bestrahlungsterminen vermieden werden. Weiterhin ist mit einer Senkung von Folgekosten der primären Behandlung zu rechnen, die in erster Linie im ambulanten Bereich anfallen. Dies gilt z.B. für die Notwendigkeit der Behandlung der häufigen behandlungsbedingten Inkontinenz verursacht durch stationär durchgeführte Prostatektomien.

3. Fazit

Die LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom kann auf Basis der vorliegenden Richtlinie zukünftig im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung erbracht werden.

Aus evidenzbasierter Sicht nimmt die radikale Prostatektomie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom eine Vorrangstellung gegenüber beiden Bestrahlungsoptionen ein, da ihr Nutzen als belegt angesehen werden kann. Auf Grund methodischer Einschränkungen bei den zugrundeliegenden Studien zur Nutzenbewertung kann nicht vom Beleg einer statistischen Äquivalenz der interstitiellen Brachytherapie und der externen Strahlentherapie ausgegangen werden, allerdings finden sich deutliche Hinweise auf die klinische Vergleichbarkeit des Nutzens. Zwischen externer Strahlentherapie, die ambulante GKV-Leistung ist, und interstitieller Brachytherapie ist aufgrund der vorliegenden Daten eine klare Priorisierung nicht möglich, da Evaluationsstand sowie Nutzen-/Risiko-Relation als vergleichbar anzusehen sind.

Im Ergebnis hält es der G-BA bei dieser Konstellation für gerechtfertigt, die LDR-Brachytherapie wegen der nachgewiesenen Vorteile hinsichtlich Organfunktion und Lebensqualität bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom anzuerkennen.

Aus Sicht des G-BA ist allerdings als Voraussetzung für die Anwendung der interstitiellen Brachytherapie zu fordern, dass Patienten im Rahmen eines ausführlichen Beratungsgesprächs sowohl über Nutzenaspekte als auch über die potenziellen Nebenwirkungsprofile der möglichen Behandlungsverfahren aufgeklärt werden. Die Entscheidung über das therapeutische Vorgehen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom muss in enger Abstimmung von Ärzten mit urologischer und strahlentherapeutischer Fachkompetenz im Rahmen einer eingehenden interdisziplinären Beratung des Patienten erfolgen. Die Beratung durch ein interdisziplinäres Team ist notwendig, um betroffenen Patienten eine valide

Entwurf KBV – Anlage 2

Entscheidungsgrundlage anbieten zu können, wobei alle möglichen Vorgehensweisen (z.B. radikale Prostatektomie, externe Bestrahlung, Brachytherapie) bezüglich ihrer Nutzen-/Risiko-Relationen für den Einzelpatienten zu diskutieren sind. Abgesehen vom Vergleich der LDR-Brachytherapie mit anderen möglichen Therapieoptionen, ist bei isolierter Betrachtung der für die LDR-Brachytherapie zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Datengrundlagen festzuhalten, dass insbesondere Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom bei gleichzeitigem Vorliegen günstiger Risikofaktoren geeignet sind. Deshalb wurden entsprechende Kriterien für die Indikationsstellung für die Anwendung der LDR-Brachytherapie formuliert.

Aufgrund der zum jetzigen Zeitpunkt nicht zufriedenstellenden Evidenzlage hält der G-BA weitergehende Evaluationen vor allem zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben und krankheitsspezifische Mortalität für sehr hilfreich. Auch werden die Anwender der interstitiellen Brachytherapie aufgefordert, derartige Daten ihrer Patienten zu sammeln und der Öffentlichkeit auf freiwilliger Basis zur Verfügung zu stellen. Der G-BA behält sich vor, weitergehende Vorgaben zur Evaluation der LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom zu definieren.

6.1.2 Beschlussentwurf und Tragende Gründe der GKV über die Aufnahme der Brachytherapie in Anlage II MVV-RL „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen“

GKV
Stand 16.05.2008

Entwurf SpiK

**Beschlussentwurf
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der
Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu
Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der
vertragsärztlichen Versorgung
(Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung)**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Juni 2008 beschlossen, die Anlage II der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in der Fassung vom 17. Januar 2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006; Nr. 48 (S. 1 523) in Kraft getreten am 1. April 2006 zuletzt geändert am 20. Dezember 2007, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2008; Nr. 43 (S. 988) in Kraft getreten am 1. Januar 2008, wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage II „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen“ wird folgende Nummer angefügt:

„44. Interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom (LDR-Brachytherapie mit permanenter Seed-Implantation)“
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 19. Juni 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

H e s s

Tragende Gründe zum Beschlussentwurf
des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der
Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:

Interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom
(LDR-Brachytherapie mit permanenter Seed-Implantation)

Vom 19.06.2008

Verzeichnis

1.	Einleitung	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Beschreibung der Methode	3
2.2	Zu beratende Indikation	5
2.3	Sektorübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom	5
2.3.1	Nutzenbewertung	5
2.3.2	Medizinische Notwendigkeit	6
2.3.3	Wirtschaftlichkeit der interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom in der vertragsärztlichen Versorgung	6
3.	Fazit	7
4.	Beratungsverlauf	8

1. Einleitung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Die Überprüfung der interstitiellen Brachytherapie mit permanenter Seedimplantation (LDR-Brachytherapie) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom im G-BA erfolgte auf Antrag des VdAK / AEV vom 24.04.2002.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichtes des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Auswertung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas, den Bericht der sektorübergreifend bewertenden Themengruppe interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom des G-BA, der Stellungnahme der Bundesärztekammer und den Bericht des sektorspezifisch bewertenden Unterausschusses Ärztliche Behandlung (UA ÄB).

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Beschreibung der Methode

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Die Behandlung erfolgt stadienabhängig (TNM-Klassifikation) und kriterienorientiert - je nachdem, ob ein lokal begrenzter, ein lokal fortgeschrittener oder ein metastasierter Tumor vorliegt, wobei Parameter wie der Gleason-Score oder der PSA-Wert mit berücksichtigt werden.

Bei der permanenten interstitiellen Brachytherapie handelt es sich um eine Low-Dose-Brachytherapie, bei der radioaktive Strahlenquellen (¹²⁵Jod oder ¹⁰³Palladium) in Form von Seeds über Hohlnadeln zum dauerhaften Verbleib in das Prostata-Gewebe eingebracht werden. Als organerhaltendes minimal-invasives radiotherapeutisches Verfahren wird die permanente interstitielle Brachytherapie als Monotherapie bei der Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom anstelle der radikalen Prostatovesikulektomie oder der perkutanen Strahlentherapie angewandt. Die technische Durchführung der interstitiellen Brachytherapie mit Seedimplantation erfordert folgende Ausstattung:

1. einen transrektalen Ultraschall (TRUS) mit einem Template und einer Steppereinheit
2. eine Seedplanungssoftware

3. eine Einrichtung, welche für den Umgang mit radioaktivem Material gemäß den Strahlenschutzbestimmungen zugelassen ist
4. eine ausreichende Anzahl von radioaktiven Teilchen (Seeds) entweder aus Jod-125 oder Paladium-103

Das interdisziplinäre Team, welches die Implantation plant bzw. durchführt, setzt sich zusammen aus:

1. Urologe
2. Strahlentherapeut
3. Strahlenphysiker
4. Anästhesisten

Die technische Durchführung einer interstitiellen Brachytherapie erfolgt wie folgt:

1. Präoperativ wird ambulant mittels transrektalem Ultraschall mit biplanarer Rektalsonde das Prostatavolumen ermittelt. Anhand dieser erhobenen Daten wird die Anzahl der zu applizierenden Seeds anhand von Normogrammen berechnet. Bei den Seeds handelt es sich um titanummantelte, etwa reiskorngroße radioaktive Strahlungskörper. In einigen Zentren wird die Planung der Implantation noch an Computertomographien durchgeführt, die präoperativ angefertigt werden (pre-planing).
2. Der Patient wird am Vorabend des Eingriffs mit einer oralen Einzelgabe eines Antibiotikums und der Applikation eines Miniklistiers vorbereitet. Der Patient erhält am Eingriffstag eine Regional- oder Generalanästhesie. Die Lagerung erfolgt in überstreckter Steinschnittlage auf Fußstützen.
3. Die Einlage eines Harnblasenkatheters erfolgt zur Darstellung der Urethra.
4. Eine biplanare Ultraschallsonde wird rektal platziert und justiert. In transversaler Schnittführung werden Ultraschallbilder der Prostata in 5 mm Schritten von basal nach apikal aufgenommen und die Prostata, das Rektum und die Urethra konturiert und gespeichert. Die erhobenen Parameter werden in das Planungsmodul am Laptop eingegeben und der Strahlenphysiker kalkuliert die Anzahl der Nadeln und Seeds.
5. Die Implantation der Seeds erfolgt unter Kontrolle des Ultraschalls oder durch Röntgenkontrolle. Moderne Planungsverfahren lassen eine dynamische Anpassung der Dosis auch noch im Rahmen der Implantation zu.
6. Zwei bis drei Stunden nach dem Eingriff kann der intraoperativ platzierte Katheter entfernt werden. Nach gesehener Spontanmiktion kann der Patient entlassen werden. Es erfolgt eine Aufklärung zum Verhalten nach interstitieller Brachytherapie.

7. Vier bis sechs Wochen nach der Implantation erfolgt eine Bestimmung der Postimplantationsdosimetrie meist mittels einer CT Untersuchung. Dabei wird die gesamte Strahlenaktivität, die Verschreibungsdosis, die D90 (applizierte Dosis auf 90 % der Prostata), das V100 (Volumen der Prostata, dass 100 % der Verschreibungsdosis erhält) und die V150 (Volumen der Prostata, dass 150 % der Verschreibungsdosis erhält) kalkuliert.

2.2 Zu beratende Indikation

Die zu beratende Indikationen ist das lokal begrenzte Prostatakarzinom.

2.3 Sektorübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom

Unter Berücksichtigung des IQWiG-Abschlussberichtes, ergänzenden Auswertungen nationaler und internationaler Health Technology Assessments und Würdigung der Stellungnahmen ergeben sich für die Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der permanenten interstitiellen Brachytherapie als Monotherapie des lokal begrenztem Prostatakarzinoms folgende zusammenfassende Schlussfolgerungen.

2.3.1 Nutzenbewertung

Der G-BA stellt fest, dass zur interstitiellen Brachytherapie als Monotherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom keine randomisierten kontrollierten Studien gegenüber etablierten Therapieoptionen, insbesondere der Prostatovesikulektomie und der perkutanen Strahlentherapie, vorliegen. Dies ist insbesondere deshalb bedauerlich, da es sich beim lokal begrenzten Prostatakarzinom nicht um eine seltene Erkrankung handelt. In der gegenwärtigen Versorgung existieren Zentren, die in der Lage sind, den in Frage kommenden Patienten die verschiedenen Therapieoptionen (radikale Prostatovesikulektomie, perkutane Strahlentherapie, interstitielle Brachytherapie oder ggf. abwartende Therapiestrategie) anzubieten. Daher ist die Forderung des G-BA nach der Durchführung von prospektiven Studien - insbesondere zum Vergleich der strahlentherapeutischen Verfahren (interstitielle Brachytherapie versus perkutane Strahlentherapie) - prinzipiell gerechtfertigt, um die Evidenzlage in Zukunft zu verbessern.

Der G-BA kommt im Rahmen seines Bewertungsprozesses zu der Überzeugung, dass das Evidenzniveau zur interstitiellen Brachytherapie im Vergleich zur radikalen Prostatovesikulektomie als schlechter und im Hinblick auf die perkutane Strahlentherapie als vergleichbar eingeschätzt werden kann. Gleichwohl existieren zur perkutanen Strahlentherapie ungleich mehr Studien insbesondere zum Langzeitverlauf mit einer höheren Anzahl von Patienten als für die interstitielle Brachytherapie, sodass die relative Ergebnissicherheit zu Nutzen und Risiken für die perkutane Strahlentherapie höher einzuschätzen ist.

Die perkutane Strahlentherapie ist Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung zur Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, die anstelle einer Operation ambulant angewendet werden kann. Im Hinblick auf die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsspezifische Mortalität lassen sich für die interstitielle Brachytherapie auf dem derzeit vorliegenden Evidenzniveau keine Rückschlüsse auf einen Vor- oder Nachteil im Vergleich zu anderen verfügbaren Therapieoptionen ziehen. Genauso wenig kann eine diesbezügliche Gleichwertigkeit der interstitiellen Brachytherapie gegenüber der Prostatovesikulektomie oder der perkutanen Strahlentherapie abgeleitet werden.

Auf der Basis der verfügbaren Evidenz bleibt derzeit unklar, ob die LDR-Brachytherapie gegenüber der perkutanen Strahlentherapie in der hier vorliegenden Indikation überlegen, unterlegen oder gleichwertig ist, auch wenn Ergebnisse zu krankheitsbedingten Surrogatendpunkten (PSA-Rezidiv) auf der Basis der Evidenzstufe III ähnliche Resultate bezüglich der Anwendung von interstitieller Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie in der Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom ergeben.

Das mögliche Schadenspotential der Brachytherapie kann im Hinblick auf Nebenwirkungen und Komplikationen aus den vergleichenden (nicht-randomisierten) Studien, die den Bewertungen im IQWiG-Abschlußbericht zu Grunde liegen, nicht abgeschätzt werden. Angesichts dieser Tatsache reichen die mit niedriger Evidenz aufgezeigten Hinweise auf mögliche Vorteile hinsichtlich Organfunktion und Lebensqualität bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom allein nicht aus, den Nutzen der interstitiellen Brachytherapie zu belegen.

2.3.2 Medizinische Notwendigkeit

Eine Indikation für eine Bestrahlungstherapie besteht insbesondere dann, wenn für Patienten eine Operation aus medizinischer Indikation (z. B. bei Kontraindikationen) nicht in Betracht kommt.

Hierfür steht die perkutane Strahlentherapie als vertragsärztliche Behandlungsoption zur Verfügung. Insofern existiert auch bei Patienten, die nicht einer Operation zugeführt werden können, kein Defizit im Versorgungskontext, und es ergibt sich derzeit unter Berücksichtigung des fehlenden Nutzenbelegs keine sektorspezifische Notwendigkeit für die ambulante Leistungserbringung einer interstitiellen Brachytherapie in der hier vorliegenden Indikation.

2.3.3 Wirtschaftlichkeit der interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom in der vertragsärztlichen Versorgung

Auf Grund fehlender Belege für Nutzen und Notwendigkeit ist eine Einführung der interstitiellen Brachytherapie als vertragsärztliche Leistung unter wirtschaftlichen Erwägungen nicht zu begründen.

3. Fazit

Die interstitielle Brachytherapie (LDR-Brachytherapie) zur Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom kann im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung auch weiterhin nicht erbracht werden.

Für aktiv behandlungsbedürftige Patienten stehen in den entsprechenden Versorgungsektoren etablierte Therapiealternativen zur Verfügung.

Aufgrund der zum jetzigen Zeitpunkt nicht zufriedenstellenden Evidenzlage hält der G-BA weitergehende kontrollierte Evaluationen vor allem zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben und krankheitsspezifische Mortalität für erforderlich. Wegen der bei dieser Erkrankung erforderlichen langen Nachbeobachtungszeiten ist eine Aussetzung der Beschlussfassung nach §21 (4) der Verfahrensordnung für höchstens 3 Jahre nicht geeignet, die Voraussetzungen einer Entscheidungsfindung zu verbessern. Aufgrund der sehr günstigen Prognose von Patienten mit Frühstadium eines Prostatakarzinoms sind Nachbeobachtungszeiten von mindestens 10 Jahren notwendig, um zu relevanten Auswertungen zu genannten Endpunkten zu gelangen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss stellt fest, dass die gesetzlich vorgegebenen Kriterien nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu therapeutischem Nutzen, medizinischer Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit als Voraussetzungen zur Anerkennung der interstitiellen Brachytherapie als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom nach § 135 Abs. 1 SGB V nicht erfüllt sind, Somit kann die interstitielle Brachytherapie in der hier vorliegenden Indikation nicht als vertragsärztliche Leistung erbracht werden und nach § 135 Abs. 1 SGB V nicht in den Leistungskatalog aufgenommen werden.

6.1.3 Stellungnahme der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V (n. F.) vom 18. Juni 2008



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 8a SGB V
zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:
Interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom

Berlin, 18.06.2008

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 21.05.2008 zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 8a SGB V bezüglich einer Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung aufgefordert. Gegenstand der geplanten Änderung ist die Aufnahme der Leistung „Interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom (LDR-Brachytherapie mit permanenter Seed-Implantation)“ entweder in die Anlage I der Richtlinie „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ (Beschlussziel der KBV) oder in die Anlage II „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen“ (Beschlussziel der GKV).

Die konträren Beschlussentwürfe sind das Resultat eines mehrjährigen Beratungsprozesses im G-BA, der auf einen kassenseitig gestellten Antrag vom April 2002 zurückgeht. Der G-BA hatte daraufhin im Februar 2003 die Beratungen zu diesem Antrag eingeleitet und das Beratungsthema „Interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom“ im Bundesanzeiger und Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht. Außerdem wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Dezember 2004 mit der Bewertung des Nutzens und der Notwendigkeit vom G-BA beauftragt. Der Anfang 2007 fertig gestellte Bericht des IQWiG wurde von einer sektorenübergreifenden Themengruppe des G-BA abgenommen und ausgewertet.

Die Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung hatten bereits in 2002 ihre gemeinsame HTA-Arbeitsgruppe beauftragt, eine wissenschaftliche Bewertung des Standes der Erkenntnisse zu diesem Thema vorzunehmen. Der daraus resultierende HTA-Bericht zur permanenten interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom ist im Oktober 2005 von BÄK und KBV veröffentlicht worden [1].

Im Entwurf des Abschlussberichts sowie in den Unterlagen zu den tragenden Gründen werden zur Stützung der differenten Bewertungen zu Nutzen und Notwendigkeit der permanenten interstitiellen Low-Dose-Rate Brachytherapie (PBT) bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms unterschiedliche Argumente angeführt:

Von Seiten der KBV wird betont, dass zwar zur PBT keine prospektiven randomisierten Studien gegen adäquate Kontrollbedingungen vorlägen und die PBT daher gegenüber der radikalen Prostatektomie (RP) hinsichtlich des wissenschaftlichen Evaluationsstands als unterlegen angesehen werden müsse, gegenüber der externen Strahlentherapie (EBRT) werden der Evaluationsstand und die klinische Wirksamkeit bei Patienten mit lokal begrenztem Niedrigrisiko-Prostatakarzinom jedoch als vergleichbar angesehen. Im Hinblick auf die Bewertung von Lebensqualität und Organfunktionen weist die PBT nach Einschätzung der KBV differentielle Vorteile auf: im Vergleich zur EBRT ergäben sich Anzeichen auf eine geringere Beeinträchtigung der Enddarmfunktion, im Vergleich zur RP würden Impotenz und Harninkontinenz seltener verzeichnet. Für Patienten, für die eine Operation als erste Behandlungsoption nicht in Betracht kommt, wird für die PBT vor diesem Hintergrund eine medizinische Notwendigkeit auch neben der EBRT befürwortet, unter den Aspekten der Vermeidung eines stationären Aufenthalts und einer wohnortnahen Versorgung wird eine sektorspezifische Notwendigkeit bestätigt und insgesamt auch die Frage der Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung bejaht.

Im Ergebnis befürwortet die KBV bei diesem Konstellationsgefüge, die PBT wegen der nachgewiesenen Vorteile hinsichtlich Organfunktion und Lebensqualität bei Niedrigrisiko-Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom unter Einhaltung spezifizierter organisatorischer Bedingungen und Qualitätsanforderungen als Behandlungsmaßnahme für den vertragsärztlichen Bereich anzuerkennen.

Die Spitzenverbände der Krankenkassen sind demgegenüber der Meinung, dass die PBT im GKV-Bereich als erstattungsfähige Leistung auch weiterhin nicht anerkannt werden soll, da zum Nutznachweis prinzipiell prospektive vergleichende Studien zu fordern seien und für aktiv behandlungsbedürftige Patienten mit den Therapiealternativen der RP und – sofern eine Operation nicht durchgeführt werden solle – mit der EBRT etablierte und hinreichende Behandlungsoptionen zur Verfügung stünden. Im Falle eines negativen Entscheids gegen die PBT wird kein Defizit für den Versorgungskontext gesehen; insofern bestehe auch keine medizinische oder sektorspezifische Notwendigkeit einer Einführung der PBT. Aufgrund fehlender Belege für Nutzen und Notwendigkeit sei eine positive Entscheidung zur PBT als vertragsärztliche Leistung auch unter wirtschaftlichen Aspekten nicht zu begründen.

Die Bundesärztekammer nimmt zur geplanten Richtlinienänderung wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer verweist zur evidenzbasierten Bewertung der PBT beim lokal begrenzten Prostatakarzinom auf den HTA-Bericht der gemeinsamen HTA-Arbeitsgruppe von BÄK und KBV [1], dessen Schlussfolgerungen und Empfehlungen auch weiterhin gültig erscheinen.

Grundsätzlich hält auch die Bundesärztekammer eine prospektive kontrollierte Studie zur Prüfung der Wirksamkeit der PBT bei Niedrigrisiko-Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom gegenüber der RP als aktiver Standardbedingung mit nachgewiesener Wirksamkeit für wünschenswert; einer Vergleichsuntersuchung mit einem kontrollierten Zuwarten als Leer-Kontrollbedingung bei einer potentiell tödlichen Krebserkrankung angesichts der Verfügbarkeit einer Behandlungsmaßnahme mit nachgewiesener Wirksamkeit stehen jedoch auch ethische Bedenken entgegen.

Die Erfahrungen mit Therapieevaluationsstudien zur PBT in angloamerikanischen Ländern zeigen zwar, dass bei Patienten mit informiertem Einverständnis eine Randomisierung nach dem Zufallsprinzip auf eine der beiden Therapiealternativen RP versus PBT grundsätzlich möglich ist. Für die SPIRIT-Studie (Surgical Prostatectomy versus Interstitial Radiation Intervention Trial; American College of Surgeons Oncology Group [ACOSOG] Z0070 National Cancer Institute of Canada [NCIC] PR10) konnten in Nordamerika in 31 Zentren über einen Zeitraum von zwei Jahren insgesamt jedoch lediglich 56 Patienten rekrutiert werden [2]; nur mit hohem Aufwand konnte mittels strukturierter Patientenedukationssitzungen in einzelnen Zentren die Rekrutierungsrate geringfügig erhöht werden. Im Ergebnis musste die SPIRIT-Vergleichsstudie abgebrochen werden. Insgesamt könnte aufgrund der Rekrutierungsprobleme ein Selektionsbias mit eingeschränkter Generalisierbarkeit späterer Studienergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

Ein weiteres bedeutsames Gegenargument gegen die von den Spitzenverbänden der Krankenkassen erhobene Forderung nach obligat durchzuführenden prospektiven vergleichenden Studien ist, dass die beiden Therapieoptionen der PBT und der RT unterschiedliche klinische Zielpopulationen mit verschiedenen Patientencharakteristika betreffen. Selbst wenn sich bei einer Schnittmenge dieser klinisch unterschiedlichen Patientengruppen eine auf Randomisierung beruhende Strukturhomogenität der beiden Vergleichsbedingungen mit hinreichenden Stichprobenumfängen realisieren ließe, wäre aufgrund der Bedeutung unterschiedlicher klinischer Patientencharakteristika für die Auswahl der Therapieoptionen RP versus PBT eine solche Untersuchung mit gleichförmigen Patientenmerkmalen für die tatsächliche Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Therapieentscheidung unter Alltagsbedingungen nur von geringem Wert, weil dort unterschiedliche Patientengruppen eine differentielle Präferenz gegenüber einer dieser beiden

Behandlungsoptionen äußern. Es ergäbe sich also der Zielkonflikt, dass mit hohem Aufwand im Rahmen einer Studie eine möglichst hohe interne Validität herbeigeführt würde, welche dennoch im klinischen Versorgungsalltag im Hinblick auf die externe Validität nur sehr eingeschränkt Schlussfolgerungen zuließe. Außerdem wäre zu bedenken, dass aufgrund der erfreulicherweise noch relativ guten Prognose von Niedrigrisiko-Prostatakarzinomen relativ große Patientengruppen über eine vergleichsweise lange Nachbeobachtungsdauer untersucht werden müssten, um bei zwei aktiven Vergleichsbedingungen mit hinreichender Sicherheit auf eine Gleichwirksamkeit schließen zu können. Diese Schwierigkeiten verweisen darauf, dass eine solche von GKV-Seite geforderte Evaluationsstudie nur sehr schwer durchzuführen sein wird und die Forderung nach der Realisierung einer prospektiven randomisierten Vergleichsuntersuchung in diesem Fall eher dilatorischen Charakter haben dürfte. Aufgrund der absehbaren Schwierigkeiten bei der Durchführung einer solchen Vergleichsstudie und der langen Zeitdauer, welche bis zum Vorliegen von Ergebnissen verstreichen würde, erscheint es gerechtfertigt, eine Entscheidung zu Nutzen und Notwendigkeit der PBT auf der Grundlage des derzeit publizierten Datenmaterials und der derzeit zur Verfügung stehenden besten Evidenz zu treffen.

Die Argumentation der GKV-Seite, wonach eine prospektive Vergleichsstudie zwischen der PBT und der EBRT durchzuführen wäre, ist nicht nachvollziehbar. Die EBRT kann im Gegensatz zur RP nicht als evidenzbasiertes Referenzverfahren mit nachgewiesener Wirksamkeit angesehen werden, da anders als bei der RP ein Wirksamkeitsbeleg gegen eine Kontrollgruppe unter prospektiven randomisierten Studienbedingungen nicht vorliegt. Als Vergleichsverfahren zur Prüfung auf Gleichwirksamkeit der RP gegenüber der EBRT ist sie daher nicht geeignet. Falls von GKV-Seite eine Prüfung auf Überlegenheit der PBT gegenüber der EBRT intendiert worden sein sollte, um hiermit eine Einführung in den Leistungskatalog begründen zu können, so ist diese Forderung u.E. abwegig, da die G-BA-Regularien eine solche Prüfung auf Überlegenheit nicht als Bedingung für eine Anerkennung vorsehen.

Aus mehreren umfangreichen retrospektiven Kohortenstudien liegen Daten zur Wirksamkeit der PBT gegenüber den beiden wichtigsten Vergleichstherapieverfahren der RP und der EBRT vor [z.B. Lit3, Lit4]. Dabei zeigte sich, dass die PBT über einen Nachbeobachtungszeitraum von sieben Jahren hinsichtlich der Zielgrößen Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben sowie des Surrogatparameters PSA-Rezidiv eine vergleichbare klinische Wirksamkeit entfaltete; aus nicht-vergleichenden Studien liegen retrospektive Beobachtungsdaten zur PBT über eine Nachbeobachtungsdauer von 12 Jahren insbesondere zur biochemischen Zielgröße PSA-Rezidiv vor. Untersuchungen zu Nebenwirkungen der Behandlungsverfahren ergaben differentielle Muster unerwünschter Begleitwirkungen.

Soweit aufgrund der Studienlage – mit direkten Vergleichen in einem Teil der Untersuchungen – beurteilbar, weist die PBT jedoch gegenüber der RP oder der EBRT keine insgesamt ungünstigere Wirksamkeits-Verträglichkeits-Relation auf. Mögliche Vorteile der PBT betreffen den Erhalt von Potenz und Urinkontinenz, mögliche Nachteile betreffen gegenüber der RP rektale Komplikationen und gegenüber EBRT und RP eine passagere Miktionserschwerung.

Die Einschätzung der GKV-Seite, dass die perkutane Strahlentherapie gegenüber der PBT eine höhere Ergebnissicherheit aufweise, halten wir nicht für überzeugend. U.E. existieren zur Wirksamkeit und zur Rate unerwünschter Begleitwirkungen der modernen, derzeit durchgeführten Verfahren der perkutanen Strahlentherapie, nämlich hauptsäch-

lich der 3D-konformalen Radiotherapie und zunehmend auch der intensitätsmodulierten Radiotherapie, keine signifikant umfangreicheren Studiendaten – weder hinsichtlich des Langzeitverlaufs noch hinsichtlich der Patientenanzahl – als zur PBT. Es ist einzuräumen, dass die Ergebnissicherheit bei Studiendaten zur Wirksamkeit aus prospektiven randomisierten Untersuchungen höher einzustufen wäre als zu den derzeit vorliegenden Daten aus Beobachtungsstudien, doch wird aus den o. a. Gründen in den nächsten zehn bis zwölf Jahren nicht mit solchen RCT-Wirksamkeitsdaten zu rechnen sein. Die Ablehnung der PBT mit Beharren auf einem RCT würde aber den Patienten mit einem lokal begrenzten Niedrigrisiko-Prostatakarzinom eine mögliche Behandlungsmaßnahme vorenthalten.

In der Gesamtabwägung der derzeit besten verfügbaren Studienevidenz ergeben sich daher für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und Niedrigrisiko-Profil tragfähige Hinweise für einen ausreichenden klinischen Nutzen und ein akzeptables Nutzen-Risiko-Profil bei hinreichender Ergebnissicherheit.

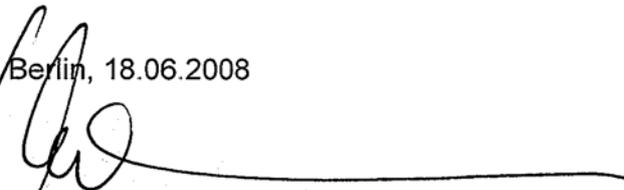
Es erscheint sinnvoll, angesichts der Vielfalt der Patientenkonstellationen bezüglich Vorerkrankungen, Risikofaktoren und Behandlungspräferenzen ein umfangreicheres Arsenal an potenziellen Therapieverfahren zur Verfügung zu haben. Unseres Erachtens sollte vor diesem Hintergrund die PBT als eine mögliche Monotherapie-Option bei einem begrenzten Patientenkreis mit Niedrigrisiko-Prostatakarzinom (Tumorstadium \leq T2a, initialer PSA-Wert \leq 10 ng/dl, Gleason-Score \leq 6, Prostatavolumen \leq 50 ml) zugelassen und auch in der ambulanten Versorgung vorgehalten werden. Dabei wird vorausgesetzt, dass die Patienten in einer interdisziplinären Einrichtung unter Einbezug von Urologen und Strahlentherapeuten über die Nutzen-Risiko-Relation der verschiedenen Therapieoptionen aufgeklärt wurden und individuell für jeden Patienten eine differenzielle Indikationsstellung ermöglicht wurde.

Abschließend soll darauf hingewiesen werden, dass sowohl in europäischen als auch US-amerikanischen evidenzbasierten Behandlungsleitlinien [5, 6] für das lokal begrenzte Niedrigrisiko-Prostatakarzinom die PBT als gangbare Behandlungsoption aufgeführt wird, teilweise als gleichrangig neben RP und EBRT [6]. In einer kürzlich erschienenen deutschen Übersichtsarbeit [7] wird beim lokal begrenzten Niedrigrisiko-Prostatakarzinom die RP mit Nerverhalt als Therapie der ersten Wahl, die PBT als Therapie der zweiten Wahl, und als Therapie der dritten Wahl die EBRT angesehen.

Fazit:

Die Bundesärztekammer hält eine Beurteilung der PBT aufgrund der derzeit verfügbaren besten Evidenz für möglich und schließt sich aus den o. a. Gründen vollumfänglich der Bewertung der PBT durch die vertragsärztliche Seite an und befürwortet, dass die PBT als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom mit Niedrigrisiko-Profil als vertragsärztliche Leistung erbracht und nach § 135 Abs. 1 SGB V in den GKV-Leistungskatalog aufgenommen werden kann.

Berlin, 18.06.2008


Dr. med. Regina Klakow-Franck, M.A.
Leiterin Dezernat 3 und 4
stellv. Hauptgeschäftsführerin

Literatur:

- [1] Brüggemann M, Horenkamp D, Klakow-Franck R, Koch D, Rheinberger P, Schiffner R, Wetzel H, Zorn U (2005) Permanente interstitielle Brachytherapie (Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom. Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin
- [2] Wallace K, Fleshner N, Jewett M, Basiuk J, Crook J (2006) Impact of a Multi-Disciplinary Patient Education Session on Accrual to a Difficult Clinical Trial: The Toronto Experience With the Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clin Oncology* 24:4158-4162
- [3] Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, Kupelian PA (2004) Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* 71:29-33
- [4] Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA. (2004) Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58:25-33
- [5] Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F; European Association of Urology (2007) EAU Guidelines on Prostate Cancer.
url: www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/07_Prostate_Cancer_2007.pdf
(Abgriff: 16.06.08)
- [6] Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, D'Amico AV, Dmochowski RR, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus SR, Moul JW, Tangen CM; AUA Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel (2007) Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol*. 177:2106-2131
- [7] Stübinger SH, Wilhelm R, Kaufmann S, Döring M, Hautmann S, Jünemann KP, Galalae R (2008) Brachytherapie des Prostatakarzinoms. *Urologe* 47:284-290

6.2 Stellungnahmeverfahren gemäß § 91 Abs. 5 SGB V vom 05.11.2009

6.2.1 Beschlussentwurf von GKV-SV/KBV/PatV über eine Änderung von Anlage III MVV-RL zur Brachytherapie

**Beschlussentwurf
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der
Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in Anlage III:
Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17.12.2009 beschlossen, die Anlage III der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz. S. 1523), zuletzt geändert am 29. August 2009 (BAnz. S. 3005) wie folgt zu ändern:

III. In der Anlage III „Methoden, deren Bewertung ausgesetzt ist“ wird folgende Nummer 3 eingefügt:

„Nr. 3 Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

§ 1 Gegenstand und Zweck des Beschlusses

(4) Der Gemeinsame Bundesausschuss setzt im Rahmen der Methodenbewertung zur interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom die Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 Spiegelstrich 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses für 10 Jahre nach Inkrafttreten dieser Richtlinienänderung aus.

(5) Die Aussetzung des Beschlusses erfolgt mit der Maßgabe, dass im Rahmen der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Anforderungen aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen innerhalb der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Frist beschafft werden.

(6) Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft ein Jahr nach In-Kraft-Treten, welche Schritte zur Erfüllung der Maßgabe unternommen wurden. Danach informiert der GKV-Spitzenverband den Gemeinsamen Bundesausschuss in regelmäßigen Abständen darüber, wie sich die Gewinnung wissenschaftlicher Daten entwickelt.

§ 2 Anforderungen an die Anwendung der interstitiellen Brachytherapie im Rahmen des Aussetzungsbeschlusses

Für die Anwendung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom werden folgende Anforderungen festgelegt:

11. Ziel ist die Gewinnung wissenschaftlicher Daten zum Nutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Rahmen einer Studie. In der Studie sollten

der Beginn einer Folgetherapie nach Ersttherapie und Tod als primäre Endpunkte angestrebt werden. Zusätzlich sollte der Surrogat-Endpunkt des PSA-Rezidivs erfasst werden.

12. Die wissenschaftliche Begleitung und die ICH-GCP-konforme (International Conference of Harmonisation - Good Clinical Practice) Durchführung sind durch eine in prospektiven Interventionsstudien erfahrene Institution sicherzustellen.
13. Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie sind konkret und überprüfbar a priori festzulegen.
14. In der Studie ist ein mehrarmiges randomisiertes Studiendesign vorzusehen, bei dem die Brachytherapie mit der Prostatektomie, mit der perkutanen Strahlentherapie und möglichst mit der Active Surveillance verglichen wird. Patientenpräferenzen sind dabei soweit wie möglich zu berücksichtigen. Für den Fall einer Nicht-Unterlegenheitsstudie für den primären Endpunkt muss gleichzeitig die Überlegenheit für einen anderen Endpunkt (z. B. behandlungsbedingte Komplikationen) gezeigt werden.
15. Im Rahmen der Studie ist sowohl eine standardisierte Patienteninformation als auch eine individualisierte Patientenaufklärung vorzusehen.
16. Es ist ein unabhängiges Bewertungsgremium vorzusehen, das das Erreichen des primären Endpunktes prospektiv anhand der Patientenbefunde bewertet und eine Behandlungsempfehlung abgibt.
17. Die Studie ist so zu konzipieren, dass nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für den G-BA vorliegen, die den G-BA zu einer Entscheidung befähigen.
18. Im Rahmen der Studie sind einheitliche Anforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität festzulegen.
19. Die Dokumentation des finanziellen und personellen Aufwands der untersuchten Therapieverfahren und eine gesundheitsökonomische Auswertung sind durchzuführen.
20. Im Rahmen der Studie, insbesondere bei der Entwicklung der standardisierten Patienteninformation, sind Patientenvertreter zu beteiligen.“

IV. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Dezember 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

6.2.2 Tragende Gründe zum Beschlussentwurf gemäß Kapitel 6.2.1

1. Einleitung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Die Überprüfung der interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom im G-BA erfolgte auf Antrag des VdAK / AEV vom 24.04.2002. Der Antrag bezieht sich auf die interstitielle Brachytherapie mit permanenter Seedimplantation (Low-Dose-Rate-Brachytherapie), im weiteren LDR-Brachytherapie genannt, die im Gegensatz zur High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR-Brachytherapie) bisher keinen Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung darstellt.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichtes des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen einschließlich der dort benannten Literatur (wie beispielsweise der HTA-Bericht von BÄK und KBV vom 29.10.2005), den Bericht der sektorübergreifend bewertenden Themengruppe des G-BA, der Stellungnahme der Bundesärztekammer, den Bericht des sektorspezifisch bewertenden Unterausschusses Ärztliche Behandlung bzw. des seit 01.07.2008 sektorübergreifend bewertenden Unterausschusses Methodenbewertung.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Beschreibung der Methode

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Die Behandlung erfolgt stadienabhängig (TNM-Klassifikation) und kriterienorientiert – je nachdem, ob ein lokal begrenzter, ein lokal fortgeschrittener oder ein metastasierter Tumor vorliegt, wobei Parameter wie der Gleason-Score oder der PSA-Wert mit berücksichtigt werden.

Bei der permanenten interstitiellen Brachytherapie handelt es sich um eine Low-Dose-Rate-Brachytherapie, bei der radioaktive Strahlenquellen (125Jod oder 103Palladium) in Form von Seeds über Hohlnadeln zum dauerhaften Verbleib in das Prostata-Gewebe eingebracht werden. Als organerhaltendes minimalinvasives radiotherapeutisches Verfahren hat die permanente interstitielle Brachytherapie eine zunehmende praktische Bedeutung bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms neben anderen strahlentherapeutischen Verfahren erlangt.

Die technische Durchführung der LDR-Brachytherapie mit Seedimplantation erfordert folgende Ausstattung:

- einen transrektalen Ultraschall (TRUS) mit einem Template und einer Steppereinheit
- eine Seedplanungssoftware
- eine Einrichtung, welche für den Umgang mit radioaktivem Material gemäß den Strah-

lenschutzbestimmungen zugelassen ist

- eine ausreichende Anzahl von radioaktiven Teilchen (Seeds)

Das interdisziplinäre Team, welches die Implantation plant bzw. durchführt, setzt sich zusammen aus:

- Urologe
- Strahlentherapeut
- Medizinphysiker
- Anästhesist

Die typische Durchführung einer LDR-Brachytherapie gestaltet sich wie folgt:

8. Der Patient wird am Vorabend des Eingriffs mit einer oralen Einzelgabe eines Antibiotikums und der Applikation eines Miniklistiers vorbereitet. Der Patient erhält am Eingriffstag eine Regional- oder Allgemeinanästhesie. Die Lagerung erfolgt in überstreckter Steinschnittlage auf Fußstützen.
9. Intraoperativ wird mittels transrektalem Ultraschall mit biplanarer Rektalsonde das Prostatavolumen ermittelt. Anhand dieser erhobenen Daten wird die Anzahl der zu applizierenden Seeds berechnet. Bei den Seeds handelt es sich um titanummantelte, etwa reiskorngroße radioaktive Strahlungskörper.
10. Die Einlage eines Harnblasenkatheters erfolgt zur Darstellung der Urethra.
11. Eine biplanare Ultraschallsonde wird rektal platziert und justiert. In transversaler Schnittführung werden Ultraschallbilder der Prostata von basal nach apikal aufgenommen und die Prostata, das Rektum und die Urethra konturiert und gespeichert. Die erhobenen Parameter werden in das Planungsmodul am Computer eingegeben und der Medizinphysiker kalkuliert die Anzahl der Nadeln und Seeds.
12. Die Implantation der Seeds erfolgt unter Ultraschall- oder Röntgenkontrolle. Aktuelle Planungsverfahren lassen eine dynamische Anpassung der Dosis im Rahmen der Implantation zu.
13. Zwei bis drei Stunden nach dem Eingriff kann der intraoperativ platzierte Katheter entfernt werden. Nach Spontanmiktion kann der Patient entlassen werden. Es erfolgt eine Aufklärung zum Verhalten nach LDR-Brachytherapie.
14. Vier bis sechs Wochen nach der Implantation erfolgt eine Bestimmung der Postimplantationsdosimetrie mittels einer CT-Untersuchung.

2.2 Zu beratende Indikation

Die zu beratende Indikation ist das lokal begrenzte Prostatakarzinom.

2.3 Sektorübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Der IQWiG-Endbericht vom März 2007 kommt in seinem Fazit zu der Feststellung, dass im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben keine Belege für eine Überlegenheit, Unterle-

genheit oder Gleichwertigkeit der Brachytherapie gegenüber der radikalen Prostatektomie oder der externen Strahlentherapie vorliegen. Eine klare Aussage zum Nutzen bzw. eine verwertbare Entscheidungsgrundlage ergibt sich aus dem Bericht nicht. Deshalb wurden weitere Informationssynthesen bzw. Health-Technology-Assessments (HTA) zur Beratung hinzugezogen, um den nationalen und internationalen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und Bewertungen zur LDR-Brachytherapie zu vervollständigen.

Unter Berücksichtigung des IQWiG-Berichtes, ergänzender Auswertungen nationaler und internationaler HTAs, sowie nach Würdigung der zum Beratungsverfahren beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen ergeben sich für die Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der permanenten interstitiellen Brachytherapie (LDR-Brachytherapie) des lokal begrenzten Prostatakarzinoms folgende zusammenfassende Schlussfolgerungen.

2.3.1 Nutzenbewertung

Zur LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom liegen keine randomisierten kontrollierten Studien gegen adäquate Kontrollbedingungen vor. Die Bewertung des Nutzens muss somit aufgrund der jetzt vorhandenen Datenlage stattfinden.

Im Rahmen des Bewertungsprozesses der vorliegenden Evidenzlage kommt der G-BA zu der Überzeugung, dass die LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den Standardtherapien, insbesondere im Vergleich zur Prostatektomie, schlechter wissenschaftlich evaluiert ist. Sowohl externe Strahlentherapie als auch LDR-Brachytherapie sind bisher nicht valide gegenüber einer Kontrollbedingung wie der radikalen Prostatektomie (Standard) oder der zunächst abwartenden aktiven Beobachtungsstrategie der sog. „Active Surveillance“ evaluiert worden. Im Hinblick auf die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsspezifische Mortalität lassen sich somit zur permanenten LDR-Brachytherapie keine Rückschlüsse auf einen Vor- oder Nachteil im Vergleich zu anderen Therapieoptionen ziehen.

Hinsichtlich der Vorteile, die mit der LDR-Brachytherapie für die Patienten einhergehen sollen, ergeben sich Anzeichen dafür, dass die konventionelle Strahlentherapie die Enddarmfunktion stärker beeinträchtigt als die Brachytherapie. Im Vergleich zur Prostatektomie beeinträchtigt die Brachytherapie die Sexualität der Patienten möglicherweise weniger und führt seltener zu Harninkontinenz als die operative Entfernung der Prostata. Über das Ausmaß der Nebenwirkungen der Brachytherapie, wie etwa obstruktive und irritative Harntraktsymptomaten und Enddarmstörungen, liegen jedoch bis heute keine validen Erkenntnisse vor.

2.3.2 Medizinische Notwendigkeit

Da der Nutzen der LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom nicht erwiesen ist, kann nicht von einer grundsätzlichen medizinischen Notwendigkeit des Verfahrens ausgegangen werden. Dies gilt insbesondere auch deshalb, weil den Patienten mit der Prostatektomie und der perkutanen Strahlentherapie alternative Behandlungsmethoden zur Verfügung stehen.

2.3.3 Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

Auf Grund fehlender Belege für Nutzen und Notwendigkeit können derzeit keine validen Aussagen zur Wirtschaftlichkeit der LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostata-

karzinom gemacht werden.

2.3.4 Würdigung der Stellungnahme der Bundesärztekammer

Die Bundesärztekammer hat sich in ihrer Stellungnahme vom 18.06.2008 dafür ausgesprochen, dass die LDR-Brachytherapie für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom als vertragsärztliche Leistung zur Verfügung steht und in den ambulanten GKV-Leistungskatalog aufgenommen wird.

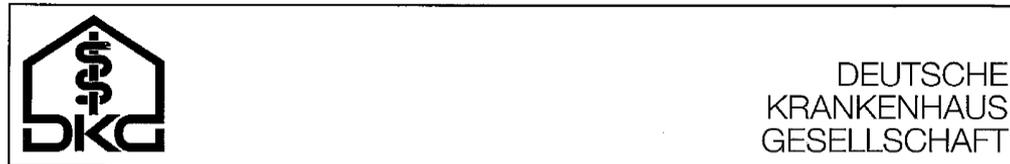
3. Fazit

Der Nutzen der interstitiellen Brachytherapie (LDR-Brachytherapie) zur Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom ist nicht belegt. Demgegenüber stehen Hinweise, dass die Brachytherapie im Hinblick auf Nebenwirkungen und Lebensqualität Vorteile haben könnte.

Vor diesem Hintergrund befürwortet der G-BA die Aussetzung der Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 Spiegelstrich 1 seiner Verfahrensordnung. Hierzu hat der GKV-Spitzenverband eine Studienkonzeption zu einer „Präferenzbasierten Studie zur Evaluation der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom“ vorgelegt, die er mit maßgeblicher Unterstützung des MDS, KCO und IQWiG im Auftrag des G-BA mit Beschluss vom 18.06.2009 erstellt hat (Anlage). Anhand dieser Studienkonzeption konnte sich der G-BA davon überzeugen, dass im Rahmen einer solchen Studie wissenschaftliche Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gewonnen werden können, auf deren Grundlage er zu einer Richtlinienentscheidung befähigt wird. Hierzu ist eine Aussetzung der Beschlussfassung für einen Zeitraum von zehn Jahren vorzusehen. Die wesentlichen Eckpunkte der Studienkonzeption sind in die Beschlussfassung eingegangen.

Ein Jahr nach dem Beschluss über die Aussetzung der Beschlussfassung überprüft der G-BA, welche Schritte zur Realisierung einer präferenzbasierten randomisierten Studie, durch die der Nutzen der LDR-Brachytherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom evaluiert werden kann, im deutschen Gesundheitssystem unternommen wurden.

6.2.3 Position der DKG zu Beschlussentwurf und tragenden Gründen über die Aufnahme der Brachytherapie in Anlage III MVV-RL „Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt ist“



Bundesärztekammer
Dr. med. R. Klakow-Franck, M.A.
Leiterin Dezernate 3 und 4
stellv. Hauptgeschäftsführerin
Herbert-Lewin-Platz 1

10623 Berlin

Bundesverband
der Krankenhausträger
in der Bundesrepublik
Deutschland

Unser Zeichen

Telefon
Durchwahl +49 (0) 30 398 01 -

Telefax
+49 (0) 30 398 01 -

Datum

V/Dr. Sim/Dr. Br/Dr. Schl/wu

1510

3510

10.11.2009

Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses zur „Interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom“

Sehr geehrte Frau Dr. Klakow-Franck,
sehr geehrte Damen und Herren,

der UA Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat Ihnen aktuell einen Beschlussentwurf über die Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung zum Beratungsthema „Interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom“ nebst Tragenden Gründen und einer Studienkonzeption für eine prävalenzbasierte Studie zur Evaluation als Anlage mit der Bitte um eine erneute Stellungnahme übermittelt. Verbunden war dies mit dem Hinweis, dass die Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) Ihnen parallel die Darstellung ihrer abweichenden Positionierung zu diesem Sachverhalt zuleiten würde, was hiermit geschehen soll.

Bekanntermaßen wird das Thema bereits seit Jahren im G-BA beraten (die Antragstellung gemäß § 135 SGB V [Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der vertragsärztlichen Versorgung] erfolgte 2002) und führte zunächst im Mai 2008 zu dissidenten Beschlussentwürfen. In ihrer Beschlussempfehlung trat die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) damals für eine Zulassung der interstitiellen Brachytherapie ein, während die GKV die Behandlungsmethode nicht als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Krankenkassen zulassen wollte. In ihrer Stellungnahme vom Juni 2008 hielt die Bundesärztekammer eine Beurteilung der interstitiellen Brachytherapie aufgrund der seinerzeit verfügbaren Evidenz für möglich und unterstützte die Position der KBV. Im Juni 2009 sollte der G-BA nunmehr eine Entscheidung herbeiführen, wobei die DKG sowie die Patientenvertreter ebenfalls das Votum der KBV auf Zulassung der Methode unterstützten. Der Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen (GKV-SV) votierte mittlerweile für die Aussetzung dieses Beratungsverfahrens und die Durchführung von Modellvorhaben/Studien. Inzwischen liegt auch ein Antrag des GKV-

Postfach 120555 · D-10595 Berlin
Wegelystraße 3 · D-10623 Berlin

Telefon +49 (0) 30 398 01-0
Telefax +49 (0) 30 398 01-3000

dkg@mail@dkgev.de · www.dkgv.de

Rue d'Arlon 50
B-1000 Brüssel

Telefon +32 (0) 2 262-0594
Telefax +32 (0) 2 262-0598

europa@dkgev.de

Deutsche Bank AG Berlin, Kto.-Nr. 666 11 77 (BLZ 100 700 00)
BIC (SWIFT-Code): DEUTDE33 · IBAN: DE39

Deutsche Bank AG Düsseldorf, Kto.-Nr. 740 730 7 (BLZ 300 700 10)
BIC (SWIFT-Code): DEUTDE33 · IBAN: DE78

USt-IdNr. DE119355528

- 2 -

SV zur Überprüfung der Methode nach § 137 c SGB V (Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus) vor.

In der entsprechenden Sitzung des Plenums am 18. Juni 2009 wurde der Sachverhalt ausführlich beraten, ohne dass es am Ende zu einer Beschlussfassung der Richtlinienänderung kam. Vielmehr wurde dem GKV-SV die Möglichkeit eingeräumt, dem UA Methodenbewertung ein Studienkonzept für eine mögliche Evaluation der interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom zur Beratung vorzulegen, mit dem Ziel, in der Dezember-Sitzung des Plenums dann eine abschließende Beratung und Beschlussfassung zu ermöglichen.

Ein entsprechendes Studienkonzept (ist den Ihnen seitens des G-BA zugegangenen Unterlagen beigefügt) lag dem UA Methodenbewertung zwischenzeitlich zur Beratung vor und wurde im weiteren Verlauf um den nun vorliegenden Beschlussentwurf nebst Tragender Gründe ergänzt.

Die DKG begrüßt grundsätzlich die Durchführung von Studien zum Erhalt neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse, kann sich diesem Beschlussentwurf aber nicht anschließen. So sind seitens der DKG zum Teil gewichtige Zweifel zu fachlichen und methodischen Aspekten in der Studienkonzeption sowie im Hinblick auf die Umsetzbarkeit der Studie verblieben. Diese betreffen beispielsweise Punkte wie die Teilnehmerzahl, die Patientenrekrutierung und Randomisierung, die Einschlusskriterien, die gewählten (primären) Endpunkte, die Nachbeobachtungszeit, die Studiendauer, die Statistik (geplante Metaanalysen) und den Umstand von Teilstudien ohne Brachytherapiearm. Ohne konkrete Angaben blieb überdies auch der Kosten- und Finanzierungsrahmen unbekannt. Da eine Studie dieses Umfangs bei redlicher Durchführung unzweifelhaft einen zweistelligen Millionenbetrag allein an studienbedingten Mehraufwand verursachen wird, wären Angaben hierzu von Relevanz. Unklar blieb außerdem, ob für die Studie in der angestrebten Form überhaupt die dafür erforderlichen Strukturen in der Versorgungslandschaft vorhanden sind. Schließlich ist anzumerken, dass Erfahrungen zur Umsetzung einer Studie dieser Größenordnung in dem vorgesehenen Umfeld wohl als eher gering einzustufen sind.

Einige Inhalte der Studienkonzeption wurden unter „§ 2 Anforderungen an die Anwendung der interstitiellen Brachytherapie im Rahmen des Aussetzungsbeschlusses“ des Beschlussentwurfes aufgenommen. Dabei handelt es sich beispielsweise um relativ detaillierte Vorgaben zu Endpunkten der Studie. U. E ist es nicht zielführend, dass der G-BA Vorgaben in dieser Weise macht. Es gehört nicht zu den Aufgaben des G-BA, Studienkonzeptionen zu entwickeln. Insofern sollte die vorgelegte Studienkonzeption auch nicht, wie jetzt vorgesehen, Teil der Beschlussfassung und seiner Tragenden Gründe sein. Es könnte sonst der Eindruck entstehen, dass dies der einzig akzeptierte Weg zu den geforderten weiteren Erkenntnissen sei.

Kritisch wird außerdem die in den Tragenden Gründen erfolgte Darstellung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit sowie das Fazit beurteilt. Diese wird den bereits vorliegenden Erkenntnissen sowie dem Stellenwert der Brachytherapie nicht gerecht bzw. erfolgt ungewöhnlich verkürzt (Medizinische Notwendigkeit). Aus einem vermeintlich nicht nachgewiesenen Nutzen auf Evidenzstufe 1 kann nicht geschlossen werden, dass dadurch ebenso wenig eine medizinische Notwendigkeit für die Durchführung einer Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom bestünde. Es darf zudem nicht vergessen werden, dass es sich gemäß der „*Interdisziplinären Leitlinie der Quali-*

- 3 -

tät S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ vom September 2009 immerhin um eine „Primäre Therapieoption“ handelt.

Auf eine neuerliche Darstellung des Abwägungsprozesses, der den Beschluss einer Zulassung begründet, wird an dieser Stelle verzichtet, da Ihnen diese bereits beim vorangegangenen Stellungnahmeverfahren vorlag.

Zusammenfassend konnten die neu eingebrachten Aspekte die DKG nicht in der Weise überzeugen, ihre Position zu ändern.

Wir bitten, unsere Ausführungen im Rahmen Ihrer erneuten Stellungnahme zu berücksichtigen und verbleiben

mit freundlichen Grüßen
Der Hauptgeschäftsführer
In Vertretung



Dr. N. Schlottmann
Geschäftsführerin Dezernat Medizin

6.2.4 Stellungnahme der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V vom 27.11.2009

Hintergrund:

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 06.11.2009 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) aufgefordert, eine Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V zu einem Beschlussentwurf zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in Anlage III, interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom, abzugeben.

Der Beschlussentwurf sieht vor, die Beschlussfassung über eine Aufnahme oder Ablehnung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom als ambulant verrichtungsfähige Leistung innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung für den Zeitraum von 10 Jahren auszusetzen. Mit der Aussetzung verbunden ist die Maßgabe, dass im Rahmen der vom G-BA gleichzeitig festzulegenden Anforderungen aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen beschafft werden. Diese Anforderungen gehen zurück auf eine Studienkonzeption zu einer „Präferenzbasierten Studie zur Evaluation der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom“ des GKV-Spitzenverbands, die dieser mit Unterstützung des Medizinischen Dienstes des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (MDS), des Kompetenz Centrums Onkologie, MDK Nordrhein (KCO) und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellt hat.

Die Anfertigung der Studienkonzeption resultiert aus dem Beschluss des G-BA-Plenums vom 18.06.2009. Die KBV hatte zu diesem Zeitpunkt die Zulassung im vertragsärztlichen Bereich beantragt, während die Krankenkassen die Brachytherapie lediglich als Modellversuch gestatten wollten. Das Plenum verabschiedete schließlich keinen der Anträge, sondern beauftragte den Unterausschuss Methodenbewertung, sich mit der Durchführbarkeit einer Studie zu befassen und das Ergebnis dieser Beratungen wieder ins Plenum einzuspeisen.

Ausgangspunkt der Beratungen war der Antrag der Krankenkassen (VdAK / AEV) vom

24.04.2002 auf eine entsprechende Überprüfung der interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom. Der G-BA hatte das IQWiG in 2004 mit der Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom beauftragt. Das IQWiG ist in seinem Abschlussbericht vom März 2007 zu dem Schluss gekommen, dass im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben keine Belege für eine Überlegenheit, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit der Brachytherapie gegenüber der radikalen Prostatektomie oder der externen Strahlentherapie vorlägen. Eine klare Aussage zum Nutzen bzw. eine verwertbare Entscheidungsgrundlage ergab sich nach Einschätzung des G-BA aus dem Bericht nicht. Deshalb wurden weitere Informationssynthesen bzw. Health-Technology-Assessments (HTA) zur Beratung hinzugezogen, um den nationalen und internationalen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und Bewertungen zur LDR-Brachytherapie zu vervollständigen.

Die Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung hatten bereits in 2002 ihre gemeinsame HTA-Arbeitsgruppe beauftragt, eine wissenschaftliche Bewertung des Standes der Erkenntnisse zu diesem Thema vorzunehmen. Der daraus resultierende HTA-Bericht zur permanenten interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom vom Oktober 2005 [1] kommt zu dem Ergebnis, dass für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und Niedrigrisiko-Profil durchaus tragfähige Hinweise für einen ausreichenden klinischen Nutzen der LDR-Brachytherapie und ein akzeptables Nutzen-Risiko-Profil bestehen. Insbesondere mit Blick auf Lebensqualität und Organfunktionen weist die LDR-Brachytherapie differentielle Vorteile auf, etwa eine geringere Beeinträchtigung der Enddarmfunktion im Vergleich zur externen Strahlentherapie sowie dem selteneren Auftreten von Impotenz und Harninkontinenz als bei der radikalen Prostatektomie.

Dementsprechend hatte sich in dieser Sache die Bundesärztekammer gegenüber dem G-BA in ihrer Stellungnahme vom 18.06.2008 (www.bundesaerztekammer.de) für eine Aufnahme in den Katalog vertragsärztlicher Leistungen der GKV ausgesprochen.

Aus dem Beschlussentwurf und den tragenden Gründen, die der Bundesärztekammer vom G-BA mit Schreiben vom 06.11.2009 übersandt worden sind, geht eine einheitliche Position des Unterausschusses Methodenbewertung hervor. Danach würde der G-BA die Beschlussfassung für 10 Jahre aussetzen und gleichzeitig die Durchführung einer Studie beschließen. Dem Anschreiben der G-BA-Geschäftsführung an die Bundesärztekammer ist hingegen zu entnehmen, dass die Deutsche Krankenhausgesellschaft eine gesonderte Position nachliefern würde. Dies ist mit Schreiben der DKG vom 10.11.2009 erfolgt. In dem Schreiben distanziert sich die DKG vom Beschlussentwurf des G-BA. So seien „gewichtige Zweifel zu fachlichen und methodischen Aspekten in der Studienkonzeption sowie im Hinblick auf die Wirksamkeit der Studie verblieben“. Auch gehöre es nicht zu den Aufgaben des G-BA, Studienkonzeptionen zu entwickeln.

Die Bundesärztekammer nimmt zum Beschlussentwurf wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer begrüßt - wie auch in der Positionierung der DKG ausgedrückt - grundsätzlich die Durchführung von Studien, die den Fundus wissenschaftlicher Erkenntnisse mehren, insbesondere wenn damit konkrete Entscheidungen zur Gestaltung der medizinischen Versorgung unterstützt werden können. Im Fall der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom hatte sich die Bundesärztekammer in ihrer Stellungnahme vom 18.06.2008 in dem Sinne geäußert, dass eine Beurteilung dieser Therapieform bereits aufgrund der zum damaligen Zeitpunkt verfügbaren Evidenz möglich gewesen ist. Die Bundesärztekammer hatte die Aufnahme in den Leistungskatalog der GKV für den

vertragsärztlichen Bereich empfohlen. Es liegen aus Sicht der Bundesärztekammer keine neuen Erkenntnisse vor, die eine Revision dieser Einschätzung erforderten.

Gleichwohl spricht sich die Bundesärztekammer nachdrücklich für die Durchführung einer Studie aus, wenn damit Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, die im vertragsärztlichen Bereich den Wunsch haben, mittels Brachytherapie behandelt zu werden, diese Leistung ermöglicht werden kann. Bei der vorgesehenen Studienkonzeption „Präferenzbasierte Studie zur Evaluation der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko“ handelt es sich um einen innovativen, elaborierten Prüfplan, der von der Bundesärztekammer insgesamt positiv bewertet wird. Begrüßenswert ist auch, dass die darin ausgearbeiteten Vorschläge zur Studienkonzeption im Rahmen der eigentlichen Studienprotokoll-Erstellung noch modifiziert werden können. Die Umsetzung der Studienkonzeption sollte zeitnah und konsequent erfolgen.

Die Bundesärztekammer gibt noch folgende methodische Hinweise zur geplanten Studie:

- Die Definition des zusammengesetzten Endpunkts resultiert möglicherweise in einer schwer interpretierbaren, mehrdimensionalen Zielgröße. Die Validität des Surrogat-Endpunkts „Folgetherapie nach Ersttherapie“ erscheint nicht hinreichend untersucht. Als primäre Ergebnis-Zielgrößen sollten die Gesamtmortalität bzw. krankheitsspezifische Mortalität dienen; alternativ könnten Mortalitäts- bzw. Überlebenszeitparameter und das Auftreten eines Lokalrezidivs, der Nachweis von Metastasen sowie gegebenenfalls ein signifikanter PSA-Anstieg in einem zusammengesetzten Endpunkt kombiniert werden. Der Nachweis eines Lokalrezidivs, von Metastasen oder eines signifikanten PSA-Anstiegs wäre vermutlich ohnehin Grundlage für die Entscheidung zu einer Folgetherapie; im Gegensatz zum jetzt geplanten Vorgehen müssten aber mögliche intervenierende Variablen oder Confounder sowie die Entscheidungsunsicherheit bei der Wahl möglicher Folgetherapien nicht beachtet werden; auch entfielen die notwendige Verblindung des unabhängigen Bewertungsgremiums bezüglich der Ersttherapie.
- Zur statistischen Analyse der Endpunkte – insbesondere der „aktiven“ Vergleichsbedingungen der operativen und radiotherapeutischen Behandlungsverfahren – wäre eine Survival-Analyse nach dem Cox Proportional Hazard Modell geeignet.
- Im endgültigen Studiendesign sollte nach Möglichkeit eine verlängerte Patientenrekrutierungszeit sowie eine längere Nachbeobachtungsdauer von ca. acht bis zehn Jahren für die Ergebnis-Zielgrößen vorgesehen werden.
- Die geplante gesundheitsökonomische Auswertung sollte noch näher spezifiziert werden und an internationalen Standards orientiert sein. Auf Kostenseite sollten neben dem finanziellen und personellen Aufwand der untersuchten Therapieverfahren – also direkten medizinischen Kosten – in jedem Fall indirekte und möglichst auch intangible Kosten erhoben werden, um eine gesellschaftliche Bewertungsperspektive zu gewährleisten. Eine Kosten-Nutzen-Bewertung nach der vom IQWiG vorgeschlagenen Effizienzgrenzen-Konzeption wäre unseres Erachtens nicht zielführend. Aufgrund der bekannt hohen Varianz von Kostendaten sollten mehr als nur ein oder zwei Prüfzentren in die gesundheitsökonomische Analyse einbezogen werden.
- Neben der mehrarmigen randomisierten Vergleichsstudie sollte schließlich an einigen weiteren Behandlungszentren die Möglichkeit einer Therapieevaluation unter naturalistischen Versorgungsbedingungen für die Brachytherapie und eventuell für die von deren Patientenzielgruppe her vergleichbare perkutanen Strahlentherapie vorgesehen werden. Die Ergebnisse einer solchen Begleitstudie ließen gegebenenfalls Rückschlüsse über die externe Validität der randomisierten Vergleichsstudie zu.

Berlin, 27.11.2009

i. A.

[Anm. GF: hier Signatur]

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH

Referent

Dezernat 3

Literatur:

[1] Brüggemann M, Horenkamp D, Klakow-Franck R, Koch D, Rheinberger P, Schiffner R, Wetzel H, Zorn U (2005) Permanente interstitielle Brachytherapie (Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom. Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin

6.3 **Beschlussentwurf und tragende Gründe der DKG zur Aufnahme der Brachytherapie in Anlage I MVV-RL „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“**

Beschlussentwurf DKG
Stand: 02.12.2009

**Beschlussentwurf
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der
Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in Anlage I:
Interstitielle Brachytherapie mit permanenter Seedimplantation
beim lokal begrenzten Prostatakarzinom
Vom 17. Dezember 2009**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17.12.2009 beschlossen, die Anlage I der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17.01.2006 (BAnz. S. 1523), zuletzt geändert am 16.07.2009 (BAnz. S. 3005) wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage I „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ wird folgende Nummer 16 eingefügt:
- „Nr. 16 Interstitielle Brachytherapie mit permanenter Seedimplantation beim lokal begrenzten Prostatakarzinom“**

§ 1 Zugelassene Indikation

Die interstitielle Brachytherapie mit permanenter Seedimplantation als Monotherapie kann bei aktiv behandlungsbedürftigen Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom eingesetzt werden, wenn die in den §§ 2 und 3 genannten Voraussetzungen erfüllt sind.

§ 2 Klinische Kriterien zur Indikationsstellung

Klinische Kriterien, die zur Durchführung der interstitiellen Brachytherapie erfüllt sein müssen:

- Stadium des Prostatakarzinoms: cT1b – T2a
- Gleason-Score: ≤ 6
- PSA: ≤ 10 ng/ml
- Volumen der Prostata: < 50 ml
- max. Harnfluss: > 15 ml/sec
- eine radikale Prostatektomie ist nicht angezeigt
- Kein Vorliegen von Kontraindikationen für die Brachytherapie

Beschlussentwurf DKG

Stand: 02.12.2009

§ 3 Patientenberatung

- (1) Voraussetzung vor Anwendung der interstitiellen Brachytherapie ist eine ausführliche interdisziplinäre urologische und strahlentherapeutische Beratung des Patienten.
- (2) Der Patient ist über den derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand zu den nach aktuellem medizinischen Standard verfügbaren Therapiealternativen (z. B. radikale Prostatektomie, externe Strahlentherapie oder interstitielle Brachytherapie) sowie deren Vor- und Nachteile, insbesondere auch zu möglichen Einschränkungen der Lebensqualität aufzuklären.
- (3) Die Therapieentscheidung zur interstitiellen Brachytherapie kann erst nach der Patientenberatung in einem Abwägungsprozess zwischen dem für die Behandlung verantwortlichen Arzt und dem Patienten unter Einbeziehung der möglichen Therapieverfahren unter Festlegung der für den Patienten am besten geeigneten Therapie getroffen werden.

§ 4 Dokumentation

- (1) Die Eignung des Patienten zur interstitiellen Brachytherapie gemäß den Kriterien der §§ 2 und 3 ist zu dokumentieren sowie die Durchführung der interdisziplinären Patientenberatung und die Ergebnisse des Abwägungsprozesses.
- (2) Über die technischen Daten der Durchführung (insbesondere Verschreibungsdosis, V100, Strahlenbelastung für die prostatistische Urethra und das Rektum) und die CT-Nachplanung zur Qualitätskontrolle sind Aufzeichnungen anzufertigen.
- (3) Diese Dokumentationen sind auf Verlangen für Qualitätssicherungsmaßnahmen vorzulegen.

§ 5 Eckpunkte zur Qualitätssicherung

- (1) Personelle und fachliche Anforderungen:

Die verwendeten Facharztbezeichnungen richten sich nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen die Ärztinnen und Ärzte ein, die aufgrund von Übergangsregelungen der für sie zuständigen Ärztekammern zum Führen der aktuellen Bezeichnung berechtigt sind oder aufgrund der für sie geltenden Weiterbildungsordnung zur Erbringung der entsprechenden Leistung(en) berechtigt sind.

- Die Beratung der Patienten erfolgt von einem interdisziplinären Team bestehend aus einer Fachärztin bzw. einem Facharzt für Urologie und einer Fachärztin bzw. einem Facharzt für Strahlentherapie.
- Das interdisziplinäre Team, welches die Implantation plant bzw. durchführt, setzt sich zusammen aus einer Fachärztin bzw. einem Facharzt für Urologie, Strahlentherapie und Anästhesie sowie einer Medizinphysikerin bzw. einem Medizinphysiker.

Beschlussentwurf DKG
Stand: 02.12.2009

- Die beteiligten Fachärztinnen bzw. Fachärzte für Urologie und Strahlentherapie müssen sich regelmäßig zu allen in Frage kommenden Therapieoptionen (z. B. radikale Prostatektomie, externe Strahlentherapie und interstitielle Brachytherapie) fortbilden und Nachweise darüber auf Verlangen für Qualitätssicherungsmaßnahmen vorlegen.
 - Die Vorgaben der Strahlenschutzverordnung sind einzuhalten.
- (2) Technische Voraussetzungen und Ausstattung für die Durchführung der Brachytherapie:
- Die interstitielle Brachytherapie darf nur in einer Betriebsstätte erbracht werden, die für den Umgang mit radioaktivem Material gemäß den Strahlenschutzbestimmungen zugelassen ist.
 - Zur Durchführung der interstitiellen Brachytherapie müssen verwendet werden:
 - ein transrektaler Ultraschall (TRUS) mit einem Template und einer Steppereinheit
 - eine Seedplanungs-Software
 - eine ausreichende Anzahl von radioaktiven Teilchen (Seeds), die nach Medizinproduktegesetz für die Anwendung an der Prostata zugelassen sind.

§ 6 Evaluation

Einzelheiten zum Verfahren und zur Durchführung von Auswertungen der Aufzeichnungen sowie der Evaluation der interstitiellen Brachytherapie können durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegt werden.

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17.12.2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende

H e s s

Entwurf DKG

Stand: 02.12.2009

Tragende Gründe zum Beschlussentwurf
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der
Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:
Interstitielle Brachytherapie mit permanenter Seed-Implantation bei
lokal begrenztem Prostatakarzinom
vom 17. Dezember 2009

Tragende Gründe DKG

Stand: 02.12.2009

Verzeichnis

1.	Einleitung	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Beschreibung der Methode	3
2.2	Zu beratende Indikation	5
2.3	Sektorübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	5
2.3.1	Nutzenbewertung	5
2.3.2	Medizinische Notwendigkeit	6
2.3.3	Sektorspezifische Notwendigkeit	6
2.3.4	Wirtschaftlichkeit	7
2.3.5	Würdigung der Stellungnahmen der Bundesärztekammer	7
3.	Fazit	7
4.	Beratungsverlauf	9

Tragende Gründe DKG

Stand: 02.12.2009

1. Einleitung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als anerkannt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden darf.

Die Überprüfung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom im G-BA erfolgte auf Antrag des VdAK / AEV vom 24.04.2002. Der Antrag bezieht sich auf die interstitielle Brachytherapie mit permanenter Seedimplantation (Low-Dose-Rate-Brachytherapie), im weiteren LDR-Brachytherapie genannt, die im Gegensatz zur High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR-Brachytherapie) bisher keinen Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung darstellt.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichtes des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen einschließlich der dort benannten Literatur (wie beispielsweise des HTA-Berichtes von Bundesärztekammer (BÄK) und Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) vom 29.10.2005), den Bericht der sektorübergreifend bewertenden Themengruppe des G-BA, der Stellungnahmen der Bundesärztekammer und den Bericht des sektorspezifisch bewertenden Unterausschusses Ärztliche Behandlung bzw. des seit 01.07.2008 sektorübergreifend bewertenden Unterausschusses Methodenbewertung.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Beschreibung der Methode

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Die Behandlung erfolgt stadienabhängig (TNM-Klassifikation) und kriterienorientiert - je nachdem, ob ein lokal begrenzter, ein lokal fortgeschrittener oder ein metastasierter Tumor vorliegt, wobei Parameter wie der Gleason-Score oder der PSA-Wert mit berücksichtigt werden.

Bei der permanenten interstitiellen Brachytherapie handelt es sich um eine Low-Dose-Brachytherapie, bei der radioaktive Strahlenquellen (¹²⁵Jod oder ¹⁰³Palladium) in Form von Seeds über Hohlnadeln zum dauerhaften Verbleib in das Prostata-Gewebe eingebracht werden. Als organerhaltendes, minimalinvasives radiotherapeutisches Verfahren hat die permanente interstitielle Brachytherapie eine zunehmende praktische Bedeutung bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms neben anderen strahlentherapeutischen Verfahren erlangt. Die LDR-Brachytherapie wird derzeit als GKV-Leistung so-

Tragende Gründe DKG

Stand: 02.12.2009

wohl stationär als auch ambulant in einer Gesamthäufigkeit von ca. 3000 Behandlungen pro Jahr durchgeführt.

Die technische Durchführung der LDR-Brachytherapie mit Seedimplantation erfordert folgende Ausstattung:

- einen transrektalen Ultraschall (TRUS) mit einem Template und einer Steppereinheit
- eine Seedplanungssoftware
- eine Einrichtung, welche für den Umgang mit radioaktivem Material gemäß den Strahlenschutzbestimmungen zugelassen ist
- eine ausreichende Anzahl von radioaktiven Teilchen (Seeds)

Das interdisziplinäre Team, welches die Implantation plant bzw. durchführt, setzt sich zusammen aus folgenden Fachdisziplinen:

- Urologie
- Strahlentherapie
- Medizinphysik
- Anästhesie

Die typische Durchführung einer LDR-Brachytherapie gestaltet sich wie folgt:

1. Der Patient wird am Vorabend des Eingriffs mit einer oralen Einzelgabe eines Antibiotikums und der Applikation eines Miniklistiers vorbereitet. Der Patient erhält am Eingriffstag eine Regional- oder Allgemeinanästhesie. Die Lagerung erfolgt in überstreckter Steinschnittlage auf Fußstützen.
2. Intraoperativ wird ambulant mittels transrektalem Ultraschall mit biplanarer Rektalsonde das Prostatavolumen ermittelt. Anhand dieser erhobenen Daten wird die Anzahl der zu applizierenden Seeds berechnet. Bei den Seeds handelt es sich um titanummantelte, etwa reiskorngroße radioaktive Strahlungskörper.
3. Die Einlage eines Harnblasenkatheters erfolgt zur Darstellung der Urethra.
4. Eine biplanare Ultraschallsonde wird rektal platziert und justiert. In transversaler Schnittführung werden Ultraschallbilder der Prostata von basal nach apikal aufgenommen und die Prostata, das Rektum und die Urethra konturiert und gespeichert. Die erhobenen Parameter werden in das Planungsmodul am Computer eingegeben und die Medizinphysikerin bzw. der der Medizinphysiker kalkuliert die Anzahl der Nadeln und Seeds.
5. Die Implantation der Seeds erfolgt unter Ultraschall- oder Röntgenkontrolle. Aktuelle Planungsverfahren lassen eine dynamische Anpassung der Dosis im Rahmen der Implantation zu.

Tragende Gründe DKG

Stand: 02.12.2009

6. Zwei bis drei Stunden nach dem Eingriff kann der intraoperativ platzierte Katheter entfernt werden. Nach Spontanmiktion kann der Patient entlassen werden. Es erfolgt eine Aufklärung zum Verhalten nach LDR-Brachytherapie.
7. Vier bis sechs Wochen nach der Implantation erfolgt eine Bestimmung der Postimplantationsdosimetrie mittels einer CT-Untersuchung.

2.2 Zu beratende Indikation

Die zu beratende Indikation ist das lokal begrenzte Prostatakarzinom.

2.3 Sektorübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Der IQWiG-Abschlussbericht vom März 2007 kommt in seinem Fazit zu der Feststellung, dass im Hinblick auf das Gesamt- und krankheitsspezifische sowie krankheitsfreie Überleben beziehungsweise krankheitsbedingte Beschwerden keine Belege für eine Überlegenheit, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit der Brachytherapie gegenüber der radikalen Prostatektomie oder externen Strahlentherapie vorliegen. Eine klare Aussage zum Nutzen bzw. eine verwertbare Entscheidungsgrundlage ergibt sich aus dem Bericht nicht. Deshalb wurden weitere Informationssynthesen bzw. Health-Technology-Assessments (HTA) zur Beratung hinzugezogen, um den nationalen und internationalen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und Bewertungen zur LDR-Brachytherapie zu vervollständigen.

Unter Berücksichtigung des IQWiG-Berichtes, ergänzender Auswertungen nationaler und internationaler HTAs sowie nach Würdigung der zum Beratungsverfahren beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen ergeben sich für die Bewertung der Anwendung der interstitiellen Brachytherapie mit permanenter Seedimplantation (LDR-Brachytherapie) beim lokal begrenzten Prostatakarzinom folgende zusammenfassende Schlussfolgerungen:

2.3.1 Nutzenbewertung

Zur LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom liegen keine randomisierten kontrollierten Studien gegen adäquate Kontrollbedingungen vor. Versuche, derartige Studien durchzuführen, waren in der Forschungsrealität nicht erfolgreich (siehe z. B. Abbruch der SPIRIT-Studie in den USA, Großbritannien und Kanada zum Vergleich der radikalen Prostatektomie und der interstitiellen Brachytherapie). Der G-BA rechnet zurzeit nicht damit, dass weitere wissenschaftliche Erkenntnisse höherer Evidenzgrade in absehbarer Zeit vorliegen werden. Die Bewertung des Nutzens muss somit aufgrund der jetzt vorhandenen Datenlage (Evidenzstufe Ib, II b – IV) stattfinden.

Im Rahmen des Bewertungsprozesses der vorliegenden Evidenzlage kommt der G-BA zu der Erkenntnis, dass der wissenschaftliche Evaluationsstand der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur radikalen Prostatektomie als schlechter

Tragende Gründe DKG

Stand: 02.12.2009

Repertoire der Routineversorgung. Sie ist ebenso unter ambulanten Bedingungen durchführbar.

Auch die bereits außerhalb des Kollektivvertrages vorhandenen ergänzenden Verträge von Krankenkassen zur ambulanten Durchführung der LDR-Brachytherapie belegen, dass eine sektorspezifische Notwendigkeit für die ambulante Patientenversorgung besteht.

2.3.4 Wirtschaftlichkeit

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der LDR-Brachytherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne LDR-Brachytherapie sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der LDR-Brachytherapie für die Patienten zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Vor dem Hintergrund des komplexen Behandlungsgeschehens erwartet der Gemeinsame Bundesausschuss aus einem solchen Bewertungsansatz in diesem Fall jedoch keine relevanten Aussagen, die valide genug wären, den Prozess der Entscheidungsfindung zu beeinflussen. In der Zusammenschau wird die gesundheitsökonomische Betrachtung bei dieser potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung als nachrangiges Entscheidungskriterium gewertet.

2.3.5 Würdigung der Stellungnahmen der Bundesärztekammer

Die Bundesärztekammer hat sich in ihrer Stellungnahme vom 18.06.2008 vollumfänglich dieser Bewertung angeschlossen und befürwortet, dass die LDR-Brachytherapie für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom als vertragsärztliche Leistung erbracht und in den ambulanten GKV-Leistungskatalog aufgenommen wird.

In ihrer Stellungnahme vom 27.11.2009 wird dargelegt, dass aus Sicht der Bundesärztekammer (BÄK) keine neuen Erkenntnisse vorliegen, die eine Revision ihrer Einschätzung vom 18.06.2008 erforderten. Die BÄK spricht sich gleichwohl für die Durchführung einer Studie aus, wenn damit Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, die im vertragsärztlichen Bereich den Wunsch haben, mittels Brachytherapie behandelt zu werden, diese Leistung ermöglicht werden kann.

3. Fazit

Die LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom kann auf Basis des vorliegenden Richtlinien-Beschlusses zukünftig im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung erbracht werden.

Aus evidenzbasierter Sicht nimmt die radikale Prostatektomie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom eine Vorrangstellung gegenüber beiden Bestrah-

Tragende Gründe DKG

Stand: 02.12.2009

lungsoptionen ein, da ihr Nutzen als belegt angesehen werden kann. Auf Grund methodischer Einschränkungen bei den zugrundeliegenden Studien zur Nutzenbewertung kann nicht vom Beleg einer statistischen Äquivalenz der interstitiellen Brachytherapie und der externen Strahlentherapie ausgegangen werden, allerdings finden sich deutliche Hinweise auf die klinische Vergleichbarkeit des Nutzens.

Im Ergebnis hält es der G-BA bei dieser Konstellation für gerechtfertigt, die LDR-Brachytherapie wegen der nachgewiesenen Vorteile hinsichtlich Organfunktion und Lebensqualität bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom leistungsrechtlich anzuerkennen.

Aus Sicht des G-BA ist allerdings als Voraussetzung für die Anwendung der interstitiellen Brachytherapie zu fordern, dass Patienten im Rahmen eines ausführlichen Beratungsgesprächs sowohl über Nutzenaspekte als auch über die potenziellen Nebenwirkungsprofile der möglichen aktiven Behandlungsverfahren sowie über die Möglichkeit eines kontrollierten Zuwartens (Watchful waiting bzw. Active surveillance) aufgeklärt werden. Die Entscheidung über das therapeutische Vorgehen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom muss in enger Abstimmung von Ärztinnen bzw. Ärzten mit urologischer und strahlentherapeutischer Fachkompetenz im Rahmen einer eingehenden interdisziplinären Beratung des Patienten erfolgen, um diesem eine informierte Entscheidung zu ermöglichen. Dies entspricht auch den Empfehlungen der aktuellen AWMF S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, in der die LDR-Brachytherapie als eine primäre Therapieoption genannt wird.

Abgesehen vom Vergleich der LDR-Brachytherapie mit anderen möglichen Therapieoptionen ist bei isolierter Betrachtung der für die LDR-Brachytherapie zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Datengrundlagen festzuhalten, dass insbesondere Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom bei gleichzeitigem Vorliegen günstiger Risikofaktoren geeignet sind. Deshalb wurden entsprechende Kriterien für die Indikationsstellung für die Anwendung der LDR-Brachytherapie formuliert.

Trotz leistungsrechtlicher Anerkennung begrüßt der G-BA eine weitergehende Evaluation beispielsweise zu Aspekten der Lebensqualität und Mortalität. Insofern sieht der G-BA den Ergebnissen der bereits laufenden nationalen und internationalen Studien (HAROW-Studie in Deutschland, Studien der NCIC Clinical Trials Group und der British Columbia Cancer Agency in den USA bzw. Kanada) mit Interesse entgegen.

Tragende Gründe DKG

Stand: 02.12.2009

4. Beratungsverlauf

(...)