

Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinie Methoden Vertragsärztliche Versorgung in
Anlage III:
Interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom

Vom 17. Dezember 2009

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
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
2.3.1	Nutzenbewertung	4
2.3.2	Medizinische Notwendigkeit	4
2.3.3	Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung	4
2.3.4	Würdigung der Stellungnahmen der Bundesärztekammer	5
3.	Verfahrensablauf	5
4.	Fazit	6

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 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 verwert-

bare 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 Prostatakarzinom gemacht werden.

2.3.4 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. Verfahrensablauf

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 Stellungnahmeverfahrens 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

4. 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.

Berlin, den 17. Dezember 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hess

Anlage zu den Tragenden Gründen zum Beschluss 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

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

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-Plenumssitzung 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:

- Ø Sie soll in absehbarer Zeit entscheidungsrelevante Ergebnisse für den G-BA liefern,
- Ø sie soll die Patientenpräferenzen berücksichtigen und
- Ø 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,

- Ø die perkutane Strahlentherapie und
- Ø 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:

- Ø 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:

- Ø 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.

Dabei wird folgende Frage geprüft:

- Ø 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:

- Ø 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:

- Ø 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,
- Ø 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,
- Ø 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),
- Ø 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),

- Ø 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,
- Ø 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,
- Ø 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,
- Ø die Beurteilung des Nutzens und der Risiken der interstitiellen Brachytherapie nach **10 Jahren** (insbesondere Gesamtmortalität) im Vergleich zur Prostatektomie,
- Ø 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

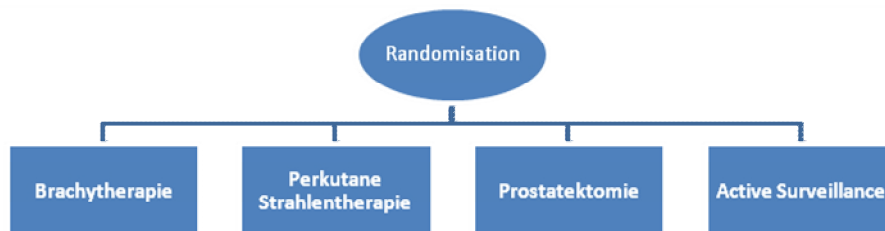
untersucht werden. Hinsichtlich dieser 4 Optionen sind die folgenden **Patientenpräferenzen** am ehesten zu erwarten:

- 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.

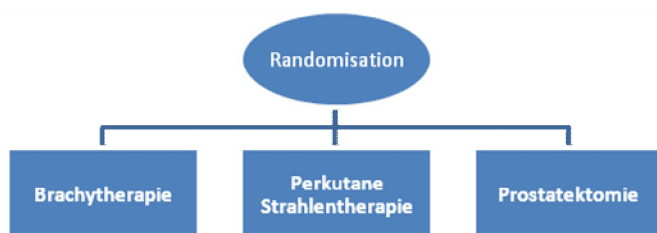
Patienten mit der Präferenz (a) werden kein Interesse daran haben, an einer *randomisierten* Studie teilzunehmen, da sie *eine* spezielle Therapie wünschen. Für Patienten mit der Präferenz (b), (c) bzw. (d) hingegen können randomisierte Studien geeignet „zugeschnitten“ werden:

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



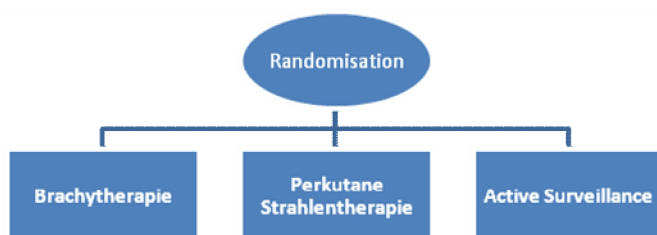
„Teilstudie 1“

- è 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:



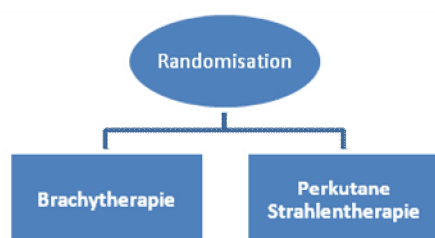
„Teilstudie 2“

- è 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“

- è 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).

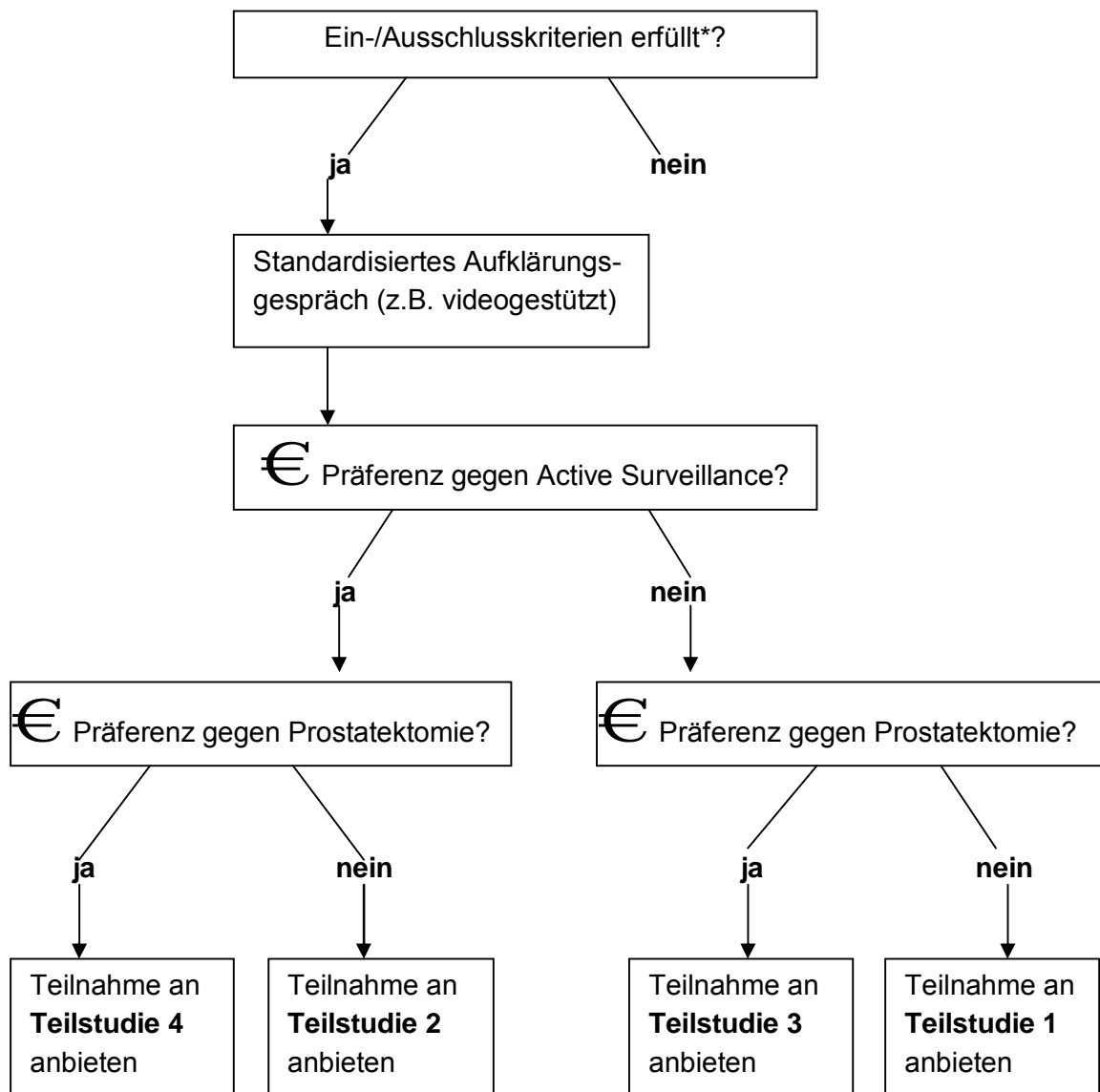
Die 4 Teilstudien richten sich an Patienten unterschiedlicher Präferenzen hinsichtlich ihrer Therapiewahl. Dem einzelnen Patienten wird entsprechend seiner individuellen Präferenzen die Teilnahme an einer speziellen Teilstudie angeboten. In allen Studienzentren wird das komplette Randomisationsangebot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

	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		

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, stanzbiptisch 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,

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 postoperativen 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

Ø 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

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

Ø **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 organbegrenzt 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

- Ø eine **einzelne** Einrichtung oder
- Ø 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

- Ø als 3D-konformale Strahlentherapie (3D-CRT)
(nach EAU-Leitlinie⁸ der Goldstandard bezüglich Radiatio)
- Ø 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:

- Ø Das Zentrum legt vorab fest, welche der beiden Techniken für Studienpatienten angewandt wird.
- Ø 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:

- Ø 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.
- Ø 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 Harnkontinenz 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 Randomisierungscodes) 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**:

Ø **Beginn einer Folgetherapie**

(lokale Therapie, systemische tumorspezifische Therapie, tumorspezifische Behandlung wegen Fernmetastasen)

Ø **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)

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):
 - Ø Beginn einer Folgetherapie
 - Ø 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

- Ø Perkutane Strahlentherapie vs Prostatektomie
- Ø Brachytherapie vs Perkutane Strahlentherapie
- Ø 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

- Ø Brachytherapie vs Active Surveillance

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

^e 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.

Der hier dargestellte Auswertungs-Vorschlag sieht 4 (konfirmatorische) 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 <u>und</u> 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:

	Patientenpräferenz	Brachy-therapie	Perkutane Strahlen-therapie	Prostatek- tomie	Active Surveillan- ce
Teilstudie 1	Patient ist offen für alle Optionen	n/2	n/2	n/2	x
Teilstudie 2	Patient lehnt nur Active Surveil- lance ab	n/2	n/2	n/2	
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 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	Brachy-therapie	Perkutane Strahlen-therapie	Prostatek- tomie	Active Surveillan- ce
Teilstudie 1	Patient ist offen für alle Optionen	n/2	n/2	n	n
Teilstudie 2	Patient lehnt nur Active Surveil- lance ab	n/2	n/2	n/2	
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 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:

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

	Patientenpräferenz	Brachy- therapie	Perkutane Strahlen- therapie	Prostatek- tomie	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:

- Ø Erwartete Ereignisrate (im primären Zielkriterium) unter Prostatektomie: **15%**
- Ø Erwartete Ereignisrate (im primären Zielkriterium) unter der Vergleichsintervention: **identisch mit der erwarteten Ereignisrate unter Prostatektomie**
- Ø 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.

	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 <u>und</u> 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-Axelson 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-Axelson 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.