

# Abschlussbericht



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über die Einschlägigkeit des Verfahrens gemäß 2. Kapitel  
§ 33 Absatz 1 Verfahrensordnung:**

**Fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit  
Papeliporfin zur Behandlung des lokalisierten  
Prostatakarzinoms**

Stand: 04.10.2018

Unterausschuss Methodenbewertung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)

## Inhaltsverzeichnis

<b>A</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>1</b>
A-1	Rechtsgrundlage.....	1
A-2	Eckpunkte der Entscheidung.....	1
A-2.1	Gegenstand und Anlass der Beratungsanforderung .....	1
A-2.2	Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode .....	1
A-2.3	Kriterien der Prüfung der Einschlägigkeit des Bewertungsverfahrens .....	2
A-2.4	Prüfung der Einschlägigkeit des Bewertungsverfahrens.....	3
A-3	Stellungnahmeverfahren .....	4
A-4	Verfahrensablauf .....	5
A-5	Fazit .....	5
A-6	Beschluss .....	6
<b>B</b>	<b>Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA .....</b>	<b>7</b>
B-1	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens .....	7
B-2	Beschlussentwurf zur Stellungnahme – Position GKV-SV.....	8
B-3	Tragende Gründe zum Beschlussentwurf – Position GKV-SV .....	9
B-4	Beschlussentwurf – Position DKG/PatV .....	21
B-5	Tragende Gründe zum Beschlussentwurf – Position DKG/PatV .....	22
B-6	Abschnitt II aus Formular zur Anforderung einer Beratung nach § 137h SGB V .....	29
B-7	Eingegangene Stellungnahmen .....	44
B-8	Würdigung der Stellungnahmen.....	44
B-9	Eingegangene schriftliche Stellungnahmen .....	44
B-9.1	Fa. Laser Light & Life Sarl, Luxemburg.....	45
B-9.2	Fa. Eckert & Ziegler BEBIG GmbH .....	54
B-9.3	Klinikum der Universität München, Prof. Stief .....	60
B-9.4	Universitätsklinikum Tübingen, Prof. Stenzl .....	64
B-9.5	Universitätsklinikum Dresden, Prof. Wirth.....	69
B-9.6	Klinikum der Universität München, PD Dr. Sroka.....	73
B-10	Auswertung der Stellungnahmen .....	77
B-11	Mündliche Stellungnahmen .....	104
B-11.1	Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten .....	104
B-12	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen.....	106
B-13	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	107



## **A Tragende Gründe und Beschluss**

### **A-1 Rechtsgrundlage**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) berät nach § 137h Absatz 6 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Krankenhäuser und Hersteller von Medizinprodukten im Vorfeld des Verfahrens zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V über dessen Voraussetzungen und Anforderungen im Hinblick auf konkrete Methoden. Näheres zum Verfahren der Beratung ist im 2. Kapitel § 38 i.V.m. Anlage VI der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) geregelt. Nach 2. Kapitel § 38 Absatz 2 Satz 3 VerfO ist die Feststellung, ob eine Methode dem Bewertungsverfahren nach 2. Kapitel § 33 Absatz 1 VerfO unterfällt, durch den G-BA einheitlich in Form eines Beschlusses zu treffen. Vor einem solchen Beschluss gibt der G-BA im Wege einer öffentlichen Bekanntmachung im Internet weiteren betroffenen Krankenhäusern sowie den jeweils betroffenen Medizinprodukteherstellern Gelegenheit zur Stellungnahme.

### **A-2 Eckpunkte der Entscheidung**

#### **A-2.1 Gegenstand und Anlass der Beratungsanforderung**

Mit Einreichung von Unterlagen nach Anlage VI des 2. Kapitels der VerfO hat ein Medizinproduktehersteller als Beratungsinteressent (BI) eine Beratung gemäß § 137h Absatz 6 SGB V angefordert. Gegenstand der Beratungsanforderung ist die Methode „Fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms“.

Ausweislich seiner Anforderung wünscht der BI eine Antwort zu der Frage, ob die gegenständliche Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V unterfällt (Prüfung der Einschlägigkeit des Bewertungsverfahrens).

#### **A-2.2 Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode**

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 3 VerfO ist ein theoretisch-wissenschaftliches Konzept einer Methode die Beschreibung einer systematischen Anwendung bestimmter auf eine Patientin oder einen Patienten einwirkender Prozessschritte (Wirkprinzip), die das Erreichen eines diagnostischen oder therapeutischen Ziels in einer spezifischen Indikation (Anwendungsgebiet) wissenschaftlich nachvollziehbar erklären kann. Nachfolgend werden Wirkprinzip (2.2.1) und Anwendungsgebiet (2.2.2) der Methode beschrieben, auf die sich dieser Beschluss bezieht.

##### **A-2.2.1 Wirkprinzip**

Bei der beratungsgegenständlichen Methode handelt es sich um die fokale vaskuläre photodynamische Therapie unter Einsatz des Arzneimittels Padeliporfin (Zulassung des Arzneimittels durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) erfolgte am 10.11.2017), welche nach den Angaben des BI bei erwachsenen Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom zur Anwendung kommen soll. Das Wirkprinzip beruhe auf der Destruktion von malignem Prostatagewebe infolge einer durch Laserlicht-induzierten photochemischen Aktivierung des photosensitiven Arzneimittels Padeliporfin in den das Tumorgewebe umgebenden Blutgefäßen. Die aktivierte Form des Arzneimittels Padeliporfin bewirke die Entstehung von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen, die zu einem Verschluss dieser Blutgefäße in der Zielregion führen. Dies habe eine in der

Magnetresonanztomographie-nachweisbare Apoptose bzw. Nekrose der Tumorzellen zur Folge.

Ausweislich der Beratungsanforderung ist für die technische Anwendung der Methode der Einsatz mehrerer Medizinprodukte erforderlich, um das Arzneimittel Padeliporfin in der Zielregion zu aktivieren. Bei dieser Prozedur kommen als Medizinprodukte ein Diodenlaser, transparente lichtdurchlässige Katheter, Diffusoren (Laserfasern) sowie die Software TOOGUIDE TRUS zum Einsatz.

Die Prozessschritte werden in den eingereichten Unterlagen wie folgt beschrieben:

- (1) Die Behandlung erfolgt unter allgemeiner Anästhesie und dauert 90-120 min. Der Patient liegt in Steinschnittlage.
- (2) Unter transrektaler Ultraschallkontrolle und Verwendung eines Brachytherapie-Templates werden transperineal die transparenten Katheter im Seitenlappen der Prostata entsprechend der von der Software vorgegebenen Koordinaten positioniert.
- (3) Die Laserfasern werden innerhalb der transparenten Katheter eingeführt ohne dabei in direktem Kontakt zum Gewebe zu stehen.
- (4) Die Laserfasern werden an den Diodenlaser angeschlossen.
- (5) Das Arzneimittel Padeliporfin wird intravenös appliziert.
- (6) Der Diodenlaser wird eingeschaltet. Die Laserfasern senden Licht mit einer Wellenlänge von 753 nm im nahen Infrarot-Spektralbereich und einer Leistung von 0.15 Watt pro cm Diffusorlänge im nicht thermischen Bereich aus.
- (7) Das ausgesendete Licht bewirkt die lokale photochemische Aktivierung des photosensitiven Arzneimittels Padeliporfin in den Tumor-umgebenden Blutgefäßen, welcher die Bildung von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen induziert. Diese führen zu einem Gefäßverschluss in der Zielregion, der das Absterben der Tumorzellen bewirkt.
- (8) Nach erfolgter Behandlung werden die Laserfasern und Katheter entfernt. Der Patient verbleibt für sechs bis zwölf Stunden im abgedunkelten Raum. Zur Vermeidung von Lichtschäden wie z.B. Sonnenbrand oder Augenschäden darf der Patient für 48 Stunden nach Behandlung keinem direkten Sonnenlicht ausgesetzt werden. Die rasche Ausscheidung hat eine sehr geringe Konzentration von Padeliporfin im Gewebe zur Folge.
- (9) Mögliche Nebenwirkungen wie Schwellungen, Schmerzen und gestörtes Harnverhalten können im Krankenhaus behandelt werden und klingen rasch ab.

#### **A-2.2.2 Anwendungsgebiet**

Die fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit dem Arzneimittel Padeliporfin soll bei erwachsenen Patienten mit unbehandeltem, einseitigen Niedrigrisiko-Adenokarzinom der Prostata, die eine Lebenserwartung von  $\geq 10$  Jahren haben, zur Anwendung kommen. Die Patienten sollen ein Prostatakarzinom im klinischen Stadium T1c oder T2a und einem Gleason-Score von  $\leq 6$ , ermittelt durch hochauflösende Biopsiestrategien, aufweisen. Der PSA (Prostata-spezifisches Antigen)-Blutwert soll  $\leq 10$  ng/ml betragen. Zudem sollen drei positive histologische Kernproben mit einer maximalen Länge des Krebsbefalls von fünf Millimeter in jeder beliebigen histologischen Kernprobe oder ein bis zwei positive histologische Kernproben mit  $\geq 50\%$  Krebsbeteiligung in jeder beliebigen histologischen Kernprobe oder eine PSA-Dichte von  $\geq 0.15$  ng/ml/cm<sup>3</sup> vorliegen.

#### **A-2.3 Kriterien der Prüfung der Einschlägigkeit des Bewertungsverfahrens**

Eine Feststellung dazu, ob eine Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V unterfällt, trifft der G-BA nach 2. Kapitel § 38 Absatz 2 Satz 3 VerfO in Form eines Beschlusses. Hierfür prüft der G-BA, ob für die gegenständliche Methode zutrifft, dass

- a) ihre technische Anwendung maßgeblich auf einem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 Verfo beruht,
- b) sie ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept gemäß 2. Kapitel § 31 Verfo aufweist,
- c) sie bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V vom Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten umfasst wäre und
- d) sie noch nicht nach § 137h SGB V geprüft wurde oder wird.

Stellt der G-BA fest, dass es an einer dieser Voraussetzungen fehlt und die gegenständliche Methode damit nicht dem Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V unterfällt, ist eine Überprüfung der weiteren Voraussetzungen nicht erforderlich.

#### **A-2.4 Prüfung der Einschlägigkeit des Bewertungsverfahrens**

Die Prüfung des G-BA hat ergeben, dass die gegenständliche Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V nicht unterfällt: Die für die technische Anwendung der Methode verwendeten Medizinprodukte sind nicht als Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 Verfo einzustufen. Da es schon an dieser Voraussetzung fehlt, ist die Überprüfung der weiteren Voraussetzungen nicht erforderlich.

##### **A-2.4.1 Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse**

Die Medizinprodukte, auf deren Einsatz die technische Anwendung der hier angefragten Methode beruht, sind nicht als Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse einzuordnen.

Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V sind solche, die der Klasse IIb oder III nach Artikel 9 in Verbindung mit Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte (ABl. L 169 vom 12.7.1993, S. 1), die zuletzt durch die Richtlinie 2007/47/EG (ABl. L 247 vom 21.9.2007, S. 21) geändert worden ist, oder den aktiven implantierbaren Medizinprodukten zuzuordnen sind und deren Anwendung einen besonders invasiven Charakter aufweist (vgl. 2. Kapitel § 30 Absatz 1 Verfo).

Ausweislich der eingereichten Unterlagen handelt es sich bei den Kathetern um Medizinprodukte der Klasse IIa gemäß Artikel 9 in Verbindung mit Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG, die somit schon aufgrund ihrer Zuordnung in die Klasse IIa nicht als Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V einzuordnen sind.

Auch bei dem eingesetzten Diodenlaser und in Abhängigkeit der konkret zum Einsatz kommenden Laserfaser auch bei dieser handelt es sich nicht um Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 Verfo. Ausweislich der eingereichten Unterlagen ist der Diodenlaser ein Medizinprodukt der Klasse IIb und die Laserfasern ein Medizinprodukt der Klasse IIa oder IIb gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG. Medizinprodukte der Klasse IIb sind gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 4 Verfo dann als Medizinprodukte hoher Risikoklasse einzustufen, wenn sie mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirken und damit einen besonders invasiven Charakter aufweisen.

Die vorgenannten Kriterien des 2. Kapitels § 30 Absatz 4 Verfo, die für ein Medizinprodukt der Klasse IIb erfüllt sein müssen, damit es als ein Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse eingestuft werden kann, treffen auf den Diodenlaser und die Laserfasern nicht zu. Wie bei der Beschreibung des Wirkprinzips dargestellt (siehe Kapitel 2.2.1), geben der Diodenlaser und die Laserfasern keine radioaktiven Stoffe ab. Der Diodenlaser sendet zwar Energie in Form von Licht über die Laserfasern aus, diese wirkt aber nicht gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen ein. Für die Bestimmung der gezielten Einwirkung des Medizinprodukts im Sinne von 2. Kap. § 30 Absatz 4 Verfo ist seine der Zweckbestimmung entsprechende Anwendung zugrunde zu legen.

Die von dem Diodenlaser über die Laserfasern ausgesendete Lichtleistung liegt nach Angaben des BI mit 0.15 W pro cm Diffusorlänge im nicht-thermischen Bereich. Die ausgesendete Lichtenergie bewirkt daher keine direkte Erwärmung und Zerstörung von Gewebe. Auch sind die an den Diodenlaser angeschlossenen Laserfasern nicht im direkten Kontakt mit dem Gewebe, da sie sich innerhalb der lichtdurchlässigen transparenten Katheter befinden. Das von dem Diodenlaser über die Laserfasern ausgesendete Licht aktiviert als dessen Zweckbestimmung das in den Tumor-umgebenden Blutgefäßen vorhandene Arzneimittels Padeliporfin. Die ausgesendete Lichtenergie selbst löst damit nicht unmittelbar den beabsichtigten Gefäßverschluss und das daraus folgende Absterben der Prostatakarzinomzellen aus. Auch ist aufgrund der geringen Energieleistung keine unmittelbare Einwirkung der Lichtenergie auf die Prostata und benachbarter Organe und damit erst recht nicht auf deren jeweilige wesentliche Funktionen zu erwarten. Die Medizinprodukte wirken also weder direkt (d.h. unmittelbar) mittels Aussendung von Energie, noch durch Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen ein. Einer solchen unmittelbaren Einwirkung der Energie zur Abtötung des Tumorgewebes hätte es jedoch bedurft, um der Frage der besonderen Invasivität nachzugehen (vgl. auch Tragende Gründe zu dem Beschluss des G-BA vom 17.03.2016 zu den Regelungen des 2. Kapitels § 30 Absatz 3a sowie Absatz 4a der Verfahrensordnung des G-BA). Daher weist die Anwendung der Diodenlaser und Laserfasern keinen besonders invasiven Charakter auf, infolgedessen sie auch nicht als Medizinprodukte hoher Risikoklasse nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V einzustufen sind. Somit kommen bei der gegenständlichen Methode keine Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 Verfo zum Einsatz.

Vor dem Hintergrund, dass die hier gegenständliche Methode bereits Inhalt von Anfragen nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes im zurückliegenden Jahr 2017 war, soll in diesem Zusammenhang auch nochmal auf wesentliche Aspekte des Verfahrens nach § 137 h SGB V eingegangen werden.

Wird gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V hinsichtlich einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse beruht, erstmalig eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes gestellt, hat das anfragende Krankenhaus dem Gemeinsamen Bundesausschuss zugleich Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu dieser Methode sowie zu der Anwendung des Medizinprodukts zu übermitteln.

Erst im nächsten Schritt erfolgt eine Prüfung des G-BA, ob ein Verfahren die Anforderungen des § 137h SGB V (insbesondere ob es sich um ein neues-theoretisches Konzept handelt) in Gänze erfüllt und damit dem § 137h-Verfahren unterliegt.

Um mögliche Probleme bei den NUB-Verhandlungen vor Ort zu vermeiden, empfiehlt der G-BA, dass das Beratungsangebot des G-BA nach § 137h Abs. 6 SGB V zur Prüfung, ob ein Verfahren dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V unterfällt, schon im Vorfeld einer NUB-Anfrage beim InEK wahrgenommen wird.

### **A-3 Stellungnahmeverfahren**

Der G-BA hat das Stellungnahmeverfahren gemäß § 137h Absatz 6 Satz 3 SGB V i.V.m. 2. Kapitel § 38 Absatz 3 Verfo zum Beschlussentwurf über die Einschlägigkeit des Verfahrens gemäß 2. Kapitel § 33 Absatz 1 Verfo am 26. Juli 2018 im Wege einer öffentlichen Bekanntmachung im Internet eingeleitet. Innerhalb einer gesetzten Frist (4 Wochen) sind sechs Stellungnahmen eingegangen (siehe Kapitel B der Zusammenfassenden Dokumentation). Fünf Stellungnehmende haben eine mündliche Stellungnahme abgegeben.

Aufgrund der schriftlich und mündlich vorgetragenen Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten Beschlussinhalten ergaben sich keine neuen Aspekte und somit keine Notwendigkeit für Änderungen im Beschlussentwurf.

**A-4 Verfahrensablauf**

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
29.05.2018		Eingang der Beratungsanforderung gemäß § 137h Absatz 6 SGB V zur fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms
26.07.2018	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §137 Absatz 6 Satz 3 SGB V i.V.m. 2. Kapitel § 38 Absatz 3 VerfO (Veröffentlichung im Internet)
05.09.2018	AG 137e/h	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
13.09.2018	UA MB	Anhörung und orientierende Befassung
19.09.2018	AG 137e/h	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen Abschließende Befassung
27.09.2018	UA MB	Abschließende Beratung und Beschlussempfehlung für das Plenum
04.10.2018	Plenum	Beschlussfassung

**A-5 Fazit**

Die Methode "Fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms" unterfällt nicht dem Verfahren nach 2. Kapitel § 33 Absatz 1 VerfO, da sie eine der Voraussetzungen für eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V nicht erfüllt:

- Ihre technische Anwendung beruht nicht auf einem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 VerfO.

## **A-6 Beschluss**

Veröffentlicht im BAnz AT am 2. November 2018 B3

# **Beschluss**

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einschlägigkeit des Verfahrens gemäß 2. Kapitel § 33 Absatz 1 der Verfahrensordnung: Fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Papeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms**

Vom 4. Oktober 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Oktober 2018 Folgendes beschlossen:

Die Methode „Fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms“ unterfällt nicht dem Verfahren nach 2. Kapitel § 33 Absatz 1 der Verfahrensordnung des G-BA.

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

Berlin, den 4. Oktober 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **B Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA**

### **B-1 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens**

Der G-BA hat das Stellungnahmeverfahren am 26. Juli 2018 gemäß den Vorgaben des 2. Kapitels § 38 Absatz 3 Satz 1 VerfO im Wege einer öffentlichen Bekanntmachung im Internet eingeleitet. Es wurden die in den Kapiteln B-2, B-3, B-4 und B-5 abgebildeten Dokumente ins Stellungnahmeverfahren gegeben. Die Abgabe von Stellungnahmen wurde auf einen Zeitraum von vier Wochen befristet.

## B-2 Beschlussentwurf zur Stellungnahme – Position GKV-SV

Position GKV-SV

# Beschlussentwurf



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

### **des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einschlägigkeit des Verfahrens gemäß 2. Kapitel § 33 Absatz 1 der Verfahrensordnung: Fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Papeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms**

Vom dd. Monat 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am dd. Monat 2018 Folgendes beschlossen:

Die Methode „Fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms“ erfüllt die Voraussetzungen gemäß 2. Kapitel § 33 Absatz 2 Satz 1 Nummer 2 und 3 sowie Satz 2 Halbsatz 1 der Verfahrensordnung des G-BA und wurde oder wird noch nicht nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch geprüft.

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

Berlin, den dd. Monat 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## B-3 Tragende Gründe zum Beschlussentwurf – Position GKV-SV

Position GKV-SV

# Tragende Gründe



### zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einschlägigkeit des Verfahrens gemäß 2. Kapitel § 33 Absatz 1 Verfahrensordnung: Fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms

Vom Beschlussdatum

#### Inhalt

1.	Rechtsgrundlage .....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Gegenstand und Anlass der Beratungsanforderung .....	2
2.2	Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode.....	2
2.2.1	Wirkprinzip.....	2
2.2.2	Anwendungsgebiet .....	3
2.3	Kriterien der Prüfung der Einschlägigkeit des Bewertungsverfahrens .....	4
2.4	Prüfung der Einschlägigkeit des Bewertungsverfahrens .....	4
2.4.1	Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse .....	4
2.4.2	Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept .....	6
2.4.3	Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten bei Erfüllung der Voraussetzungen nach §137c SGB V.....	11
2.4.4	Noch keine Prüfung nach §137h SGB V.....	11
3.	Stellungnahmeverfahren.....	11
4.	Verfahrensablauf .....	11
5.	Fazit .....	12

## 1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) berät nach § 137h Absatz 6 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Krankenhäuser und Hersteller von Medizinprodukten im Vorfeld des Verfahrens zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V über dessen Voraussetzungen und Anforderungen im Hinblick auf konkrete Methoden. Näheres zum Verfahren der Beratung ist im 2. Kapitel § 38 i.V.m. Anlage VI der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) geregelt. Nach 2. Kapitel § 38 Absatz 2 Satz 3 VerfO ist die Feststellung, ob eine Methode dem Bewertungsverfahren nach 2. Kapitel § 33 Absatz 1 VerfO unterfällt, durch den G-BA einheitlich in Form eines Beschlusses zu treffen. Vor einem solchen Beschluss gibt der G-BA im Wege einer öffentlichen Bekanntmachung im Internet weiteren betroffenen Krankenhäusern sowie den jeweils betroffenen Medizinprodukteherstellern Gelegenheit zur Stellungnahme.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

### 2.1 Gegenstand und Anlass der Beratungsanforderung

Mit Einreichung von Unterlagen nach Anlage VI des 2. Kapitels der VerfO hat ein Medizinproduktehersteller als Beratungsinteressent (BI) eine Beratung gemäß § 137h Absatz 6 SGB V angefordert. Gegenstand der Beratungsanforderung ist die Methode „Fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms“.

Ausweislich seiner Anforderung wünscht der BI eine Antwort zu der Frage, ob die gegenständliche Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V unterfällt (Prüfung der Einschlägigkeit des Bewertungsverfahrens).

### 2.2 Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 3 VerfO ist ein theoretisch-wissenschaftliches Konzept einer Methode die Beschreibung einer systematischen Anwendung bestimmter auf eine Patientin oder einen Patienten einwirkender Prozessschritte (Wirkprinzip), die das Erreichen eines diagnostischen oder therapeutischen Ziels in einer spezifischen Indikation (Anwendungsgebiet) wissenschaftlich nachvollziehbar erklären kann. Nachfolgend werden Wirkprinzip (2.2.1) und Anwendungsgebiet (2.2.2) der Methode beschrieben, auf die sich dieser Beschluss bezieht.

#### 2.2.1 Wirkprinzip

Bei der beratungsgegenständlichen Methode handelt es sich um die fokale vaskuläre photodynamische Therapie unter Einsatz des Arzneimittels Padeliporfin, welche nach den Angaben des BI bei erwachsenen Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom zur Anwendung kommen soll. Das Wirkprinzip beruhe auf der Destruktion von malignem Prostatagewebe infolge einer durch Laserlicht-induzierten photochemischen Aktivierung des Photosensitizers Padeliporfin in den Zellen der Zielregion und in den das Tumorgewebe umgebenden Blutgefäßen. Die aktivierte Form des Padeliporfin bewirke die Entstehung von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen, die in den Zellen der Zielregion zu einer toxisch bedingten Nekrose und zu einem Verschluss dieser Blutgefäße in der Zielregion führen. Dies habe eine in der Magnetresonanztomographie-nachweisbare Apoptose bzw. Nekrose der Tumorzellen zur Folge.

Ausweislich der Beratungsanforderung ist für die technische Anwendung der Methode der Einsatz mehrerer Medizinprodukte erforderlich, um das Arzneimittel Padeliporfin in der Zielregion zu aktivieren. Bei dieser Prozedur kommen als Medizinprodukte ein Diodenlaser, transparente lichtdurchlässige Katheter, Diffusoren (Laserfasern) sowie die Software TOOGUIDE TRUS zum Einsatz.

Die Prozessschritte werden in den eingereichten Unterlagen wie folgt beschrieben:

- (1) Die Behandlung erfolgt unter allgemeiner Anästhesie und dauert 90-120 min. Der Patient liegt in Steinschnittlage.
- (2) Unter transrektaler Ultraschallkontrolle und Verwendung eines Brachytherapie-Templates werden transperineal die transparenten Katheter im Seitenlappen der Prostata entsprechend der von der Software vorgegebenen Koordinaten positioniert.
- (3) Die Laserfasern werden innerhalb der transparenten Katheter eingeführt ohne dabei in direktem Kontakt zum Gewebe zu stehen.
- (4) Die Laserfasern werden an den Diodenlaser angeschlossen.
- (5) Das Arzneimittel Padeliporfin wird intravenös appliziert.
- (6) Der Diodenlaser wird eingeschaltet. Die Laserfasern senden Licht mit einer Wellenlänge von 753 nm im nahen Infrarot-Spektralbereich und einer Leistung von 0.15 Watt pro cm Diffusorlänge im nicht thermischen Bereich aus.
- (7) Das ausgesendete Licht bewirkt die lokale photochemische Aktivierung des Photosensitizers Padeliporfin in den Zellen der Zielregion und in den Tumor-umgebenden Blutgefäßen, wodurch die Bildung von reaktiven (zelltoxischen) Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen induziert wird. Diese bewirken eine Nekrose der Zellen der Zielregion und führen zu einem Gefäßverschluss, der das Absterben der Tumorzellen bewirkt.
- (8) Nach erfolgter Behandlung werden die Laserfasern und Katheter entfernt. Der Patient verbleibt für sechs bis zwölf Stunden im abgedunkelten Raum. Zur Vermeidung von Lichtschäden wie z.B. Sonnenbrand oder Augenschäden darf der Patient für 48 Stunden nach Behandlung keinem direkten Sonnenlicht ausgesetzt werden. Die rasche Ausscheidung hat eine sehr geringe Konzentration von Padeliporfin im Gewebe zur Folge.
- (9) Mögliche Nebenwirkungen wie Schwellungen, Schmerzen und gestörtes Harnverhalten können im Krankenhaus behandelt werden und klingen rasch ab.

### **2.2.2 Anwendungsgebiet**

Die fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Padeliporfin soll bei erwachsenen Patienten mit unbehandeltem, einseitigen Niedrigrisiko-Adenokarzinom der Prostata, die eine Lebenserwartung von  $\geq 10$  Jahren haben, zur Anwendung kommen. Die Patienten sollen ein Prostatakarzinom im klinischen Stadium T1c oder T2a und einem Gleason-Score von  $\leq 6$ , ermittelt durch hochauflösende Biopsiestrategien, aufweisen. Der PSA (Prostata-spezifisches Antigen)-Blutwert soll  $\leq 10$  ng/ml betragen. Zudem sollen drei positive histologische Kernproben mit einer maximalen Länge des Krebsbefalls von fünf Millimeter in jeder beliebigen histologischen Kernprobe oder ein bis zwei positive histologische Kernproben mit  $\geq 50\%$  Krebsbeteiligung in jeder beliebigen histologischen Kernprobe oder eine PSA-Dichte von  $\geq 0.15$  ng/ml/cm<sup>3</sup> vorliegen.

### 2.3 Kriterien der Prüfung der Einschlägigkeit des Bewertungsverfahrens

Eine Feststellung dazu, ob eine Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V unterfällt, trifft der G-BA nach 2. Kapitel § 38 Absatz 2 Satz 3 VerfO in Form eines Beschlusses. Hierfür prüft der G-BA, ob für die gegenständliche Methode zutrifft, dass

- a) ihre technische Anwendung maßgeblich auf einem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 VerfO beruht,
- b) sie ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept gemäß 2. Kapitel § 31 VerfO aufweist,
- c) sie bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V vom Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten umfasst wäre und
- d) sie noch nicht nach § 137h SGB V geprüft wurde oder wird.

Stellt der G-BA fest, dass es an einer dieser Voraussetzungen fehlt und die gegenständliche Methode damit nicht dem Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V unterfällt, ist eine Überprüfung der weiteren Voraussetzungen nicht erforderlich.

### 2.4 Prüfung der Einschlägigkeit des Bewertungsverfahrens

Die Prüfung des G-BA hat ergeben, dass die vier vorgenannten Kriterien für eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfüllt sind. Insofern sind dem G-BA derzeit keine Sachverhalte bekannt, die – bei regelgerechter Informationsübermittlung gemäß § 137h Absatz 1 SGB V durch das Krankenhaus, das die erstmalige Anfrage gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes zu der Methode stellt – einer Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V entgegenstehen würden. Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

#### 2.4.1 Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

##### 2.4.1.1 Maßgebliches Medizinprodukt

Die gegenständliche Methode beruht maßgeblich auf dem Einsatz der oben beschriebenen Medizinprodukte.

Gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 3 VerfO beruht die technische Anwendung einer Methode maßgeblich auf einem Medizinprodukt, wenn ohne dessen Einbeziehung die Methode bei der jeweiligen Indikation ihr, sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes, theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren würde.

Dies trifft auf die vorgenannten Medizinprodukte des Diodenlasers, der Laserfasern, der transparenten Katheter und der Software zu. Wie bei der Beschreibung der Methode dargelegt, sind diese spezifischen Medizinprodukte zwingend erforderlich, um die die Methode in ihrem Kern ausmachenden Prozessschritte der Licht-induzierten lokalen Aktivierung von Padeliporfin in den Zellen der Zielregion sowie in den Tumor-umgebenden Gefäßen durchführen und infolgedessen den durch das aktivierte Padeliporfin vermittelten Gefäßverschluss bewirken zu können. Ohne die Einbeziehung der Medizinprodukte wäre die technische Anwendung der Methode nicht möglich, da ohne die vorgenannten Medizinprodukte das Padeliporfin seine lokale Wirkung aufgrund der fehlenden Licht-induzierten lokalen Aktivierung nicht entfalten kann. Die Methode würde somit ihr unter 2.2 beschriebenes theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren.

##### 2.4.1.2 Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

Einige der Medizinprodukte, auf deren Einsatz die technische Anwendung der Methode maßgeblich beruht, nämlich jedenfalls der Laser und in Abhängigkeit der konkret zum e

Einsatz kommenden Laserfaser auch diese, sind als Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse einzuordnen.

Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V sind solche, die der Klasse IIb oder III nach Artikel 9 in Verbindung mit Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte (ABl. L 169 vom 12.7.1993, S. 1), die zuletzt durch die Richtlinie 2007/47/EG (ABl. L 247 vom 21.9.2007, S. 21) geändert worden ist, oder den aktiven implantierbaren Medizinprodukten zuzuordnen sind und deren Anwendung einen besonders invasiven Charakter aufweist (vgl. 2. Kapitel § 30 Absatz 1 VerFO).

Ausweislich der eingereichten Unterlagen handelt es sich bei den Kathetern um Medizinprodukte der Klasse IIa gemäß Artikel 9 in Verbindung mit Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG, die somit schon aufgrund ihrer Zuordnung in die Klasse IIa nicht als Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V einzuordnen sind.

Bei dem eingesetzten Diodenlaser und in Abhängigkeit von der konkret zum Einsatz kommenden Laserfaser auch bei dieser handelt es sich allerdings um Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 VerFO.

Ausweislich der eingereichten Unterlagen ist der Diodenlaser ein Medizinprodukt der Klasse IIb und die Laserfasern ein Medizinprodukt der Klasse IIa oder IIb gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG. Solche Medizinprodukte sind gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 4 VerFO dann als Medizinprodukte hoher Risikoklasse einzustufen, wenn sie mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirken und damit einen besonders invasiven Charakter aufweisen. Für die Bestimmung der gezielten Einwirkung des Medizinprodukts ist seine der Zweckbestimmung entsprechende Anwendung zugrunde zu legen. Für die Bestimmung, ob die mögliche Einwirkung wesentliche Funktionen eines Organs oder Organsystems betrifft, sind auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten, vgl. 2. Kap. § 30 Abs. 4a i.V.m. Abs. 3a Satz 2 VerFO.

Die vorgenannten Kriterien des 2. Kapitels § 30 Absatz 4 VerFO, die für ein Medizinprodukt der Klasse IIb erfüllt sein müssen, damit es als ein Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse eingestuft werden kann, treffen auf den Diodenlaser und die Laserfasern zu. Wie bei der Beschreibung des Wirkprinzips dargestellt (siehe Kapitel 2.2.1), geben der Diodenlaser und die Laserfasern keine radioaktiven Stoffe ab. Der Diodenlaser sendet jedoch Energie in Form von Licht über die Laserfasern aus, die über eine lokal begrenzte Aktivierung des Arzneimittels Padeliporfin gezielt auf das Gewebe des Prostatakarzinoms einwirkt. Mangels Konkretisierung des erforderlichen Zusammenhangs in der VerFO z.B. i.S.e. Unmittelbarkeitserfordernisses, weist auch eine solche Anwendung eines Medizinproduktes einen besonders invasiven Charakter i.S.d. § 137h Abs. 1 Satz 1 SGB V auf, in denen das Medizinprodukt Energie aussendet und auf ein zuvor modifiziertes Gewebe gezielt einwirkt und so eine wesentliche Funktion beeinflusst. Eine solche Auslegung ist insbesondere vor dem Hintergrund des erforderlichen Patientenschutzes und einer andernfalls möglichen Umgehungsgefahr erforderlich. Somit wirkt die abgegebene Energie über den Weg der lokal begrenzten und gezielten Arzneimittelaktivierung gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen ein.

Die von dem Diodenlaser über die Laserfasern ausgesendete Lichtleistung liegt nach Angaben des BI mit 0.15 W pro cm Diffusorlänge im nicht-thermischen Bereich. Die ausgesendete Lichtenergie bewirkt keine direkte Erwärmung und Zerstörung von Gewebe. Auch sind die an den Diodenlaser angeschlossenen Laserfasern nicht im direkten Kontakt mit dem noch unmodifizierten Gewebe, da sie sich innerhalb der lichtdurchlässigen transparenten Katheter befinden. Das von dem Diodenlaser über die Laserfasern ausgesendete Licht aktiviert jedoch gezielt in der unmittelbaren Umgebung des Prostatakarzinoms das ansonsten systemisch im

gesamten Körper des Patienten vorhandene Padeliporfin. Ohne die ausgesendete Lichtenergie ist der mit der gezielten und lokal begrenzten Arzneimittelaktivierung beabsichtigte Gefäßverschluss und das daraus folgende Absterben der Prostatakarzinomzellen nicht möglich, auch wenn eine unmittelbare Einwirkung der Lichtenergie auf die Prostata und benachbarte Organe aufgrund der geringen Lichtleistung nicht zu erwarten ist.

#### **2.4.2 Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept**

##### **2.4.2.1 Vorgaben in der Verfahrensordnung des G-BA**

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 1 VerFO weist eine Methode dann ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept auf, wenn sich ihr Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet von anderen, in der stationären Versorgung bereits eingeführten systematischen Herangehensweisen wesentlich unterscheidet.

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 2 VerFO gilt als eine bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise jede Methode, deren Nutzen einschließlich etwaiger Risiken im Wesentlichen bekannt ist. Wird eine Methode in jeweils einschlägigen methodisch hochwertigen Leitlinien oder anderen systematisch recherchierten Evidenzsynthesen als zweckmäßiges Vorgehen empfohlen, kann die Beurteilung insbesondere hierauf gestützt werden. Als eine bereits in der stationären Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise gilt gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 2 Satz 3 VerFO auch eine Methode, die maßgeblich auf Operationen oder sonstigen Prozeduren beruht, die spezifisch in dem vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit gemäß § 301 Absatz 2 Satz 2 SGB V herausgegebenen Prozedurenschlüssel (OPS) in der am 23. Juli 2015 geltenden Fassung aufgeführt sind.

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 4 VerFO unterscheidet sich das Wirkprinzip einer Methode wesentlich von einer bereits eingeführten systematischen Herangehensweise, wenn der Unterschied in den beschriebenen Prozessschritten

- dazu führt, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der eingeführten systematischen Herangehensweise nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz der zu untersuchenden Methode bezweckten diagnostischen oder therapeutischen Effekt zu erklären und ihre systematische Anwendung zu rechtfertigen

oder

- zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten führt, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise auf die zu untersuchende Methode medizinisch wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 5 VerFO unterscheidet sich das Anwendungsgebiet einer Methode wesentlich von einer bereits eingeführten systematischen Herangehensweise mit gleichem Wirkprinzip, wenn

- der Unterschied in der spezifischen Indikation dazu führt, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der eingeführten systematischen Herangehensweise nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz in der zu untersuchenden spezifischen Indikation bezweckten diagnostischen oder therapeutischen Effekt zu erklären und die systematische Anwendung in dieser Indikation zu rechtfertigen

oder

- bei der zu untersuchenden spezifischen Indikation im Unterschied zu der spezifischen Indikation der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise eine derart abweichende Auswirkung zu erwarten ist oder bezweckt wird, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits

eingeführten systematischen Herangehensweise auf die zu untersuchende spezifische Indikation medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

Stellt der G-BA fest, dass sich eine Methode schon in einem der beiden vorgenannten Kriterien (Wirkprinzip oder Anwendungsgebiet) wesentlich von einer bereits eingeführten systematischen Herangehensweise unterscheidet, ist eine Überprüfung des jeweils anderen Kriteriums nicht erforderlich.

#### **2.4.2.2 Prüfung auf Unterschied im Wirkprinzip**

Die Methode der fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms weist ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 1 VerfO auf, da sich ihr Wirkprinzip von anderen, in der stationären Versorgung angewendeten Herangehensweisen wesentlich unterscheidet.

##### **2.4.2.2.1 Vorgehen bei der Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Wirkprinzip**

Bei der Prüfung, ob sich das Wirkprinzip der fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms von den Wirkprinzipien der bereits in die stationäre Versorgung eingeführten systematischen Herangehensweisen derart unterscheidet, dass die veränderte Form der Einwirkung auf die Patienten eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits in die stationäre Versorgung eingeführten systematischen Herangehensweisen auf die zu untersuchende Methode medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist, geht der G-BA hier wie folgt vor:

Zur Identifikation von stationären Herangehensweisen zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms wurde neben den Angaben des BI auch die im Formular zitierte Leitlinie genutzt. Die so identifizierten Herangehensweisen wurden anschließend daraufhin geprüft, ob sich deren jeweiliges Wirkprinzip wesentlich von dem der fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin unterscheidet.

Bei Feststellung eines wesentlichen Unterschiedes im Wirkprinzip der fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin im Vergleich zu den ermittelten Herangehensweisen kann dahingestellt bleiben, ob es sich bei Letzteren tatsächlich um bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweisen im Anwendungsgebiet der fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin handelt. Eine solche Prüfung wird erst dann vorgenommen, wenn sich eine Herangehensweise im Wirkprinzip nicht wesentlich von dem der gegenständlichen Methode unterscheidet.

Die letztgenannte Prüfung ist hier nicht erforderlich, da sich das Wirkprinzip der fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin wesentlich von allen nach den vorgenannten Grundsätzen hier zu betrachtenden Herangehensweisen unterscheidet.

##### **2.4.2.2.2 Für die Prüfung herangezogene Herangehensweisen**

Für die vorliegend erforderliche Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Wirkprinzip im Vergleich zur fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin in der Behandlung von Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom werden nachfolgend aufgeführte Herangehensweisen herangezogen. Diese wurden vom BI genannt und in einer Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V (Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms) adressiert.

- a) Radikale Prostatektomie
- b) magnetresonanztomographie-gesteuerter transrektaler hochintensiver fokussierter Ultraschall (MRg-TR-HIFU)

- c) Perkutane Strahlentherapie
- d) Brachytherapie
- e) Hyperthermie
- f) Kryotherapie
- g) Aktive Überwachung

Aus Sicht des G-BA gibt es keinen Anhaltspunkt dafür, dass weitere Herangehensweisen zur Behandlung des nicht-metastasierten lokal begrenzten Prostatakarzinoms bestehen, die für einen Vergleich mit der gegenständlichen Methode relevant und hier nicht erfasst sind.

#### 2.4.2.2.3 Wesentlichkeit des Unterschieds im Wirkprinzip

Das Wirkprinzip der gegenständlichen Methode unterscheidet sich wesentlich von den im Anwendungsgebiet bereits eingeführten Herangehensweisen. Dies wird folgendermaßen begründet:

Es sind grundsätzlich Verfahren zu unterscheiden, bei denen das Prostatakarzinom chirurgisch entfernt wird und solche, bei denen das Volumen des Prostatakarzinoms reduziert wird. Der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der chirurgischen Vorgehensweise ist die operative Entfernung der gesamten Prostata (radikale Prostatektomie). Das chirurgische Vorgehen unterscheidet sich von der volumenreduzierenden Herangehensweise der fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms grundsätzlich darin, dass bei Letzterer das nekrotisierte Prostatakarzinomgewebe nach der Behandlung im Körper verbleibt und erst im Laufe der Zeit vom Körper resorbiert wird. Eine vertiefte Prüfung wesentlicher Unterschiede im Wirkprinzip der radikalen Prostatektomie erübrigt sich, da in diesem Fall der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der chirurgischen Herangehensweise offensichtlich nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz der fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms bezweckten therapeutischen Effekt zu erklären und dessen systematische Anwendung zu rechtfertigen.

Zu den volumenreduzierenden Verfahren gehört, ähnlich wie die gegenständliche Methode, auch der MRg-TR-HIFU. Hier wird unter MRT-Kontrolle therapeutisch wirksamer Ultraschall eingesetzt, um im malignen Prostatagewebe thermische Energie und damit einhergehend Koagulationsnekrosen zu erzeugen. Im Unterschied zur fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms wirkt der MRg-TR-HIFU also über thermische Energie. Während im ersteren Fall eine durch die Laserbestrahlung des modifizierten Gewebes beruhende Nekrose auftritt, kommt es im letzteren zu einer thermisch bedingten Koagulationsnekrose. Diese Unterschiede sind als wesentlich anzusehen, da sie zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf den Patienten führen, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken des MRg-TR-HIFU auf die zu untersuchende Methode medizinisch wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

Weitere volumenreduzierende Verfahren stellen die perkutane Strahlentherapie und die Brachytherapie dar. In beiden Fällen wird mit Hilfe von CT oder MRT-Bildgebung gezielt energiereiche ionisierende Strahlung eingesetzt, um die Prostatakarzinomzellen derart zu schädigen, dass sie absterben. Während bei der perkutanen Strahlentherapie die Bestrahlung ohne Narkose durch die Haut mit Hilfe eines Linearbeschleunigers erfolgt, wird bei der Brachytherapie unter Rückenmarknarkose ein Radionuklid direkt in die Prostata mit Hilfe von Hohlnadeln eingebracht. Hierzu werden die Hohlnadeln vom Damm aus (perineal) unter transrektaler Ultraschall-Kontrolle in die Prostata vorgeschoben. Die Wirkprinzipien der Strahlentherapien unterscheiden sich offensichtlich von dem der fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms, da die Art der destruierenden Energie (ionisierende Strahlung) eine andere ist. Dieser Unterschied ist als wesentlich zu betrachten, da der theoretisch-

wissenschaftliche Begründungsansatz eines strahlungsinduzierten Zelltods nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz der fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms bezweckten therapeutischen Effekt der toxisch bedingten Nekrose zu erklären. Auch unterscheiden sich die Zugangswege derart, dass sie zu einer veränderten Form der Einwirkung auf den Patienten führen, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der Strahlentherapie auf die zu untersuchende Methode medizinisch wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

Die Hyperthermie stellt gemäß der S3 Leitlinie keine eigenständige kurative Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms dar, sondern wird unterstützend zur Strahlentherapie durchgeführt. Bei der Hyperthermie wird das Prostatagewebe auf über 42°C erhitzt. Der hierdurch bedingte Hitzestress macht die Tumorzellen empfindlicher gegenüber dem strahleninduzierten Zelltod. Dieser Unterschied im Wirkprinzip ist als wesentlich anzusehen, da der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der Hyperthermie nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz der fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin bezweckten therapeutischen Effekt der toxisch bedingten Nekrose zu erklären.

Die Kryotherapie bewirkt ein Absterben der Tumorzellen durch Gefrieren des malignen Prostatagewebes. Unter transrektaler Ultraschallkontrolle werden dem Patienten Hohlnadeln perineal in die Prostata eingeführt. Durch die Hohlnadeln strömt komprimiertes Gas, welches durch mit der Dekompression einhergehenden Kälteerzeugung auf das umliegende Gewebe einwirkt, indem eine intrazelluläre Eisbildung mit konsekutiver Membranschädigung und Zelltod erzielt wird. Demgegenüber bewirkt die fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Padeliporfin eine durch phototoxische Reaktion bedingten Nekrose. Dieser Unterschied ist als wesentlich zu betrachten, da der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der Kryotherapie nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz der fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin bezweckten therapeutischen Effekt der durch Verschluss der umgebenden Gefäße bedingten Nekrose zu erklären. Auch unterscheiden sich die Zugangswege derart, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der Kryotherapie auf die zu untersuchende Methode medizinisch wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

Die aktive Überwachung stellt gemäß S3 Leitlinie keine kurative Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms dar, sondern hat das Ziel, kurative Therapien bis zu einem Zeitpunkt aufzuschieben, an dem sich Hinweise für eine Progression ergeben. Sie umfasst engmaschige Verlaufskontrollen mit festgelegten Progressionsparametern einschließlich Kontrollbiopsien. Eine vertiefte Prüfung wesentlicher Unterschiede im Wirkprinzip der aktiven Überwachung erübrigt sich, da in diesem Fall der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der Überwachung offensichtlich nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz der fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms bezweckten therapeutischen Effekt zu erklären und dessen systematische Anwendung zu rechtfertigen.

#### **2.4.2.3 Prüfung auf Unterschied im Anwendungsgebiet**

Auch nach Prüfung, ob die fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Padeliporfin im Anwendungsgebiet der Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms sich von der fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin in anderen Anwendungsgebieten wesentlich unterscheidet, kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept aufweist.

##### **2.4.2.3.1 Für die Prüfung herangezogene Formen der photodynamischen Therapie in anderen Anwendungsgebieten**

Der BI führt in den eingereichten Unterlagen unter Benennung von OPS-Codes auf, dass die photodynamische Therapie bei folgenden Indikationen zur Anwendung kommt:

- 5-155.6 Destruktion von erkranktem Gewebe an Retina und Choroidea – Durch photodynamische Therapie
- 5-250.34 Inzision, Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe der Zunge – Photodynamische Therapie
- 5-272.64 Exzision und Destruktion des (erkrankten) harten und weichen Gaumens – Photodynamische Therapie
- 5-273.94 Inzision, Exzision und Destruktion in der Mundhöhle – Photodynamische Therapie
- 5-289.04 Andere Operationen an Gaumen und Rachenmandeln – Photodynamische Therapie
- 5-292.34 Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Pharynx – Photodynamische Therapie
- 5-300.34 Excision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Larynx - Photodynamische Therapie
- 5-320.3 Excision und Destruktion von erkranktem Gewebe eines Bronchus – Bronchoskopische photodynamische Therapie
- 5-422.34/44/54 Lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Ösophagus – Photodynamische Therapie
- 5-433.34/44/54 Lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Magen – Photodynamische Therapie
- 5-451.44/54/94/a4/x4 Lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Dünndarms - Photodynamische Therapie
- 5-452.34/44/84/94/x4 Lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Dickdarms - Photodynamische Therapie
- 5-482.7 Perianale lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Rektums - Photodynamische Therapie
- 5-513.41 Endoskopische Operationen an den Gallengänge - Photodynamische Therapie
- 5-681.64 Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Uterus- Photodynamische Therapie

#### **2.4.2.3.2 Wesentlichkeit des Unterschieds im Anwendungsgebiet**

Die fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms unterscheidet sich in ihrem Anwendungsgebiet wesentlich von der photodynamischen Therapie an allen anderen aufgeführten Körperorganen.

Der Unterschied besteht vornehmlich im unterschiedlich erkrankten Gewebe sowie den verschiedenen Behandlungsorten. Dieser Unterschied ist aus den nachstehenden Gründen als wesentlich im Sinne des 2. Kapitels § 31 Abs. 5 VerFO zu werten.

Bei der fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms ist im Unterschied zu deren Anwendung bei allen anderen aufgeführten Gewebeerkrankungen und an allen anderen Organen eine derart abweichende Auswirkung zu erwarten und bezweckt, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

Es ist anzunehmen, dass bei der Anwendung der Methode zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms im Vergleich zur Anwendung zur Behandlung aller anderen Erkrankungen und Körperregionen unterschiedliche Risiken bestehen. Da die Risiken bei einer photodynamischen Therapie am Auge (Einschränkung des Sehvermögens), in der Mundhöhle, dem Laryngopharyngealbereich und Ösophagus (Schluckstörungen, Ulzerationen, Perforationen), den Bronchien (Ventilationsstörungen, Ulzerationen, Perforationen), dem Magen-Darm-Trakt (Verdauungsstörungen, Ulzerationen, Perforationen)

mit Peritonitis) dem Gallensystem (Stenosen, Ulzerationen, Perforationen) in ihrer Ausprägung anders gelagert sind als diejenigen der Anwendung der Methode zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms, ist aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zu Nutzen und Risiken der fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms auf die Photodynamische Therapie zur Behandlung anderer Erkrankungen an anderen Organen oder Körperregionen nicht sinnvoll möglich.

#### **2.4.3 Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten bei Erfüllung der Voraussetzungen nach §137c SGB V**

Dem G-BA sind keine Informationen bekannt, die bei Erfüllung der Kriterien nach § 137c SGB V einer Leistungserbringung der gegenständlichen Methode zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen entgegenstehen würden.

Insbesondere erfüllen die Medizinprodukte, auf deren Einsatz die technische Anwendung der Methode maßgeblich beruht, ausweislich der vorliegenden Produktinformationen die Voraussetzungen für das Inverkehrbringen gemäß § 6 des Medizinproduktegesetzes. Der Einsatz der Medizinprodukte im Rahmen der gegenständlichen Methode ist vom medizinproduktrechtlich zulässigen Anwendungsbereich umfasst. Auch die Anwendung des bei der gegenständlichen Methode zum Einsatz kommenden Arzneimittels erfolgt in einem für das Arzneimittel zugelassenen Anwendungsbereich und stünde damit einer Leistungserbringung nicht entgegen.

Die Feststellung, dass die Methode bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V vom Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten umfasst wäre, ist nicht als rechtlich abschließend anzusehen; sollten zu einem späteren Zeitpunkt Rechtshindernisse eintreten oder offenkundig werden, kann der G-BA diese Feststellung revidieren und auch ein bereits begonnenes Bewertungsverfahren gemäß § 137h SGB V ohne Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 1 VerfO beenden (vgl. 2. Kapitel § 33 Absatz 2 Satz 2, 2. Halbsatz).

#### **2.4.4 Noch keine Prüfung nach §137h SGB V**

Der G-BA hat bislang keine Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V zu der gegenständlichen Methode durchgeführt; es wurde auch noch keine Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V zu der Methode begonnen.

Allerdings kommen bei der gegenständlichen Methode Medizinprodukte der Klasse IIb zum Einsatz, die Energie in Form von Licht der Wellenlänge 753 nm mit dem Ziel abgeben, über die Aktivierung eines photosensiblen Arzneimittels gezielt und lokal begrenzt auf Tumorgewebe einzuwirken. Die Voraussetzungen für eine Informationsübermittlungspflicht nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V liegen demnach vor.

Für das Datenjahr 2018 haben insgesamt 84 Krankenhäuser eine Anfrage an das InEK nach § 6 Absatz 2 Satz 3 KHEntgG (NUB-Anfrage) gestellt, die als „erstmalig“ im Sinne des § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V anzusehen ist. Aus diesem Grund bestand für diese Methode zum Zeitpunkt der NUB-Anfrage eine Informationsübermittlungspflicht an den G-BA. Dieser Pflicht zur Informationsübermittlung sind die anfragenden Krankenhäuser nicht nachgekommen. Stattdessen wurde vom Hersteller des Arzneimittels Padeliporfin, mit dem Einverständnis eines Laserfaserherstellers, die diesem Beschluss zugrundeliegende Beratungsanfrage nach § 137h Absatz 6 SGB V an den G-BA gestellt.

### **3. Stellungnahmeverfahren**

*Kapitel wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt.*

4. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
29.05.2018		Eingang der Beratungsanforderung gemäß § 137h Absatz 6 SGB V zur fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms
26.07.2018	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §137 Absatz 6 Satz 3 SGB V i.V.m. 2. Kapitel § 38 Absatz 3 VerfO (Veröffentlichung im Internet)
	AG 137e/h	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
	UA MB	Anhörung und orientierende Befassung
	AG 137e/h	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen Abschließende Befassung
	UA MB	Abschließende Beratung und Beschlussempfehlung für das Plenum
	Plenum	Beschlussfassung

5. Fazit

Die Methode "Fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms" unterfällt dem Verfahren nach 2. Kapitel § 33 Absatz 1 VerfO, da sie die Voraussetzungen für eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfüllt:

- Ihre technische Anwendung beruht maßgeblich auf einem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 VerfO,
- sie weist ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept gemäß 2. Kapitel § 31 VerfO auf,
- bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V wäre sie vom Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten umfasst und
- sie wurde oder wird noch nicht nach § 137h SGB V geprüft.

Berlin, den            Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## B-4 Beschlusentwurf – Position DKG/PatV

Position DKG, PatV

# Beschlusentwurf



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

### **des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einschlägigkeit des Verfahrens gemäß 2. Kapitel § 33 Absatz 1 der Verfahrensordnung: Fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms**

Vom dd. Monat 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am dd. Monat 2018 Folgendes beschlossen:

Die Methode „Fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms“ unterfällt nicht dem Verfahren nach 2. Kapitel § 33 Absatz 1 der Verfahrensordnung des G-BA.

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

Berlin, den dd. Monat 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## B-5 Tragende Gründe zum Beschlussentwurf – Position DKG/PatV

Position DKG, PatV

# Tragende Gründe



**zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen  
Bundesausschusses über die Einschlägigkeit  
des Verfahrens gemäß 2. Kapitel § 33 Absatz 1  
Verfahrensordnung:  
Fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit  
Papeliporfin zur Behandlung des lokalisierten  
Prostatakarzinoms**

Vom Beschlussdatum

### Inhalt

1.	Rechtsgrundlage .....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Gegenstand und Anlass der Beratungsanforderung .....	2
2.2	Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode.....	2
2.2.1	Wirkprinzip.....	2
2.2.2	Anwendungsgebiet .....	3
2.3	Kriterien der Prüfung der Einschlägigkeit des Bewertungsverfahrens .....	4
2.4	Prüfung der Einschlägigkeit des Bewertungsverfahrens .....	4
2.4.1	Maßgebliches Medizinprodukt .....	4
2.4.2	Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse .....	5
3.	Stellungnahmeverfahren.....	6
4.	Verfahrensablauf .....	6
5.	Fazit .....	7

## 1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) berät nach § 137h Absatz 6 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Krankenhäuser und Hersteller von Medizinprodukten im Vorfeld des Verfahrens zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V über dessen Voraussetzungen und Anforderungen im Hinblick auf konkrete Methoden. Näheres zum Verfahren der Beratung ist im 2. Kapitel § 38 i.V.m. Anlage VI der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) geregelt. Nach 2. Kapitel § 38 Absatz 2 Satz 3 VerfO ist die Feststellung, ob eine Methode dem Bewertungsverfahren nach 2. Kapitel § 33 Absatz 1 VerfO unterfällt, durch den G-BA einheitlich in Form eines Beschlusses zu treffen. Vor einem solchen Beschluss gibt der G-BA im Wege einer öffentlichen Bekanntmachung im Internet weiteren betroffenen Krankenhäusern sowie den jeweils betroffenen Medizinprodukteherstellern Gelegenheit zur Stellungnahme.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

### 2.1 Gegenstand und Anlass der Beratungsanforderung

Mit Einreichung von Unterlagen nach Anlage VI des 2. Kapitels der VerfO hat ein Medizinproduktehersteller als Beratungsinteressent (BI) eine Beratung gemäß § 137h Absatz 6 SGB V angefordert. Gegenstand der Beratungsanforderung ist die Methode „Fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms“.

Ausweislich seiner Anforderung wünscht der BI eine Antwort zu der Frage, ob die gegenständliche Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V unterfällt (Prüfung der Einschlägigkeit des Bewertungsverfahrens).

### 2.2 Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 3 VerfO ist ein theoretisch-wissenschaftliches Konzept einer Methode die Beschreibung einer systematischen Anwendung bestimmter auf eine Patientin oder einen Patienten einwirkender Prozessschritte (Wirkprinzip), die das Erreichen eines diagnostischen oder therapeutischen Ziels in einer spezifischen Indikation (Anwendungsgebiet) wissenschaftlich nachvollziehbar erklären kann. Nachfolgend werden Wirkprinzip (2.2.1) und Anwendungsgebiet (2.2.2) der Methode beschrieben, auf die sich dieser Beschluss bezieht.

#### 2.2.1 Wirkprinzip

Bei der beratungsgegenständlichen Methode handelt es sich um die fokale vaskuläre photodynamische Therapie unter Einsatz des Arzneimittels Padeliporfin (Zulassung des Arzneimittels durch die EMA erfolgte am 10.11.2017), welche nach den Angaben des BI bei erwachsenen Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom zur Anwendung kommen soll. Das Wirkprinzip beruhe auf der Destruktion von malignem Prostatagewebe infolge einer durch Laserlicht-induzierten photochemischen Aktivierung des photosensitiven Arzneimittels Padeliporfin in den das Tumorgewebe umgebenden Blutgefäßen. Die aktivierte Form des Arzneimittels Padeliporfin bewirke die Entstehung von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen, die zu einem Verschluss dieser Blutgefäße in der Zielregion führen. Dies habe eine in der Magnetresonanztomographie-nachweisbare Apoptose bzw. Nekrose der Tumorzellen zur Folge.

Ausweislich der Beratungsanforderung ist für die technische Anwendung der Methode der Einsatz mehrerer Medizinprodukte erforderlich, um das Arzneimittel Padeliporfin in der Zielregion zu aktivieren. Bei dieser Prozedur kommen als Medizinprodukte ein Diodenlaser, transparente lichtdurchlässige Katheter, Diffusoren (Laserfasern) sowie die Software TOOGUIDE TRUS zum Einsatz.

Die Prozessschritte werden in den eingereichten Unterlagen wie folgt beschrieben:

- (1) Die Behandlung erfolgt unter allgemeiner Anästhesie und dauert 90-120 min. Der Patient liegt in Steinschnittlage.
- (2) Unter transrektaler Ultraschallkontrolle und Verwendung eines Brachytherapie-Templates werden transperineal die transparenten Katheter im Seitenlappen der Prostata entsprechend vorgegebener Koordinaten positioniert.
- (3) Die Laserfasern werden innerhalb der transparenten Katheter eingeführt ohne dabei in direktem Kontakt zum Gewebe zu stehen.
- (4) Die Laserfasern werden an den Diodenlaser angeschlossen.
- (5) Das Arzneimittel Padeliporfin wird intravenös appliziert.
- (6) Der Diodenlaser wird eingeschaltet. Die Laserfasern senden Licht mit einer Wellenlänge von 753 nm im nahen Infrarot-Spektralbereich und einer Leistung von 0.15 Watt pro cm Diffusorlänge im nicht thermischen Bereich aus.
- (7) Das ausgesendete Licht bewirkt die lokale photochemische Aktivierung des photosensitiven Arzneimittels Padeliporfin in den Tumor-umgebenden Blutgefäßen, welcher die Bildung von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen induziert. Diese führen zu einem Gefäßverschluss in der Zielregion, der das Absterben der Tumorzellen bewirkt.
- (8) Nach erfolgter Behandlung werden die Laserfasern und Katheter entfernt. Der Patient verbleibt für sechs bis zwölf Stunden im abgedunkelten Raum. Zur Vermeidung von Lichtschäden wie z.B. Sonnenbrand oder Augenschäden darf der Patient für 48 Stunden nach Behandlung keinem direkten Sonnenlicht ausgesetzt werden. Die rasche Ausscheidung hat eine sehr geringe Konzentration von Padeliporfin im Gewebe zur Folge.
- (9) Mögliche Nebenwirkungen wie Schwellungen, Schmerzen und gestörtes Harnverhalten können im Krankenhaus behandelt werden und klingen rasch ab.

### **2.2.2 Anwendungsgebiet**

Die fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit dem Arzneimittel Padeliporfin soll bei erwachsenen Patienten mit unbehandeltem, einseitigen Niedrigrisiko-Adenokarzinom der Prostata, die eine Lebenserwartung von  $\geq 10$  Jahren haben, zur Anwendung kommen. Die Patienten sollen ein Prostatakarzinom im klinischen Stadium T1c oder T2a und einem Gleason-Score von  $\leq 6$ , ermittelt durch hochauflösende Biopsiestrategien, aufweisen. Der PSA (Prostata-spezifisches Antigen)-Blutwert soll  $\leq 10$  ng/ml betragen. Zudem sollen drei positive histologische Kernproben mit einer maximalen Länge des Krebsbefalls von fünf Millimeter in jeder beliebigen histologischen Kernprobe oder ein bis zwei positive histologische Kernproben mit  $\geq 50\%$  Krebsbeteiligung in jeder beliebigen histologischen Kernprobe oder eine PSA-Dichte von  $\geq 0.15$  ng/ml/cm<sup>3</sup> vorliegen.

### 2.3 Kriterien der Prüfung der Einschlägigkeit des Bewertungsverfahrens

Eine Feststellung dazu, ob eine Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V unterfällt, trifft der G-BA nach 2. Kapitel § 38 Absatz 2 Satz 3 VerfO in Form eines Beschlusses. Hierfür prüft der G-BA, ob für die gegenständliche Methode zutrifft, dass

- a) ihre technische Anwendung maßgeblich auf einem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 VerfO beruht,
- b) sie ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept gemäß 2. Kapitel § 31 VerfO aufweist,
- c) sie bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V vom Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten umfasst wäre und
- d) sie noch nicht nach § 137h SGB V geprüft wurde oder wird.

Stellt der G-BA fest, dass es an einer dieser Voraussetzungen fehlt und die gegenständliche Methode damit nicht dem Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V unterfällt, ist eine Überprüfung der weiteren Voraussetzungen nicht erforderlich.

### 2.4 Prüfung der Einschlägigkeit des Bewertungsverfahrens

Die Prüfung des G-BA hat ergeben, dass die gegenständliche Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V nicht unterfällt: Die technische Anwendung der Methode beruht nicht auf einem Medizinprodukt (siehe unter 2.4.1) mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 VerfO (siehe unter 2.4.2). Zudem sind die verwendeten Medizinprodukte nicht maßgeblich. Da es schon an diesen Voraussetzungen fehlt, ist die Überprüfung der weiteren Voraussetzungen nicht erforderlich.

#### 2.4.1 Maßgebliches Medizinprodukt

Die technische Anwendung der gegenständlichen Methode beruht nicht maßgeblich auf einem Medizinprodukt.

Als solche Medizinprodukte kommen im Rahmen des Wirkprinzips der gegenständlichen Methode ein Diodenlaser, transparente lichtdurchlässige Katheter und Diffusoren (Laserfasern) in Betracht. Die technische Anwendung der gegenständlichen Methode beruht jedoch nicht maßgeblich auf dem Einsatz dieser Medizinprodukte. Gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 3 VerfO beruht die technische Anwendung einer Methode nur dann maßgeblich auf einem Medizinprodukt, wenn ohne dessen Einbeziehung die Methode bei der jeweiligen Indikation ihr, sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes, theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren würde. Dies ist hier nicht der Fall. Zwar ist die Methode ohne den Einsatz von Licht mit einer Wellenlänge von 753 nm nicht umsetzbar, da dies notwendige Voraussetzung der Aktivierung des Arzneimittels ist. Allerdings folgt aus der Notwendigkeit des Einsatzes der hier benötigten Medizinprodukte allein nicht, dass ohne dessen Einbeziehung die Methode bei der vorliegenden Indikation ihr, sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes, theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren würde.

Mit der gleichen Begründung könnten sonst theoretisch auch Medizinprodukte aus dem Herstellungsprozess des Arzneimittels für die Beurteilung der Maßgeblichkeit herangezogen werden. Solche vorgelagerten Prozessschritte unterliegen jedoch nicht der Methodenbewertung.

Das theoretisch-wissenschaftliche Konzept stellt wie oben dargestellt ausschließlich eine Arzneimittelwirkung dar, welche geprägt ist von der Bildung von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen, die zu Gefäßverschlüssen in der Zielregion führen, und somit das Absterben der Tumorzellen bewirken. In diesem therapeutischen Ansatz liegt der wesentliche Unterschied zu anderen Vorgehensweisen. Auf die Tatsache, dass es zur Umsetzung dieses

Ansatzes der Aktivierung des Arzneimittels durch Licht bedarf, kommt es hingegen nicht entscheidend an.

Diese Einschätzung zum Kernmerkmal der Methode, welche hier auf der Wirkung eines Arzneimittels liegt, ist vergleichbar mit bereits getroffenen Entscheidungen. So hat der G-BA am 02. Februar 2017 im Verfahren über die Einschlägigkeit des Verfahrens: Cerliponase alfa zur Enzyersatztherapie bei neuronaler Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 (BAh-16-006) festgestellt, dass der bei dieser Methode zum Einsatz kommende Port kein maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 VerfO ist, sondern das theoretisch-wissenschaftliche Konzept ausschließlich auf der Arzneimittelwirkung (hier Gabe der rhTPP1 zum Ausgleich des Aktivitätsverlusts der körpereigenen TPP1) beruht. Auch hier stand die Arzneimittelwirkung im Kern der Betrachtung. Dabei spielte es keine Rolle, dass es einem Medizinprodukt bedurfte, um das Arzneimittel über diesen Port in das spinale Liquorsystem einzubringen, um so in einer wirksamen Konzentration intrazerebral unter Umgehung der Bluthirnschranke vorzuliegen und seine Wirkung entfalten zu können.

Auch eine Betrachtung entlang von therapeutischen Alternativen kann in diesem Fall zu keiner anderen Einschätzung führen. Zwar mögen andere Vorgehensweisen infolge ihres alternativen therapeutischen Ansatzes auch ohne Licht umsetzbar sein und sich demgemäß auch insoweit von der gegenständlichen Methode unterscheiden. Die Eigenständigkeit des gegenständlichen theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts beruht jedoch nicht auf dem Einsatz des Lichtes, sondern in ihrem Kern auf der Wirkung des Arzneimittels.

Das Wirkprinzip der gegenständlichen Methode ist auf einem höheren Abstraktionsgrad in Abgrenzung zu den anderen gängigen Behandlungsoptionen schlicht beschreibbar, als die Wirkung eines Arzneimittels auf das Tumorgewebe.

Dieser Grundsatz war bereits leitend bei der Feststellung einer fehlenden Maßgeblichkeit der Medizinprodukte (u. a. eine Absaugvorrichtung mit Vakuumpumpen, Saugschläuchen, Kanülen und Flaschensystemen) für die Liposuktion bei Lipödem in der Beschlussfassung des G-BA zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung sowie der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Liposuktion bei Lipödem vom 20. Juli 2017.

Zusammenfassend ist damit eine Maßgeblichkeit des Diodenlasers, der transparenten lichtdurchlässigen Katheter und der Diffusoren (Laserfasern) für die gegenständliche Methode eindeutig zu verneinen.

#### **2.4.2 Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse**

Unabhängig von der Frage der Maßgeblichkeit sind die Medizinprodukte, auf deren Einsatz die technische Anwendung der hier angefragten Methode beruht, nicht als Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse einzuordnen.

Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V sind solche, die der Klasse IIb oder III nach Artikel 9 in Verbindung mit Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte (ABl. L 169 vom 12.7.1993, S. 1), die zuletzt durch die Richtlinie 2007/47/EG (ABl. L 247 vom 21.9.2007, S. 21) geändert worden ist, oder den aktiven implantierbaren Medizinprodukten zuzuordnen sind und deren Anwendung einen besonders invasiven Charakter aufweist (vgl. 2. Kapitel § 30 Absatz 1 VerfO).

Ausweislich der eingereichten Unterlagen handelt es sich bei den Kathetern um Medizinprodukte der Klasse IIa gemäß Artikel 9 in Verbindung mit Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG, die somit schon aufgrund ihrer Zuordnung in die Klasse IIa nicht als Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V einzuordnen sind.

Auch bei dem eingesetzten Diodenlaser und in Abhängigkeit von der konkret zum Einsatz kommenden Laserfaser auch bei dieser handelt es sich nicht um Medizinprodukte mit hoher

Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 VerFO. Ausweislich der eingereichten Unterlagen ist der Diodenlaser ein Medizinprodukt der Klasse IIb und die Laserfasern ein Medizinprodukt der Klasse IIa oder IIb gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG. Medizinprodukte der Klasse IIb sind gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 4 VerFO dann als Medizinprodukte hoher Risikoklasse einzustufen, wenn sie mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirken und damit einen besonders invasiven Charakter aufweisen.

Die vorgenannten Kriterien des 2. Kapitels § 30 Absatz 4 VerFO, die für ein Medizinprodukt der Klasse IIb erfüllt sein müssen, damit es als ein Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse eingestuft werden kann, treffen auf den Diodenlaser und die Laserfasern nicht zu. Wie bei der Beschreibung des Wirkprinzips dargestellt (siehe Kapitel 2.2.1), geben der Diodenlaser und die Laserfasern keine radioaktiven Stoffe ab. Der Diodenlaser sendet zwar Energie in Form von Licht über die Laserfasern aus, diese wirkt aber nicht gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen ein. Für die Bestimmung der gezielten Einwirkung des Medizinprodukts im Sinne von 2. Kap. § 30 Absatz 4 VerFO ist seine der Zweckbestimmung entsprechende Anwendung zugrunde zu legen.

Die von dem Diodenlaser über die Laserfasern ausgesendete Lichtleistung liegt nach Angaben des BI mit 0.15 W pro cm Diffusorlänge im nicht-thermischen Bereich. Die ausgesendete Lichtenergie bewirkt daher keine direkte Erwärmung und Zerstörung von Gewebe. Auch sind die an den Diodenlaser angeschlossenen Laserfasern nicht im direkten Kontakt mit dem Gewebe, da sie sich innerhalb der lichtdurchlässigen transparenten Katheter befinden. Das von dem Diodenlaser über die Laserfasern ausgesendete Licht aktiviert als dessen Zweckbestimmung das in den Tumor-umgebenden Blutgefäßen vorhandene Arzneimittels Padeliporfin. Die ausgesendete Lichtenergie selbst löst damit nicht unmittelbar den beabsichtigten Gefäßverschluss und das daraus folgende Absterben der Prostatakarzinomzellen aus. Auch ist aufgrund der geringen Energieleistung keine unmittelbare Einwirkung der Lichtenergie auf die Prostata und benachbarter Organe und damit erst recht nicht auf deren jeweilige wesentliche Funktionen zu erwarten. Die Medizinprodukte wirken also weder direkt mittels Aussendung von Energie, noch durch Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen ein. Daher weist deren Anwendung keinen besonders invasiven Charakter auf. Infolgedessen sind auch der Diodenlaser und die Laserfasern nicht als Medizinprodukte hoher Risikoklasse nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V einzustufen.

Somit kommen bei der gegenständlichen Methode keine Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 VerFO zum Einsatz.

### 3. Stellungnahmeverfahren

*Kapitel wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt.*

### 4. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
29.05.2018		Eingang der Beratungsanforderung gemäß § 137h Absatz 6 SGB V zur fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms
26.07.2018	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §137 Absatz 6 Satz 3 SGB V i.V.m. 2. Kapitel § 38 Absatz 3 VerFO (Veröffentlichung im Internet)

	<i>AG 137e/h</i>	<i>Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen</i>
	<i>UA MB</i>	<i>Anhörung und orientierende Befassung</i>
	<i>AG 137e/h</i>	<i>Auswertung der mündlichen Stellungnahmen</i> <i>Abschließende Befassung</i>
	<i>UA MB</i>	<i>Abschließende Beratung und Beschlussempfehlung für das Plenum</i>
	<i>Plenum</i>	<i>Beschlussfassung</i>

**5. Fazit**

Die Methode "Fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms" unterfällt nicht dem Verfahren nach 2. Kapitel § 33 Absatz 1 VerfO, da sie eine der Voraussetzungen für eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V nicht erfüllt:

- Ihre technische Anwendung beruht nicht maßgeblich auf einem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 VerfO.

Berlin, den            Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## B-6 Abschnitt II aus Formular zur Anforderung einer Beratung nach § 137h SGB V

### Abschnitt II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V

Belegen Sie Ihre Angaben in diesem Abschnitt anhand von Quellen und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte als Anlagen zum Formular.

#### 1 Allgemeine Informationen zum medizinischen Hintergrund

Fassen Sie hier die Informationen zum medizinischen Hintergrund der gegenständlichen Methode prägnant zusammen. Ersatzweise können die Angaben unter Nummer 1.1 bis 1.3 auch durch einen Verweis auf aussagekräftige Quellen, wie beispielsweise Übersichtsarbeiten oder Leitlinien erfolgen. Wie bei allen Quellen wären dann auch hier die entsprechenden Volltexte beizufügen.

##### 1.1 Angaben zur Krankheit allgemein (insbesondere Angaben zu Ätiologie, Symptomatik, Spontanverlauf und Klassifikation[en])

Die vorliegende Beratungsanfrage bezieht sich auf ein Verfahren zur Behandlung des Prostatakarzinoms (PCa) im Frühstadium.

Das Prostatakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor des Mannes. Mittlerweile werden allein in Deutschland etwa 57.370 Neuerkrankungen/Jahr diagnostiziert (1).

Die Mehrzahl der Prostatakarzinome treten in der peripheren Zone der Prostata auf (70%) und sind Adenokarzinome (2).

Eine Schädigung der Prostata und des umgebenden Gewebes kann zu schweren Harnproblemen und erektiler Dysfunktion führen. Mit zunehmendem Alter wird die Prostata oft größer, auch benigne Prostatahyperplasie genannt. Diese Größenzunahme, die Harnwegssymptome verursachen kann, ist jedoch kein Krebs und ist keine Zielindikation für die derzeitige Technologie.

Prostatakrebs kann in lokal, lokal invasiv und metastasierend unterteilt werden. Der Krankheitsherd bestimmt Behandlung, Symptome und Prognose (2).

Die meisten Prostatakrebsarten beginnen in den äußeren Drüsenzellen der Prostata und sind als azinäre Adenokarzinome bekannt. Viele dieser Krebsarten wachsen extrem langsam, einige können aber auch schneller wachsen und sich ausbreiten (3).

Das Stadium einer Prostatakrebskrankung gibt Auskunft über seine Größe und wie weit er sich im Körper ausgebreitet hat. Mit der Einführung von PSA-Bestimmungen (Tumormarker Prostataspezifisches Antigen) kam es zu einer Stadienverschiebung bei neu diagnostizierten Karzinomen – die Mehrheit der Fälle wird noch in einem organbegrenzten Stadium diagnostiziert (4).

Der PSA-Wert spielt eine Schlüsselrolle bei der Früherkennung von Prostatakrebs, da ein erhöhter PSA-Blutwert auf Prostatakrebs hinweisen kann (5). Mit einem Bluttest wird der PSA Spiegel gemessen, höhere PSA Werte können Hyperplasie oder krebsartiges Wachstum der Prostata anzeigen. Bei positivem Test können Folgeuntersuchungen belegen, ob das Wachstum kanzerös ist und ob Überwachungs- oder Behandlungstätigkeiten indiziert sind (6).

Für die Prognose des Prostatakarzinoms haben sich der Gleason-Score, die TNM-Kategorie (7. Edition) sowie der R-Status (Vorhandensein eines Residualtumors) des Karzinoms als primär klinisch relevant erwiesen (7).

In der aktuellen TNM-Klassifikation (Tumor, Node, Metastasen) bedeutet:

T = die Größe des Tumors

N = ob Krebszellen in regionalen Lymphknoten nachgewiesen werden und

M = ob sich der Krebs metastasiert hat.

In dem TNM-Staging-System wird lokalisierter Prostatakrebs als einer der folgenden definiert: T1 / N0 / M0, T2 / N0 / M0 oder T3a / N0 / M0.

**Abschnitt II      Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer  
Bewertung nach § 137h SGB V**

Für das lokal begrenzte Karzinom wird auf der Basis von Gleason-Score, T Kategorie und PSA Wert eine zusätzliche Einteilung in drei Risikostufen vorgenommen (8).

Diese Einteilung ist auch die Basis der Empfehlungen für weiterführende bildgebende Diagnostik.

- Niedriges Risiko: cT1c / 2a, PSA <10 ng / ml und Gleason-Score <6
- Mittleres Risiko: cT2b oder PSA >10≤20 ng / ml oder Gleason-Score 7
- Hohes Risiko: cT2c / 3 oder oder PSA > 20 ng / ml oder Gleason-Score ≥8

Eine kurative Behandlung des Prostatakarzinoms ist nur im organbegrenzten Stadium möglich. Das Prostatakarzinom hat unbehandelt meist einen langsamen Verlauf, sodass nur Männer mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren von einer kurativen Therapie profitieren. Ziel der Früherkennung ist es, organbegrenzte aggressive Tumoren bei asymptomatischen Männern mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren zu erkennen (7).

**1.2      Angabe der Prävalenz der Erkrankung pro 10.000 Personen der bundesdeutschen Bevölkerung**

Weltweit betrachtet ist das Prostatakarzinom der zweithäufigste Krebs bei Männern und steht an fünfter Stelle der Ursachen krebsbedingter Mortalität bei Männern (9). In Deutschland ist das Prostatakarzinom mit 25.2% aller diagnostizierten Krebserkrankungen die häufigste Krebserkrankung des Mannes und mit 10.7% die dritthäufigste tumorbedingte Todesursache (9). Im Jahr 2013 erkrankten knapp 60.000 Männer in Deutschland neu (Inzidenz). Etwa 13.400 Männer verstarben aufgrund eines Prostatakarzinoms (10).

Die 5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2013 lag bei rund 280.000 Männern, d.h. in diesem Jahr lebten 280.000 Männer mit Prostatakarzinom, deren Diagnose innerhalb der letzten 5 Jahre gestellt wurde (10). Vor dem 50. Lebensjahr tritt Prostatakrebs kaum auf. Das mediane Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei etwa 71 Jahren. Das Risiko für einen 35-jährigen Mann, in den nächsten 10 Jahren an Prostatakrebs zu erkranken, liegt unter 0,1% (1 von 3.900), dagegen liegt das Risiko eines 75-jährigen Mannes bei 5.9% (1 von 17).

**Tabelle 1 Epidemiologische Kennzahlen Prostatakrebs, Deutschland, 2013**

Maßzahlen	Wert
Neuerkrankungen	59.620
Rohe Inzidenzrate (je 100.000)	151,1
Altersstandardisierte Inzidenzrate (je 100.000)	98,0
Mittleres Erkrankungsalter (Median)	70,9
Sterbefälle	13.408
Rohe Sterberate (je 100.000)	34,0
Altersstandardisierte Sterberate (je 100.000)	20,0
5-Jahres-Prävalenz	279.450
10-Jahres-Prävalenz	497.680
Relatives 5-Jahres-Überleben	93%
Relatives 10-Jahres-Überleben	91%
Quelle: (10)	

**Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation**

**Abschnitt II      Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer  
Bewertung nach § 137h SGB V**

Bezeichnung des Arzneimittels	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, 2017	Prävalenz der Erkrankung pro 10.000 Personen der bundesdeutschen Bevölkerung, 2017
TOOKAD® (Padeliporfin)	2.673 bis 8.245	0,323 Erkrankungen/10.000 bis 0,997/10.000 (bezogen auf Gesamtbevölkerung)  0,655 Erkrankungen/10.000 bis 2,021/10.000 (bezogen auf die männliche Bevölkerung)

Für die Bestimmung des Anteils der in der GKV versicherten Personen wurden die Daten des Bundesministerium für Gesundheit verwendet (11). Demnach sind zur Zeit 71,3 Millionen Menschen in der GKV versichert. 2017 lebten in Deutschland 82,7 Millionen Menschen (12). Der daraus resultierende Anteil an GKV-Versicherten beträgt 86,25%.

Die Anzahl der in der GKV versicherten Patienten mit Prostatakarzinom bezogen auf das Jahr 2017 (mit hochgerechnet insgesamt 58.915 Inzidenzfällen) liegt bei 50.814. Im Indikationsgebiet von Padeliporfin umfasst der Anteil der männlichen GKV Patienten eine Spanne von 2.673 bis 8.245.

Herleitung: Die Zahl der Neuerkrankungen ist nach Daten des RKI über lange Zeit kontinuierlich angestiegen, hatte 2006 ein Plateau erreicht und ist seit 2010 (ca. 67.600) rückläufig. 2013 lag die Inzidenz knapp unter 60.000. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate verzeichnete ebenfalls einen kontinuierlichen Anstieg bis 2003 und nimmt seit 2008 wieder ab (13). Unter Berücksichtigung dieser Entwicklung und ausgehend von 59.620 Neuerkrankungen des Prostatakarzinoms in Deutschland im Jahre 2013, ergibt sich hochgerechnet eine Inzidenzrate von 58.915 Neuerkrankungen für das Jahr 2017 (14). Die Anwendung des Behandlungsverfahrens VTP (vaskulär zielgerichtete photodynamische Therapie) unter Verabreichung des Medikamentes Padeliporfin sieht eine Reihe von Einschlusskriterien für die Behandlungsindikation vor (siehe 1.1). Eine wesentliche Indikationsstellung für die Behandlung mit TOOKAD ist die Begrenzung auf die Tumorstadien T1c und T2a. Für diese Tumorstadien liegen keine detaillierten epidemiologischen Daten vor. Näherungsweise wird bei der Berechnung der Zielpopulation auf die Tumorstadien T1 und T2 Bezug genommen, unter Verwendung von zwei Referenzquellen: Nach Angaben des Robert Koch-Instituts aus den Jahren 2011-2012 lag in 75 % der beobachteten Patienten mit Erstdiagnose Prostatakarzinom das Tumorstadium T1-T2 vor (27% T1; 48 % T2) (13). Diese Rate von 75 % lässt sich durch eine Querschnittsanalyse im Rahmen der CAPRIS-Studie (CAPRIS: cancer of the prostate identification screening) verifizieren. In der CAPRIS-Studie wurde die Behandlungspraxis des Prostatakarzinoms in Deutschland in Abhängigkeit von den verschiedenen TNM-Stadien und weiteren Risikofaktoren untersucht. In einer Stichprobe von 1000 Patienten aus der OnkoDataMed (ODM)-Datenbank wurden 73,5 % der Männer zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Prostatakarzinom im Stadium T1/T2 (15) erfaßt.

Ein weiterer, die Zielpopulation einschränkender Faktor ist die Fokussierung auf Niedrig-Risiko-Patienten. In der HAROW-Studie, einer prospektiven Beobachtungsstudie unter Einschluss von Patienten mit der Erstdiagnose eines lokal begrenzten (<= cT2c) Prostatakarzinoms ohne Metastasen (n=2957) wurden 38,9 % der Patienten zu der Gruppe der Niedrig-Risiko-Patienten unter Anwendung der Kriterien von D'Amico zugeordnet (16). Die d'Amico-Kriterien definieren ein niedriges Risiko bei Messung eines PSA ≤ 10ng/ml und einem Gleason-Score von 6 und einer cT-Kategorie 1c, 2a.

Abweichend von der HAROW-Studie wurde in einer Querschnittsanalyse mit einer

**Abschnitt II      Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer  
Bewertung nach § 137h SGB V**

Stichprobe von 1000 Patienten ein Anteil von 13,1 % der Patienten mit niedrigem Risiko unter Anwendung der Kriterien nach d'Amico zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ermittelt (15).

Die Leitlinien der European Association of Urologists (EAU) beinhalten andere Kriterien für die Definition der Patienten mit niedrigem Risiko. Nach den EAU-Kriterien wird ein niedriges Risiko definiert durch die Tumorstadien T1/2a, N0/X, M0/X und einem Gleason Score ≤ 6 entsprechend Grad 1/ 2, ohne bei der Berechnung den PSA-Wert mit einzubeziehen (4). Auf Basis von Daten aus vier bundesdeutschen Registern (Ostdeutschland einschließlich Berlin, Bayern, Rheinland-Pfalz und Schleswig-Holstein) erfüllten 40,4 % der im Register eingeschlossenen 134.083 Patienten ohne Metastasen und im Alter von unter 80 Jahren diese Definitionskriterien zur Zuordnung zur Gruppe der Prostatakarzinompatienten mit niedrigem Risiko (17).

Ein dritter, die Zielpopulation einschränkender Faktor ist das Indikationskriterium der unilateralen Diagnose unter den Niedrig-Risiko-Patienten. Epidemiologische Daten für Deutschland fehlen, es lassen sich hierzu alternativ Werte aus der europäischen Phase III-Studie PCM301 entnehmen. Die Studie PCM301 ist eine multizentrische, randomisierte Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von TOOKAD (Papeliporfin), die unter Einschluss von 413 Patienten als Zulassungsstudie bei der EMA (European Medicines Agency) eingereicht wurde (18). Der Anteil der Niedrig-Risiko-Patienten mit unilateraler Diagnose lag in dieser Studie bei 40 %.

Aus den oben beschriebenen Angaben ergeben sich die in Tabelle 3 wiedergegebenen vier Kalkulationsansätze.

**Tabelle 3: Szenarien 1-4 zur Ermittlung der GKV Patienten in der Zielpopulation**

58.915 Neuerkrankungen Prostatakarzinom in 2017			
Szenario 1	Szenario 2	Szenario 3	Szenario 4
75 % lokal begrenzt	73,5 % lokal begrenzt	13,1 % der Patienten = Niedrig-Risiko- Patienten	40,4 % der Patienten = Niedrig-Risiko- Patienten
38,9 % der Patienten mit lokal begrenzten Prostatakarzinom = Niedrig-Risiko-Patienten			
40 % der Patienten unter Niedrigisiko mit unilateralem Karzinom (Studie PCM301)			
86,6 % der Patienten als GKV-Versicherte			
5954	5835	2673	8245

Somit ist festzuhalten, dass die Patientenpopulation für den Beratungsgegenstand, der für das Prostatakarzinom im Frühstadium indiziert ist, mit ca 2.673 bis 8.245 Patienten deutlich kleiner ist als die Gesamtpopulation der an Prostatakrebs Erkrankten.

1.3 Benennung und Kurzbeschreibung der derzeit zur Therapie bzw. Diagnostik zur Verfügung stehenden Optionen wie die Patientinnen und Patienten bislang im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung versorgt werden

*Bitte beachten Sie, dass eine ausführliche Darstellung der etablierten therapeutischen oder diagnostischen Verfahren im Hinblick auf die konkret angefragte Methode unter Nummer 4.1a) erfolgt.*

Als bisher zur Verfügung stehende Therapieoptionen für Patienten mit vergleichbarer Behandlungsindikation gelten entsprechend der aktuellen Interdisziplinäre Leitlinie der

**Abschnitt II      Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer  
Bewertung nach § 137h SGB V**

Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms die radikale Prostatektomie, die externe Strahlentherapie der Prostata oder die Brachytherapie der Prostata (7).

Die **radikale Prostatektomie (RPE)** wird als Behandlungsoption beim lokal fortgeschrittenen PCa (LL 0.4.0 2009) bzw. bei hohem Risiko (LL 0.5.0 2018) empfohlen.

Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen (7). Onkologisches Ziel ist die vollständige Entfernung der Prostata mit tumorfreien Resektionsrändern. Belastende Langzeitnebenwirkungen sind vor allem obstruktive Miktionsbeschwerden, Harninkontinenz und erektile Dysfunktion. Operationsmethoden bzw. -zugänge sind retropubisch, perineal, laparoskopisch (intra- oder extraperitoneal) und Roboter-assistiert (intra- oder extraperitoneal).

Getrennte Beobachtungsstudien zu den einzelnen Operationsverfahren zeigen vergleichbar gute onkologische Langzeitergebnisse. Die Entscheidung für eine bestimmte Operationstechnik hängt vor allem von der Erfahrung des jeweiligen Zentrums, von Kontraindikationen und von den Präferenzen des Patienten ab.

Ein Nachteil der radikalen Prostatektomie gegenüber anderen Methoden ist das höhere Risiko für allgemeine und spezifische Operationskomplikationen, Impotenz und Inkontinenz. Da sich das erhöhte Risiko für einen positiven Schnittrand nicht nur bei lokal fortgeschrittenem Tumor, sondern auch bei Patienten des hohen Risikos aufgrund Gleason-Score oder PSA-Wert zeigt, wurde die Empfehlung der Leitlinie von 2009 für eine radikale Prostatektomie („lokal fortgeschritten“) nun geändert („hohes Risiko“) (7).

Die **Bestrahlung** wird in kurativer Absicht durchgeführt. Sie ist eine Alternative zur radikalen Prostatektomie mit vergleichbaren onkologischen Ergebnissen. Die Bestrahlung kann als perkutane Strahlentherapie, als LDR-Brachytherapie oder in Kombination von perkutaner Strahlentherapie mit HDR-Brachytherapie durchgeführt werden (7);(8).

Die perkutane (externe) Strahlentherapie der Prostata wird auf der Basis dreidimensionaler Bestrahlungsplanung durchgeführt, bei der weniger Spätkomplikationen auftreten (7);(8). Diese Technik ermöglicht auch eine Dosiserhöhung, was die Ergebnisse verbessert, aber mit einem größeren Komplikationsrisiko verbunden ist. Die Ergebnisse einer perkutanen Strahlentherapie sind dosisabhängig. Aktuell wird eine Dosis von >72 Gy bzw. >74 Gy und < 80 Gy empfohlen (8).

Die externe Bestrahlung erfolgt in der Regel ambulant ohne Narkose. Das Zielvolumen wird über 4-7 Felder aus verschiedenen Richtungen bestrahlt, wobei die zu schützenden Organe individuell ausgeblendet und nicht von jedem Feld erfasst werden. Ort und Dosis der Bestrahlung werden ständig gemessen und gegebenenfalls korrigiert. Um den Tumor stärker zu schädigen und gesundes Gewebe mehr zu schonen, wird die Gesamtdosis zudem auf mehrere Einzeldosen aufgeteilt (fraktioniert). Üblich sind je 1,8-2,0Gy an fünf Tagen pro Woche, 70Gy also in 7-8 Wochen.

Hauptnebenwirkungen entstehen durch die Strahlenbelastung des Rektums (veränderter Stuhlgang, rektale Blutung) sowie von Blase und Urethra (Zystitis, Dysurie, Funktionsstörungen). Weitere Nebenwirkungen sind erektile Dysfunktion und ein erhöhtes Risiko für Zweitneoplasien (8).

Eine Weiterentwicklung ist die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (engl. IMRT, intensity modulated radiotherapy). Sie erlaubt eine höhere Einzeldosis, was sich zur Verkürzung der Behandlungsdauer (z.B. 70Gy in gut fünf Wochen durch 28 Dosen mit je 2,5Gy) oder zur Erhöhung der Gesamtdosis nutzen lässt. Die neueste IMRT-Technik heißt VMAT (engl. volumetric modulated ARC therapy) und bietet einen unterbrechungsfreien Richtungswechsel (8).

Eine weitere alternative Therapieoption für die mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen

**Abschnitt II      Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer  
Bewertung nach § 137h SGB V**

verbundene Radikaloperation ist die **Brachytherapie**. Unter dieser Therapie versteht man eine Strahlentherapie von innen. Bei der Brachytherapie wird zwischen zwei Behandlungsmöglichkeiten unterschieden: Sie erfolgt entweder als HDR (High-Dose-Rate)-Brachytherapie oder als Seedimplantation, auch als LDR (Low-Dose-Rate)-Brachytherapie bezeichnet.

Bei der LDR (Low-Dose-Rate)-Therapie werden Strahlenquellen, sogenannte Seeds, in die Prostata eingepflanzt (dauerhafte Implantation). Diese Stäbchen sind so präpariert, dass sie gleichmäßig eine Strahlung an das umliegende Gewebe abgeben. Die Behandlung schädigt das Tumorgewebe, sodass die Tumorzellen zerstört werden.

Bei der HDR-Therapie wird die Strahlenquelle nach der Behandlung wieder entfernt (temporäre Implantation). Beide Behandlungen schädigen das Tumorgewebe, sodass die Tumorzellen zerstört werden. Die Seedimplantation eignet sich vor allem zur Bekämpfung früh entdeckter, weniger aggressiver Tumore, die temporäre Implantation kann hingegen auch bei aggressiveren Tumoren eingesetzt werden (8).

Der Eingriff findet unter Narkose statt. Durch Hohlnadeln wird die Strahlungsquelle in die Prostata eingebracht. Über Ultraschall wird die Prostata vermessen und die individuell optimale Seed-Verteilung bzw. die Verteilung der Strahlenintensität bei der temporären Implantation, ermittelt. Anhand dieses Bestrahlungsplanes werden die Nadeln in das Organ eingebracht und, je nach Behandlungsmethode, die radioaktiven Seeds an exakter Stelle abgelegt oder die radioaktiven Strahlen zu den berechneten Stellen in die Prostata geleitet.

Hauptnebenwirkungen der Brachytherapie sind Funktionsstörungen des Harntraktes und erektile Dysfunktion. Die Strahlenbelastung des Rektums ist geringer als bei perkutaner Bestrahlung, die Belastung der Harnröhre höher. Besonderheit der LDR Brachytherapie ist ein transienter Anstieg des PSA Wertes, der sogenannte PSA Bounce. Er tritt bei bis zu 40 % der Patienten auf und hat keine klinische Relevanz (8).

<b>2      Angaben zur angefragten Methode</b>
2.1    Bezeichnung der Methode
<p>Fokale photodynamische Therapie mit <b>TOOKAD®</b> (Papeliporfin) zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms.</p> <p><b>TOOKAD®</b> ist indiziert für erwachsene Patienten mit zuvor unbehandeltem, einseitigem Adenokarzinom der Prostata im Stadium T1c oder T2a.</p> <p><i>Beschreiben Sie hier möglichst konkret die Methode, auf die sich die Beratung gemäß § 137h Absatz 6 SGB V bezieht. Erläutern Sie dazu den theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz der angefragten Methode. Bitte beachten Sie: eine Methode im Sinne des § 137h SGB V wird durch zwei Komponenten definiert:</i></p> <p style="margin-left: 40px;">a) <i>das Wirkprinzip und</i> b) <i>das Anwendungsgebiet</i></p>
2.2    Beschreibung des Wirkprinzips
<p><i>Beschreiben Sie hierbei insbesondere die einzelnen Prozessschritte, die im Rahmen der Methode bei der Patientin oder dem Patienten angewendet werden und beschreiben Sie, nach welcher Rationale das durch die Anwendung angestrebte diagnostische oder therapeutische Ziel erreicht werden soll. Mit welcher OPS wird die Methode verschlüsselt?</i></p> <p>Das Medikament <b>TOOKAD®</b> wird im Rahmen der fokalen, vaskulären Photodynamischen Therapie (VTP) verabreicht. Die aktive Substanz von <b>TOOKAD®</b> ist Padeliporfin (ATC-Code L01XD07), ein Photosensitizer der zweiten Generation. Auf europäischer Ebene erfolgte die Bewertung des Verfahrens aufgrund des medikamentösen Wirkmechanismus. Der minimal-invasiven, vaskulär-zielgerichteten Photodynamischen Therapie (VTP) mit <b>TOOKAD®</b> zur Behandlung des Prostatakarzinoms wurde durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) am 10. November 2017 die Zulassung erteilt (19).</p>

**Abschnitt II      Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer  
Bewertung nach § 137h SGB V**

Das minimal-invasive Behandlungsverfahren basiert auf den Grundprinzipien der photodynamischen Therapie. **TOOKAD®** bewirkt bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakrebs eine Nekrose von tumorösem Prostatagewebe. Hierbei wird mittels transperinealer Laserapplikation mit einem Diodenlaser niedriger Leistung die zuvor intravenös applizierte Substanz **TOOKAD®** mit einer Wellenlänge im nicht thermischen Bereich (753 nm) gezielt aktiviert. Durch die Lichtabsorption entstehen reaktive Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen innerhalb der Blutgefäße die das Tumorgewebe umgeben. Die Verbindungen sorgen unmittelbar für einen Gefäßverschluss in der Zielregion. Dies geht einher mit einer im MRT nachweisbaren raschen Nekrose und Apoptose des behandelten Areals. Die Wirkung beruht ausschließlich auf dem Gefäßverschluss, eine thermische Destruktion von Tumorgewebe erfolgt nicht (18). Die empfohlene Dosis von **TOOKAD®** ist 3,66 mg/kg Körpergewicht.

Die Behandlung mit **TOOKAD®** wird unter allgemeiner Anästhesie ausschließlich stationär vorgenommen und dauert etwa 90-120 Minuten (19-22). Der Eingriff erfolgt in Steinschnittlage, für die exakte perineale Faserplatzierung wird ein Brachytherapie-Template verwendet. Entsprechend dem Behandlungsplan werden transparente Katheter unter TRUS-Kontrolle durch die vorgegebenen Koordinaten im Seitenlappen positioniert. Der Geradeauslauf im Gewebe wird durch einen Metalltrokar gewährleistet, der nach der Positionierung entfernt wird. Nach Platzierung aller Katheter werden die Laserfasern in die Katheter eingeführt und an den Diodenlaser angeschlossen. Nach i.v. Applikation von **TOOKAD®** erfolgt die Beleuchtung des Zielareals durch Aktivierung der Laserfasern und anschließend die Entfernung der Lichtleiter und Katheter.

Im Anschluss an den Eingriff verbleibt der Patient 6-12 Stunden zur Beobachtung im abgedunkelten Ruheraum und darf für 48 Stunden nach dem Eingriff nicht dem direkten Sonnenlicht ausgesetzt sein, um Lichtschäden (z.B. Sonnenbrand, Augenschäden) zu vermeiden. Als mögliche sonstige Nebenwirkungen treten vor allem Schwellungen und Schmerzen sowie gestörtes Harnverhalten auf. Diese Nebenwirkungen werden nach dem Eingriff im Krankenhaus behandelt und klingen rasch ab (18, 20). Die rasche Ausscheidung der Substanz hat eine sehr geringe Konzentration von **TOOKAD®** im Gewebe zur Folge. Das Verfahren mit **TOOKAD®** wird einmalig angewandt und bedarf keiner weiteren Interaktion des Patienten.

Der folgende Abschnitt aus der Fachinformation (18, 20) verdeutlicht klar, dass der intendierte Effekt der VTP mit **TOOKAD®** (Padeliporfin), das Absterben der Krebszellen auf den Wirkungen des Arzneimittels und nicht auf dem zur Aktivierung genutzten Medizinprodukten beruht:

*„**TOOKAD** ist ein Arzneimittel, das Padeliporfin (als Dikaliumsalz) enthält. Es wird zur Behandlung von erwachsenen Männern mit lokalisiertem Niedrigrisiko-Prostatakrebs in nur einem Prostatalappen angewendet. Dazu wird ein Verfahren eingesetzt, das als „vaskuläre photodynamische Therapie“ (VTP) bezeichnet wird. Die Behandlung wird unter Vollnarkose (Arzneimittel, die Sie in einen Schlafzustand versetzen, um Schmerzen und Beschwerden zu verhindern) durchgeführt.*

*Mithilfe von Hohladeln werden die Fasern an der richtigen Stelle in der Prostata positioniert. Nach Verabreichung von **TOOKAD** muss das Arzneimittel mittels Laserlicht aktiviert werden, das entlang einer Faser abgegeben wird, die das Licht auf den Krebs richtet. **Das aktivierte Arzneimittel führt dann zum Absterben der Krebszellen.**“ (Hervorhebung nicht im Original)*

Die VTP mit **TOOKAD®** (Padeliporfin) ist in den vorhandenen OPS-Kodes von 2018 nicht enthalten. Es existieren allerdings diverse OPS-Kodes für die photodynamische Therapie, wie 5-155.6 (Dekonstruktion von erkranktem Gewebe an Retina und Choroidea), 5-250.3.34 (Operationen an der Zunge), 5-272.6.64, 5-273.9.94, 5-289.0.04 (Andere Operationen an Mund und Gesicht), 5-292.3.34 (Operationen an der Pharynx), 5-300.3.34 (Exzision und Resektion am Larynx), 5-320.3 (Exzision und Resektion an Lunge und

**Abschnitt II      Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer  
Bewertung nach § 137h SGB V**

Bronchus), 5-422 (Operationen am Ösophagus), 5-433 (Inzision, Exzision und Resektion am Magen), 5-45 (Inzision, Exzision und Resektion und Anastomose an Dünn- und Dickdarm), 5-482.7 (Operation am Rektum), 5-513.4.41 (Dekonstruktion im Bereich der Gallengänge) und 5-681.6.64 (Inzision, Exzision und Exstirpation des Uterus). Diese OPS-Kodes sind für das Prostatakarzinom jedoch nicht einschlägig. Allerdings belegen diese OPS-Kodes, dass es sich bei der photodynamischen Therapie nicht um ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept handelt.

**2.3      Beschreibung des Anwendungsgebiets**

*Beschreiben Sie die Patientengruppe, bei der das unter Nummer 2.1 beschriebene Wirkprinzip angewendet werden soll. Benennen Sie die Krankheit sowie gegebenenfalls Krankheitsstadium, Alter, Geschlecht oder Kontraindikationen.*

TOOKAD® wird angewendet als Monotherapie bei erwachsenen männlichen Patienten mit zuvor unbehandeltem, einseitigem Niedrigrisiko-Adenokarzinom der Prostata mit einer Lebenserwartung von  $\geq 10$  Jahren sowie:

- klinischem Stadium T1c oder T2a,
- Gleason-Score  $\leq 6$ , ermittelt durch hochauflösende Biopsiestrategien,
- Prostata-spezifischem Antigen (PSA)  $\leq 10$  ng/ml,
- 3 positiven histologischen Kernproben (cancer cores) mit einer maximalen Länge des Krebsbefalls von 5 mm in jeder beliebigen histologischen Kernprobe (cancer core) oder 1 bis 2 positiven histologischen Kernproben (cancer cores) mit  $\geq 50$  % Krebsbeteiligung in jeder beliebigen histologischen Kernprobe (cancer core) oder einer PSA-Dichte von  $\geq 0,15$  ng/ml/cm<sup>3</sup> (20, 21).

**Besondere Patientengruppen:**

TOOKAD® ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht anzuwenden. TOOKAD® darf bei Patienten, bei denen Cholestase diagnostiziert wurde, nicht angewendet werden. Weiterhin nicht bei Patienten:

- die allergisch gegen Padeliporfin oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- die sich einem Verfahren zur Behandlung einer gutartigen Prostatavergrößerung, einschließlich einer transurethralen Prostataresektion (TURP), unterzogen haben.
- die derzeit eine Behandlung gegen Prostatakrebs erhalten oder in der Vergangenheit erhalten haben.
- bei denen aktuell eine Verschlimmerung einer rektalen entzündlichen Darmerkrankung vorliegt.
- bei denen keine Vollnarkose oder invasiven Eingriffe durchgeführt werden können.

Es besteht keine relevante Indikation für die Anwendung von TOOKAD® bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung von lokalisiertem Niedrigrisiko-Prostatakrebs (20).

**3      Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse**

*Machen Sie hier Angaben zum Medizinprodukt, das bei der gegenständlichen Methode zur Anwendung kommen soll. Bei mehreren Medizinprodukten können Sie dieses Feld Nummer 3 vervielfältigen.*

**3.1      Name des Medizinprodukts**

Nach unserer Einschätzung handelt es nicht um ein Medizinprodukt, sondern um ein Arzneimittel, das durch ein Medizinprodukt aktiviert wird. Das Arzneimittel TOOKAD® (183 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. 366 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung) wurde von der Europäischen Kommission am 10.11.2017 gemäß der

**Abschnitt II      Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer  
Bewertung nach § 137h SGB V**

Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zugelassen und hat die Zulassungsnummer: EU/1/17/1228/002:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004182/human\\_med\\_002190.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004182/human_med_002190.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

Für die Aktivierung von TOOKAD® werden Diodenlaser genutzt und verfügen jeweils über eine CE-Kennzeichnung (z.B. Multidiode 753: CE 0459). Die Zweckbestimmung laut Gebrauchsanweisung lautet: Lasersystem für die vaskuläre photodynamische Therapie (VTP) zur Aktivierung des VTP-Medikaments bei 753 nm.

Weiterhin werden folgende (oder vergleichbare) Medizinprodukte mit CE-Kennzeichnung für die Aktivierung von TOOKAD® genutzt: Katheter (TOO-Cath S TOO-250, TOO-Cath TOO-260: CE 0843), Diffusoren (TOO-Diffuser TOO-0XX, TOO-Probe TOO-100: CE 0843) und TOOGUIDE TRUS (Software als Klasse 1 Produkt).

**3.2      Name des Herstellers**

Pharmazeutischer Unternehmer TOOKAD® (Padeliporfin): Steba Biotech S.A., 7 place du theatre, L-2613 Luxembourg, Luxembourg.

Es existieren verschiedene Hersteller der verwendeten Medizinprodukte: Diodenlaser werden z.B. von den folgenden Herstellerfirmen mit CE-Zeichen hergestellt: INTERmedic, Vlight Medical, CeramOptec. Zylinderdiffusoren mit CE-Zeichen z.B. von biolitec, CeramOptec, Diomed, Laser Light & Life, LifePhotonic, LightGuideOptics, und Medlight.

**3.3      Beschreibung des Medizinprodukts und seine Einbindung in die gegenständliche Methode**

*Erläutern Sie hierbei insbesondere den Stellenwert des Medizinprodukts im Rahmen des unter Nummer 2.2 beschriebenen Wirkprinzips unter Berücksichtigung der Frage, ob die technische Anwendung der angefragten Methode maßgeblich auf dem Medizinprodukt beruht.*

Die technische Anwendung der VTP mit TOOKAD® (Padeliporfin) beruht nicht auf den oben genannten Medizinprodukten. Die Wirkungen der VTP mit TOOKAD® (Padeliporfin) beruht auf der Anwendung des Arzneimittels TOOKAD® (183 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. 366 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung).

Die gegenständliche Behandlungsmethode basiert auf den Grundprinzipien der vaskulären Photodynamischen Therapie (VTP). Bei der VTP-Methode mit TOOKAD® wird mittels transperinealer Applikation die zuvor intravenös applizierte Substanz TOOKAD® mit einem Diodenlaser geeigneter Wellenlänge (753 nm) im nicht thermischen Leistungsbereich (Laserleistung 0,15 W/cm) gezielt aktiviert. Durch die Lichtabsorption wird der Photosensibilisator TOOKAD® photochemisch angeregt und es werden reaktive Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen innerhalb der Blutgefäße freigesetzt, die das Tumorgewebe umgeben. Diese Verbindungen sorgen unmittelbar für einen Gefäßverschluss in der Zielregion. Bei der gegenständlichen Behandlungsmethode der vaskulären Therapie (VTP) zur Aktivierung des VTP-Medikamentes TOOKAD® kommen verschiedenste, seit langem etablierte Lasersysteme zum Einsatz, z.B. MULTIDIODE 753, CE 0459 der Firma INTERmedic.

**Abschnitt II      Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer  
Bewertung nach § 137h SGB V**

3.4    Angaben zum Kriterium „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“

a)    Einordnung des Medizinprodukts

- aktives implantierbares Medizinprodukt gemäß Richtlinie 90/385/EWG
- Medizinprodukt der Klasse III gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG
- Medizinprodukt der Klasse IIb gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG

b)    für Medizinprodukte der Klasse III

*Geben Sie an, ob mit dem Einsatz des Medizinprodukts in Funktionen von Organen oder Organsystemen eingegriffen wird. Falls ja, beschreiben Sie, in welche Funktionen eingegriffen wird und zu welchem Ausmaß die Funktionen beeinflusst werden (bspw. Angabe von Dauer, Intensität oder Frequenz der Beeinflussung).*

*Diese Angaben sind für den G-BA relevant um zu prüfen, ob die Anwendung des Medizinprodukts einen besonders invasiven Charakter gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 3 Verfo aufweist. Ein besonders invasiver Charakter liegt demnach vor, wenn mit dem Einsatz des Medizinproduktes ein erheblicher Eingriff in wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einhergeht. Erheblich ist ein Eingriff, der die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems langfristig verändert oder ersetzt oder den Einsatz des Medizinprodukts in direktem Kontakt mit dem Herzen, dem zentralen Kreislaufsystem oder dem zentralen Nervensystem zur Folge hat. Für die Bestimmung, ob der Eingriff die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems verändert oder ersetzt, sind nach 2. Kapitel § 30 Absatz 3a Satz 2 Verfo auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten.*

Nicht zutreffend. Es wird kein Medizinprodukt verwendet, das der Klasse III zuzuordnen ist.

c)    für Medizinprodukte der Klasse IIb

*Erläutern Sie, ob das Medizinprodukt mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt in Funktionen von Organen oder Organsystemen eingreift. Falls ja, beschreiben Sie, in welche Funktionen eingegriffen wird und zu welchem Ausmaß die Funktionen beeinflusst werden (bspw. Angabe von Dauer, Intensität oder Frequenz der Beeinflussung).*

*Diese Angaben sind für den G-BA relevant um zu prüfen, ob die Anwendung des Medizinprodukts einen besonders invasiven Charakter gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 4 Verfo aufweist. Ein besonders invasiver Charakter liegt demnach vor, wenn das Medizinprodukt mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirkt. Für die Bestimmung, ob der Eingriff die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems verändert oder ersetzt, sind nach 2. Kapitel § 30 Absatz 4a Satz 2 Verfo auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten.*

Für die Photodynamische Therapie können Diodenlaser verschiedener Hersteller verwendet werden. Nach Regel 9 der Richtlinie 93/42/EWG werden Lasergeräte, die eine potenzielle Gefährdung darstellen in die Risikoklasse IIb eingestuft. Die CE-gekennzeichneten Geräte sind für unterschiedliche Anwendungen seit 20 Jahren auf dem Markt verfügbar, z.B. Diodenlaser von Biolitec, CeramOptec, Coherent, Diomed, Dornier, INTERmedic, modulight, Omicron und Zeiss. Steba empfiehlt die Verwendung von MULTIDIODE 753, CE 0459 der

**Abschnitt II      Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer  
Bewertung nach § 137h SGB V**

Firma INTERmedic. Eine thermische Destruktion von Tumorgewebe durch den Laser erfolgt nicht. Die Wellenlänge des Behandlungslichts von 753 nm liegt im nahen IR Spektralbereich. Die von den Lichtwellenleitern ausgesendete Lichtleistung mit 0,15 W pro cm Diffusorlänge führt zu keiner Erwärmung oder Gewebsschädigung. Bei der Photodynamischen Therapie mit **TOOKAD®** wurden die Beleuchtungsparameter auch in den Zulassungsstudien bewusst so gewählt, dass die photochemische Wirkung nicht von Hyperthermieeffekten überlagert wird. Bei Kontakt der Diffusorfasern mit der Haut treten keine thermischen Schäden auf. Es werden keine radioaktiven Stoffe ausgesendet oder Energie eingesetzt, die gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen einwirken. Die Anwendung des Medizinproduktes hat keinen besonders invasiven Charakter. Keines der eingesetzten Medizinprodukte verbleibt im Körper.

Es handelt sich nach unserer Einschätzung bei dem Beratungsgegenstand nicht um ein Medizinprodukt, sondern um ein Arzneimittel, das durch ein Medizinprodukt aktiviert wird. **Das Arzneimittel **TOOKAD®** (Padeliporfin) und nicht die zur Aktivierung des Arzneimittels verwendeten Medizinprodukte ist maßgeblich für die Wirkweise verantwortlich.** Dies ergibt sich eindeutig aus der **Gebrauchsinformation, die folgendes hervorhebt: „Das aktivierte Arzneimittel führt dann zum Absterben der Krebszellen.“** Dies ergibt sich aber bereits auch aus der Tatsache, dass die Europäische Kommission auf die Empfehlung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hin eine Zulassung erteilt hat. Dies wäre aus rechtlichen Gründen nicht möglich, wenn der Wirkmechanismus der VTP mit **TOOKAD®** (Padeliporfin) maßgeblich auf den Wirkungen eines Medizinprodukts beruht. So sieht **§ 2 Abs. 5 Nr. 1 Medizinproduktegesetz (MPG)** Folgendes vor: *„... die Entscheidung darüber, ob ein Produkt ein Arzneimittel oder ein Medizinprodukt ist, erfolgt insbesondere unter Berücksichtigung der hauptsächlichen Wirkungsweise des Produkts, ...“.*

**Wenn nun aber die Europäische Kommission auf Empfehlung der EMA der VTP mit **TOOKAD®** (Padeliporfin) einen Arzneimittelcharakter zuspricht, folgt daraus zwingend, dass die hauptsächliche Wirkungsweise des Produkts aus dem Arzneimittel **TOOKAD®** (Padeliporfin) resultiert.** Hierfür spricht auch, dass sich durch die reine Aktivierung mittels der verwandten Medizinprodukte (d.h. ohne die Verwendung des Arzneimittelwirkstoffs) keine therapeutische Wirkung einstellt.

**Abschnitt II      Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer  
Bewertung nach § 137h SGB V**

**4      Angaben für die Prüfung der Neuheit des theoretisch-wissenschaftlichen  
Konzepts der angefragten Methode**

*Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 1 VerFO weist eine angefragte Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept auf, wenn sich ihr Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet von anderen, in der stationären Versorgung bereits systematisch eingeführten Herangehensweisen (im Folgenden: bereits eingeführte Methoden) wesentlich unterscheidet. Die Neuheit des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der angefragten Methode kann daher sowohl auf einem Unterschied im Wirkprinzip als auch auf einem Unterschied im Anwendungsgebiet beruhen. Vereinfacht betrachtet bedeutet dabei ein „Unterschied im Wirkprinzip“, dass im Rahmen der angefragten Methode bei der gleichen Patientengruppe nunmehr ein gegenüber dem bei den bereits eingeführten Methoden eingesetzten medizinischen Verfahren neues oder wesentlich weiterentwickeltes Verfahren (unter Einsatz des unter Nummer 3 benannten Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse) angewendet werden soll. Ein „Unterschied im Anwendungsgebiet“ bedeutet, dass mit dem medizinischen Verfahren einer bereits eingeführten Methode (unter Einsatz des unter Nummer 3 benannten Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse) nunmehr eine neue, bisher anderweitig behandelte Patientengruppe behandelt werden soll. Nähere Erläuterungen insbesondere zu den Begrifflichkeiten „bereits eingeführte systematische Herangehensweisen“, „Wirkprinzip“ und „Anwendungsgebiet“ finden Sie im 2. Kapitel § 31 VerFO.*

*Aufgrund Ihrer nachfolgenden Angaben prüft der G-BA, ob die gegenständliche Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept aufweist. In diesem Zusammenhang prüft der G-BA beispielsweise auch die Übertragbarkeit der vorhandenen Erkenntnisse auf den Anwendungskontext der angefragten Methode.*

**4.1      Angabe zu den bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der  
angefragten Methode**

*a) Benennen und beschreiben Sie in einem ersten Schritt welche medizinischen Verfahren in der Versorgung der unter Nummer 2.3 genannten Patientengruppe bereits angewendet werden. Geben Sie an, welche Informationen für die Anwendung der Verfahren vorliegen: Gibt es Informationen aus Leitlinien oder systematischen Übersichtsarbeiten? Sind für diese medizinischen Verfahren spezifische OPS-Kodes vorhanden?*

Laut der maßgeblichen Leitlinie (7) werden die unter 1.3 genannten Therapien beim Prostatakarzinom eingesetzt. Im Anwendungsgebiet der angefragten Methode (Therapie von Krankheiten und Störungen der männlichen Geschlechtsorgane) werden die bereits eingeführten Verfahren durch mehrere Fallpauschalen (DRG) abgebildet, die durch verschiedenste Operations- und Prozedurenschlüssel charakterisiert sind. Es finden sich folgende OPS-Kodierungen (DIMDI) in den Fallpauschalen:

**Brachytherapie**

M07Z      Brachytherapie bei Krankheiten und Störungen der männlichen Geschlechtsorgane, Implantation von > 10 Seeds (23)

OPS:

- 8-525      Sonstige Brachytherapie mit umschlossenen Radionukliden  
                    Interstitielle Brachytherapie mit Implantation von permanenten Strahlern
- 8-525.20    Bis zu 10 Quellen
- 8-525.21    Mehr als 10 Quellen
- 8-529.6     Bestrahlungsplanung für perkutane Bestrahlung und Brachytherapie
- 3-05c.0     Endosonographie der männlichen Geschlechtsorgane, Transrektal

**Abschnitt II      Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer  
Bewertung nach § 137h SGB V**

**Strahlentherapie**

M10B Strahlentherapie bei Krankheiten und Störungen der männlichen Geschlechtsorgane, mehr als ein Belegungstag, Bestrahlungen an weniger als 8 Tagen oder interstitielle Brachytherapie (24)

OPS:

- 8-529.6 Bestrahlungsplanung für perkutane Bestrahlung und Brachytherapie
- 8-525.12 Interstitielle Brachytherapie mit Volumenimplantation von entfernbaren Strahlern in mehreren Ebenen, hohe Dosisleistung
- 3-05c.0 Endosonographie der männlichen Geschlechtsorgane, Transrektal
- 5-602.2 Transrektale und perkutane Destruktion von Prostatagewebe, durch Strahlenträger

**Eingriffe am Hoden**

M04B Eingriffe am Hoden außer bei Fournier-Gangrän, ohne äußerst schwere CC, ohne bestimmte Eingriffe an der Prostata, mit bestimmtem Eingriff am Hoden oder bei Orchitis mit Abszess oder bestimmter bösartiger Neubildung (25)

Radikale Prostatovesikulektomie

5-604.0 Retropubisch

5-604.01 Ohne regionale Lymphadenektomie

5-604.02 Mit regionaler Lymphadenektomie

5-604.1 Retropubisch, gefäß- und nervenerhaltend

5-604.11 Ohne regionale Lymphadenektomie

5-604.12 Mit regionaler Lymphadenektomie

5-604.2 Perineal

5-604.21 Ohne regionale Lymphadenektomie

5-604.22 Mit laparoskopischer regionaler Lymphadenektomie

5-604.3 Perineal, gefäß- und nervenerhaltend

5-604.31 Ohne regionale Lymphadenektomie

5-604.32 Mit laparoskopischer regionaler Lymphadenektomie

5-604.4 Laparoskopisch

5-604.41 Ohne regionale Lymphadenektomie

5-604.42 Mit regionaler Lymphadenektomie

5-604.5 Laparoskopisch, gefäß- und nervenerhaltend

5-604.51 Ohne regionale Lymphadenektomie

5-604.52 Mit regionaler Lymphadenektomie

Die VTP mit TOOKAD® (Padeliporfin) verfügt nicht über einen OPS-Kode und wird auch nicht in einer anderen Indikation / Patientenpopulation eingesetzt. Der Einsatz des Arzneimittels ist durch die Zulassung auf das Prostatakarzinom begrenzt.

*b) Stellen Sie in einem zweiten Schritt dar, ob und wie sich die angefragte Methode von den unter a) beschriebenen Verfahren in ihrem Wirkprinzip unterscheidet. Hierbei können mitunter der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der angefragten Methode, eine veränderte Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten oder andere Eigenschaften und Funktionsweisen des unter Nummer 3 beschriebenen Medizinprodukts relevant sein.*

Im Unterschied zu den oben genannten, bereits angewendeten Verfahren beruht die minimal-invasive TOOKAD® Methode nicht auf dem wiederholten Einsatz von radiologischen Strahlen (externe Strahlentherapie, Brachytherapie). Es werden keine aktiven Implantate temporär oder dauerhaft eingeführt (Brachytherapie) oder operative Maßnahmen wie bei der radikalen Prostatketomie vorgenommen. Weiterhin erfolgt keine

**Abschnitt II      Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer  
Bewertung nach § 137h SGB V**

thermische Destruktion von Tumorgewebe durch den Laser.

Somit unterscheidet sich die angefragte Methode von den etablierten Verfahren, ist aber in ihrem theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz nicht neu. Das minimal-invasive Behandlungsverfahren mit **TOOKAD®** basiert auf den Grundprinzipien der seit langem (> 20 Jahre) bekannten Photodynamischen Therapie (PDT). Dabei wird **TOOKAD®** als Photosensibilisator appliziert und mit einem Diodenlaser mit einer Wellenlänge im nicht thermischen Bereich (753 nm; Leistung kleiner 1 W) gezielt aktiviert.

Diodenlaser für die Photodynamische Therapie sind seit 20 Jahren von verschiedenen Herstellern (z.B. Biolitec, CeramOptec, Coherent, Diomed, Dornier, INTERmedic, modulight, Omicron und Zeiss) mit CE-Zeichen für unterschiedliche klinische Anwendungen verfügbar. Steba empfiehlt das Gerät **MULTIDIODE 753** von INTERmedic (CE 0459) mit Zweckbestimmung laut Gebrauchsanweisung: „Lasersystem für die vaskuläre photodynamische Therapie (VTP) zur Aktivierung des VTP-Medikaments bei 753 nm.“ Es können jedoch auch andere Geräte verwendet werden, so wurden z.B. während der Zulassungsstudie Lasergeräte von drei verschiedenen Herstellern eingesetzt, alle mit CE Zeichen (INTERmedic, Vlight Medical, CeramOptec). Es handelt sich nicht um neue Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse. Die verwendeten Katheter und in sie eingelegte Diffusorfasern sind keine aktiven Medizinprodukte. Sie werden nicht implantiert sondern unmittelbar nach dem Eingriff entfernt. Die Diffusorfasern sind nicht in direktem Kontakt mit dem Gewebe, sondern werden in einen transparenten Katheter eingelegt. Entsprechende Zylinderdiffusoren mit CE-Zeichen sind ebenfalls von verschiedenen Firmen seit vielen Jahren für unterschiedliche Tumoranwendungen verfügbar, z.B. von Biolitec, CeramOptec, Diomed, Laser Light & Life, LifePhotonic, LightGuideOptics, und Medlight.

Die Substanz Padeliporfin ist ein Photosensitizer analog zu anderen in Deutschland bereits zugelassenen Substanzen für andere therapeutische Indikationen (u.a. Photofrin, Verteporfin, Foscan) [OPS Kode:8-560 Lichttherapie; 8-560.4 Photodynamische Therapie (PDT)]. Im Vergleich zu anderen Photodynamischen Therapien wird bei der vaskulär zielgerichteten Photodynamischen Therapie mit **TOOKAD®** die i.v. applizierte Substanz mit einer Wellenlänge im nicht thermischen Bereich gezielt aktiviert. Durch die Lichtabsorption entstehen reaktive Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen innerhalb der Blutgefäße, die das Tumorgewebe umgeben, und sorgen unmittelbar für einen Gefäßverschluss in der Zielregion. Dies geht einher mit einer raschen Nekrose und Apoptose des behandelten Tumorgewebes, wobei gesundes Gewebe nicht geschädigt wird. Die Behandlungsmethode mit **TOOKAD®** stellt nach § 3 (6) Medizinprodukte-Methodenbewertungsverordnung (MeMBV) eine Schrittinnovation dar, eine schrittweise erfolgende Weiterentwicklung einer bereits eingeführten systematischen Herangehensweise, die nicht zu einer wesentlichen Veränderung des zugrundeliegenden theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts führt. Eine solche Methode erfüllt nicht die Voraussetzungen eines Verfahrens zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse (§ 3 Abs. 6 Medizinprodukte-methode-bewertungsverordnung – MeMBV).

Die Firma Steba vertreibt das Medikament **TOOKAD®**, bietet jedoch auch Komplettlösungen (einschließlich Lasergerät, Katheter, Diffusorfasern) an. Für die Behandlung mit **TOOKAD®** können jedoch, wie oben dargestellt, auch Diodenlaser und Verbrauchsmaterialien anderer Hersteller verwendet werden.

**Abschnitt II      Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer  
Bewertung nach § 137h SGB V**

4.2    Angabe zu Anwendungsgebieten, in denen das Wirkprinzip der angefragten Methode bereits angewendet wird

a) *Benennen und beschreiben Sie in einem ersten Schritt, ob und falls ja bei welchen Patientengruppen das unter Nummer 2.2 genannte medizinische Verfahren der angefragten Methode bereits angewendet wird. Stellen Sie zudem den theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz des medizinischen Verfahrens bei der hier genannten Patientengruppe (bisheriges Anwendungsgebiet) dar. Benennen Sie die wesentliche Datengrundlage für die Anwendung des medizinischen Verfahrens der angefragten Methode bei den hier benannten Patientengruppen. Berücksichtigen Sie dabei insbesondere Informationen aus Leitlinien oder systematischen Übersichtsarbeiten.*

Das Verfahren wird bisher in keinem anderen Anwendungsgebiet angewendet.

b) *Stellen Sie in einem zweiten Schritt dar, worin der Unterschied zwischen der unter 2.3 beschriebenen Patientengruppe und den unter a) beschriebenen Patientengruppen (beispielsweise im Hinblick auf Krankheit, Krankheitsstadium, Alter, Geschlecht, erwartete oder bezweckte Auswirkung des angewendeten medizinischen Verfahrens) besteht. Falls Sie unter a) keine Patientengruppe benannt haben, kann ein Eintrag hier entfallen.*

Nicht einschlägig.

## B-7 Eingegangene Stellungnahmen

Bis zum Ende der Frist zur Abgabe von schriftlichen Stellungnahmen am 24. August 2018 sind sechs Stellungnahmen eingegangen (Kapitel B-9). Fünf Stellungnehmer haben eine mündliche Stellungnahme im Unterausschuss Methodenbewertung am 13. September 2018 abgegeben (Kapitel B-11)

## B-8 Würdigung der Stellungnahmen

Der G-BA hat die eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen (Kapitel B-10) und die mündlichen Stellungnahmen (Kapitel B-12) ausgewertet. Als Ergebnis der Auswertung der Stellungnahmen haben sich keine neuen Aspekte ergeben, die die Notwendigkeit für Änderungen im Beschlussentwurf von DKG und PatV sowie im Beschlussentwurf vom GKV-SV erforderlich machen. Mit den Erkenntnissen aus dem Stellungnahmeverfahren schließt sich die KBV dem Beschlussentwurf von DKG und PatV an. Es wurden Änderungen an den Tragenden Gründen von DKG und PatV vorgenommen.

## B-9 Eingegangene schriftliche Stellungnahmen

In der nachfolgenden Tabelle sind die Organisationen aufgeführt, die eine Stellungnahme abgegeben haben.

Stellungnehmer	Datum
Fa. Laser Light & Life Sarl, Luxemburg – Geneva Branch vertreten durch Fabrice Harari, Steba Biotech S.A. (Bevollmächtigter)	23.08.2018
Fa. Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	24.08.2018
Klinikum der Universität München Professor Dr. med. Christian Stief Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik	23.08.2018
Universitätsklinikum Tübingen Professor Dr. med. Dr. h.c. Arnulf Stenzl Ärztlicher Direktor	23.08.2018
Universitätsklinikum "Carl Gustav Carus" der Technischen Universität Dresden Professor Dr. med. Dr. h.c. Manfred Wirth Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie	23.08.2018
Klinikum der Universität München Campus Großhadern Laser-Forschungslabor / LIFE-Zentrum PD Dr. Ronald Sroka	24.08.2018

## B-9.1 Fa. Laser Light &amp; Life Sarl, Luxemburg



## Stellungnahme zum Beschlussentwurf über die Einschlägigkeit des Verfahrens gemäß 2. Kapitel § 33 Absatz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

<b>Methode</b>	<b>Fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms</b>
----------------	--

<b>Stellungnehmer</b>	Laser Light & Life Sarl, Luxemburg – Geneva Branch (vertreten durch Fabrice Harari, Steba Biotech S.A. (Bevollmächtigter))	
<b>Datum</b>	23.08.2018	
<b>Teilnahme an mdl. Anhörung erwünscht<sup>1</sup> (Bitte ankreuzen)</b>	<input checked="" type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

<sup>1</sup> Jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, ist in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben. Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.



Kriterium	Anmerkung/gf. Änderungsvorschlag	Begründung
Maßgeblichkeit des Medizinprodukts und neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept	<p>Der Position des GKV-SV wird nicht zugestimmt, da das Arzneimittel TOOKAD für den Therapieerfolg maßgeblich ist und die PDT kein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept darstellt.</p> <p>Der Position der DKG und der Patientenvertretung wird zugestimmt.</p>	<p><b>1) Arzneimittelwirkstoff Padeliporfin maßgeblich für den Therapieerfolg (Zerstörung der Krebszellen)</b></p> <p>Für die Anwendung des Verfahrens nach § 137h SGB V muss das Medizinprodukt maßgeblich für den Therapieerfolg sein; dies ist bei der photodynamischen Therapie (PDT) mit TOOKAD nicht der Fall, da hier allein der aktivierte Arzneimittelwirkstoff zum therapeutischen Effekt (Zerstörung der Krebszellen) führt. Bei der Frage, ob ein Medizinprodukt für die Therapie maßgeblich ist, kommt es nach dem G-BA wesentlich auf das Wirkprinzip an. So hat der G-BA in einer Entscheidung vom 20.07.2017 (Liposuktion bei Lipödem; <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4489/2017-07-20_MVV-RL_Liposuktion_TrG.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4489/2017-07-20_MVV-RL_Liposuktion_TrG.pdf</a>; S6) Folgendes festgestellt: „Maßgeblichkeit liegt nur dann vor, wenn der Einsatz von Medizinprodukten zu den Kennmerkmalen der Methode gehört. Eine Methode wiederum ist gekennzeichnet durch ein theoretisch-wissenschaftliche Konzept, welches eine klare Abgrenzung zu anderen Methoden sicherstellen muss. Diese Anforderung bezieht sich in erster Linie auf das Wirkprinzip.“</p> <p>(Hervorhebung durch den Verfasser)</p> <p>Eine Maßgeblichkeit des Diodenlasers, der transparenten lichtdurchlässigen Katheter und der Diffusoren (Laserfasern) für die gegenständliche Methode ist zu verneinen, da diese Produkte nicht die therapeutische Wirkung herbeiführen. Die Wirkung der Methode beruht ausschließlich auf dem Gefäßverschluss, der durch die von Padeliporfin freigesetzten reaktiven Sauerstoffverbindungen hervorgerufen wird.</p> <p>Die in der Prostata applizierte Lichtleistung ist so gering, dass es zu keiner nennenswerten Temperaturerhöhung im Prostatagewebe kommt. Es erfolgt keine thermische Destruktion von Tumorgewebe, wodurch sich die Therapie erheblich vom hochintensiven fokussierten Ultraschall (HIFU) oder der Kryotherapie unterscheidet, bei denen der therapeutische Effekt gerade durch die Erwärmung bzw. Kälte herbeigeführt wird. Dies betont auch der GKV-Spitzenverband in seinem Entscheidungsentwurf: „Die ausgesendete Lichtenergie bewirkt keine direkte Erwärmung und Zerstörung von Gewebe. Auch sind die an den Diodenlaser</p>

2

Kriterium	Anmerkung/gf. Änderungsvorschlag	Begründung
		<p><i>angeschlossenen Laserfasern nicht im direkten Kontakt mit dem noch unmodifizierten Gewebe ...“.</i></p> <p>Auch aus der Zweckbestimmung des Diodenlasers wird deutlich, dass dieser alleine der Aktivierung des Arzneimittels dient und daneben keine eigenen Wirkungen auf wesentliche Organe hat: „Lasersystem für die vaskuläre photodynamische Therapie (VTP) zur Aktivierung des VTP-Medikaments bei 753 nm“. Dass der Diodenlaser nicht maßgeblich für den Therapieerfolg ist, ergibt sich bereits daraus, dass die Zweckbestimmung keinerlei medizinische Indikation beinhaltet.</p> <p>Auch die Tatsache, dass die Europäische Kommission eine Arzneimittelzulassung für TOOKAD erteilt hat, zeigt, dass dem Arzneimittel die maßgebliche Funktion im Rahmen der vorliegenden Methode zukommt.</p> <p>Die Vorgängerinstitution des G-BA, der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat bereits im Jahr 2001 zur PDT mit Verteporfin Folgendes festgestellt:</p> <p>„Der durch Licht angeregte Photosensibilisator interagiert mit dem molekularem Sauerstoff (O<sub>2</sub>) wobei zytotoxischer 3O<sub>2</sub>, freie Radikale und Singulett-Sauerstoff (1O<sub>2</sub>) entstehen.“</p> <p>„Erst die Anwesenheit eines mit Licht einer geeigneten Wellenlänge angeregten Photosensibilizers führt zur biologischen Wirkung. Im Gegensatz zu koagulierenden Lasern erfolgt durch die im Rahmen der PDT verwendeten niedrigerenergetischen Diodenlaser keine thermische Zerstörung der Netzhaut ...“</p> <p>(„Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolären klassischen choriodalen Neovaskularisationen. Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V“ (<a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-249/HTA-Photodynamische_Therapie_.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-249/HTA-Photodynamische_Therapie_.pdf</a>; S. 20) – Hervorhebung durch den Verfasser)</p> <p>Die Interaktion der PDT (Diodenlaser) mit dem Photosensibilisator (TOOKAD) unterscheidet sich vom Wirkprinzip her nicht von der PDT mit Verteporfin, in beiden Fällen resultiert der Gefäßverschluss aus dem Energieübertrag vom Photosensibilisator auf reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies. Dadurch wird das Absterben der Zellen herbeigeführt. Die Wirkungsweise der PDT mit TOOKAD wird in der folgenden Publikation</p>

3

Eingabe Laser Light & Life Sarl, Luxemburg Stand: 23. August 2018

Kriterium	Anmerkung/gf. Änderungsvorschlag	Begründung
		<p>Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p>Scherz A, Salomon Y, Lindner U, Coleman J. Chapter 25 Vascular-Targeted Photodynamic Therapy in Prostate Cancer: From Bench to Clinic. In: Kostron H, Hasan T, editors. Photodynamic Medicine: From Bench to Clinic: The Royal Society of Chemistry; 2016. p. 461-80 und <u>in der graphischen Abbildung 1 im Anhang im Detail beschrieben:</u></p> <p>Es ist vorliegend eindeutig das Licht bzw. der Laser, der <b>TOOKAD</b> aktiviert und nicht andersherum <b>TOOKAD</b>, das den Effekt des Lasers aktiviert oder verstärkt. Dabei geht der Entwurf des GKV-SV insofern von falschen Tatsachen aus, als behauptet wird die Aktivierung des Photosensibilisators <b>TOOKAD</b> beruhe auf einem photochemischen Effekt (Seite 3). Die Aktivierung von <b>TOOKAD</b> erfolgt vielmehr über einen photophysikalischen Effekt (Absorption) in den Kapillargefäßen der Prostata. Es ist kein chemischer Prozess in der Aktivierung involviert.</p> <p>Theoretisch denkbar wäre auch eine Aktivierung des Arzneimittelwirkstoffs Padeliporfin mit Weisslicht, d.h. ohne Laserlicht, wie die folgende Publikation zeigt: Philipp-Dormston WG, Karrer S, Petering H, Ulrich C, Dirschka T, Berking C, et al. Daylight PDT with MAL - current data and practical recommendations of an expert panel. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology; JDDG. 2015 Dec;13(12):1240-9.</p> <p>Wenn nun aber auch eine andere Lichtquelle zur Aktivierung des Arzneimittels führen kann, kann das Laserlicht nicht maßgeblich im Sinne des § 137h SGB V sein.</p> <p>Abschließend ist auch darauf hinzuweisen, dass der Bundesgerichtshof (BGH) unter dem Verweis auf die Einschätzung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die Hauptwirkungen der Photodynamischen Therapie in der Onkologie dem Photosensibilisator und nicht dem Laserlicht zugeschrieben hat (Bundesgerichtshof. Urteil vom 24. Juni 2010 - Az.: I ZR 166/08). Der BGH betont insoweit auf Seite 9 (Rn. 12) des Urteils:</p> <p><i>„...weil das Berufungsgericht mit Recht nicht die bei der Anwendung des Mittels der Beklagten allerdings auf physikalischem Gebiet liegende primäre Wirkung, sondern die dadurch ausgeföste, auf</i></p>

Kriterium	Anmerkung/gf. Änderungsvorschlag	Begründung
		<p>Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p><b>pharmakologischem Gebiet liegende weitere Wirkung des Mittels als dessen bestimmungsgemäße Hauptwirkung angesehen hat</b></p> <p>(Hervorhebung durch den Verfasser)</p> <p>Auch das BfArM betont in einem Schreiben vom 28.04.2003, dass die Wirkung von Photosan auf dem Arzneimittel und nicht auf dem Laser liegt.</p> <p>Auch die nach europäischen Leitlinien maßgebliche Dosis-Wirkungsbeziehung spricht vorliegend dafür die Hauptwirkung dem Arzneimittel <b>TOOKAD</b> und nicht dem Diodenlaser zuzusprechen, da <b>TOOKAD</b> gewichtsabhängig zu dosieren ist (3,66 mg/kg Padeliporfin), während die Belichtung zur Aktivierung von <b>TOOKAD</b> durch den Diodenlaser laut Fachinformation immer die gleiche ist:</p> <p><i>„Die Lösung wird mittels intravenöser Injektion über einen Zeitraum von 10 Minuten verabreicht. Direkt im Anschluss wird die Prostata 22 Minuten und 15 Sekunden lang mit Laserlicht bei einer Wellenlänge von 753 nm belichtet, das über interstitielle optische Fasern abgegeben und von einem Lasergerät mit einer Strahlungsleistung von 150 mW/cm Faser und einer Energie von 200 J/cm erzeugt wird.“</i></p> <p>So sind diese Basisparameter in dem Diodenlaser auch voreingestellt, so dass der Anwender hieran nichts ändern kann.</p> <p>Zudem zeigt die folgende Publikation, dass ohne <b>TOOKAD</b> (d.h. allein durch die Anwendung von Laserlicht) kein Effekt erzielt wurde:</p> <p><i>„It was further confirmed that there was no damage in the control prostate that received only light irradiation (200J/cm2 or 200J/cm) but no drug.“</i></p> <p>Chen Q, Huang Z, Luck DL, Beckers J, Brun P-H, Wilson BC, et al., WSTO9 (TOOKAD) mediated photodynamic therapy as an alternative modality in the treatment of prostate cancer. In: Proceedings SPIE, Vol.</p>

Kriterium	Anmerkung/gf. Änderungsvorschlag	Begründung
		<p>Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p>4612. Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy XI (6 June 2002): 29-39.</p> <p>Daher betont auch die Zusammenfassung des EPARs eindeutig, dass die durch TOOKAD produzierten freien Radikale zur Zerstörung der Krebszellen führen:</p> <p><i>“Once activated, the active substance in Tookad, padeliporfin, triggers the production of high levels of substances known as oxygen radicals, which cause the destruction of the vessels supplying blood to the cancer followed by rapid death of the cancer cells.”</i></p> <p>(Hervorhebung durch den Verfasser)</p> <p>Die vorliegende Methode basiert damit nicht maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, sondern auf dem Einsatz des Arzneimittels TOOKAD, weshalb ein Verfahren nach § 137h SGB V nicht einzuleiten ist.</p> <p><b>2) Kein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept</b></p> <p>Weiterhin stellt die PDT mit TOOKAD kein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept dar. Zwar ist der Arzneimittelwirkstoff Padeliporfin des Arzneimittels TOOKAD neu, nicht jedoch die photodynamische Therapie, die über Richtlinien des G-BA in diversen Indikationen bereits Eingang in die vertragsärztliche Versorgung gefunden hat. Auch existieren diverse OPS Codes für die PDT. Der mittelbare Wirkmechanismus der PDT, die allein auf die Aktivierung eines sog. Photosensibilisators abzielt, ist dabei immer derselbe: Im Rahmen der PDT wird gezielt Tumorgewebe zerstört und gleichzeitig das gesunde umliegende Gewebe geschont. In der betroffenen Region wird ein Arzneimittelwirkstoff angereichert, der lokal mit Licht geeigneter Wellenlänge und niedriger Leistung aktiviert wird. Dabei entstehen reaktive Sauerstoffverbindungen, die lokal zum Zelltod führen. Dieser Effekt gilt für alle PDT-Therapien - unabhängig vom Anwendungsgebiet - gleichermaßen.</p> <p>Der GKV-SV begründet das Vorliegen eines theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatzes in seinem Entscheidungsentwurf vor allem damit, dass sich die PDT mit TOOKAD von anderen Therapien des</p>

Kriterium	Anmerkung/gf. Änderungsvorschlag	Begründung
		<p>Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p>Prostatakarzinoms im Frühstadium unterscheidet. Daher begründet er den wesentlichen Unterschied im Wirkprinzip der PDT mit TOOKAD zu anderen Therapiealternativen wie der Hyperthermie oder der Brachytherapie mit der „energiereichen ionisierenden Strahlung“ (Brachytherapie) und dem „strahlen-induzierten Zelltod“ (Hyperthermie) und mithin mit dem Effekt der Energie, der bei der PDT mit TOOKAD nicht gegeben sei. Wir stimmen der Auffassung des GKV-SV insofern zu, dass sich die PDT mit TOOKAD von den o. g. Therapiealternativen unterscheidet. Dieser Unterschied liegt gerade darin, dass bei der PDT mit TOOKAD nicht der Laser selbst den Therapieeffekt herbeiführt. Der Laser wirkt nicht auf die Organe, sondern ausschließlich auf den Arzneimittelwirkstoff Padeliporfin, der zur Freisetzung von Sauerstoffradikalen führt. Mit folgender Aussage des GKV-SV stimmen wir daher nicht überein:</p> <p><i>„Somit wirkt die abgegebene Energie über den Weg der lokal begrenzten und gezielten Arzneimittelaktivierung gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen ein.“</i></p> <p><b>Es ist eben nicht die Energie, die auf den Tumor einwirkt, zumal diese Einwirkung unmittelbar sein muss. Die Energie wird nicht physikalisch weitergegeben.</b></p> <p>Die vorliegende Methode ist in ihrem theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz nicht neu. Das Behandlungsverfahren mit TOOKAD basiert auf den Grundzügen der seit langem bekannten photodynamischen Therapie, die weltweit breit etabliert und vom G-BA anerkannt ist.</p>
Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse	<p>Der Position des GKV-SV wird nicht zugestimmt.</p> <p>Der Position der DKG und der</p>	<p><b>Kein invasiver Charakter des Diodenlasers</b></p> <p>Medizinprodukte der Klasse IIb weisen nach der Verfahrensordnung des G-BA (Kapitel 2, § 30 Abs. 4, ebenso: § 2 Abs. 4 MeMBV) nur dann einen besonders invasiven Charakter auf, wenn sie <u>mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirken. Entscheidend ist, dass das Medizinprodukt einen besonders invasiven Charakter aufweist.</u> Maßgeblich ist daher vorliegend allein, ob der Diodenlaser einen besonders invasiven Charakter aufweist. Die Verfahrensordnung des G-BA stellt insoweit explizit auf die <u>Zweckbestimmung des Medizinprodukts</u> ab, um zu beurteilen, ob eine</p>

Kriterium	Anmerkung/gf. Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>Patientenvertretung wird zugestimmt, da der Diodenlaser als Medizinprodukt der Klasse IIb mangels direkter Einwirkung auf Organe keinen besonders invasiven Charakter aufweist.</p>	<p>gezielte Einwirkung auf wesentliche Funktionen der Organe vorliegt (Kapitel 2, § 30 Abs. 4a).</p> <p>Der Diodenlaser sendet zwar Energie in Form von Infrarotlicht niedriger Leistung über Lichtleiter in die Prostata, diese Energie wirkt aber nicht gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen ein. Der Diodenlaser aktiviert vielmehr den Arzneimittelwirkstoff Padeliporfin, da er mittels Photonen bei einer Wellenlänge von 753 nm tief in die Prostata eindringen kann. Dies verursacht aber keine Veränderung der Temperatur des Gewebes, da die Lichtabsorption durch das Gewebe bei dieser Wellenlänge minimal ist. Die verwendete Leistungsdichte liegt unterhalb des für die Beleuchtung der Haut zulässigen Expositionsgrenzwertes laut der Verordnung zu künstlicher optischer Strahlung (OStrV). Die Leistung bzw. Intensität des Laserlichts variiert zudem nicht, sondern ist immer gleich, unabhängig von der verwendeten Dosis des Arzneimittels TOOKAD. Das Laserlicht ist dabei nicht auf eine bestimmte Stelle in der Prostata ausgerichtet, es verteilt sich vielmehr durch die Diffusoren (Laserfasern) gleichmäßig im zu behandelnden Prostatalappen. Die ausgesendete <u>Lichtenergie liegt daher im nicht-thermischen Bereich und bewirkt daher keine direkte Erwärmung und Zerstörung von Gewebe</u>. Dies anerkennt auch der GKV-Spitzenverband in seinem Entscheidungsentwurf.</p> <p>Auch haben die an den Diodenlaser angeschlossenen <u>Laserfasern keinen direkten Kontakt mit dem Gewebe</u>, da sie sich innerhalb der lichtdurchlässigen transparenten Katheter befinden. Das Laserlicht verursacht weder den im EPAR beschriebenen therapeutischen Effekt noch die darin beschriebenen Nebenwirkungen, die überwiegend durch den Katheter verursacht werden. Die Lichtenergie selbst löst damit nicht unmittelbar den beabsichtigten Gefäßverschluss und das daraus folgende Absterben der Prostatakarzinomzellen aus. Vielmehr aktiviert sie den Arzneimittelwirkstoff Padeliporfin. Aufgrund der geringen Intensität gibt es auch keine unmittelbare Einwirkung der Lichtenergie auf die Prostata und benachbarter Organe und damit erst recht nicht auf deren jeweilige wesentliche Funktionen zu erwarten.</p> <p>Generell kann von einem thermischen Effekt bei Laserlicht erst bei höheren Temperaturen als 43 Grad Celsius ausgegangen werden, wobei nach der folgenden Publikation keine thermischen Effekte in der photodynamischen Therapie berichtet wurden: Okuyama S, Nagaya T, Ogata F, Maruoka Y, Sato K, Nakamura Y, et al. Avoiding thermal injury during near-infrared photodynamic therapy (NIR-PDT): the importance of NIR light</p>

Kriterium	Anmerkung/gf. Änderungsvorschlag	Begründung
		<p>power density. Oncotarget. 2017 Dec 22;8(68): pp 113194-201.</p> <p><u>Auch der GKV-Spitzenverband betont in dem Entscheidungsvorschlag</u> wiederholt, dass die ausgesandte Lichtenergie keine Zerstörung von Gewebe bewirke:</p> <p><i>„Die ausgesendete Lichtenergie bewirkt keine direkte Erwärmung und Zerstörung von Gewebe.“</i></p> <p><i>„...auch wenn eine unmittelbare Einwirkung der Lichtenergie auf die Prostata und benachbarte Organe aufgrund der geringen Lichtleistung nicht zu erwarten ist.“</i></p> <p>(Hervorhebung durch den Verfasser)</p> <p>Der Entscheidungsvorschlag des GKV-SV ist jedoch insofern widersprüchlich, da die Wirkung der PDT mit TOOKAD trotz der o.g. Aussagen dem Diodenlaser zugesprochen wird.</p> <p><i>„Somit wirkt die abgegebene Energie über den Weg der lokal begrenzten und gezielten Arzneimittelaktivierung gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen ein.“</i></p> <p>Diese Schlussfolgerung steht im Widerspruch zu den o.g. Aussagen. Der GKV-SV übersieht, dass <u>das Medizinprodukt</u> nach den gesetzlichen Vorgaben <u>gezielt (d.h. unmittelbar)</u> auf die wesentlichen Funktionen der Organe einwirken muss und den <u>therapeutischen Effekt damit selbst herbeiführen</u> muss. Dies ist bei dem Diodenlaser aber auch nach dem GKV-SV nicht der Fall.</p> <p>Die Notwendigkeit einer unmittelbaren Einwirkung des Medizinprodukts auf das Organ ergibt sich einerseits dem Gesetzestext („gezielt“), und andererseits aus den Tragenden Gründen zur G-BA Verfahrensordnung, wonach das Medizinprodukt <i>„unmittelbar allein die Abtötung des Tumorgewebes ... intendieren“</i> muss.</p> <p>Zugleich zeigen die Gesetzesmaterialien zu § 137h SGB V, dass der Gesetzgeber den <u>Anwendungsbereich der Vorschrift restriktiv</u> verstanden wissen wollte und das <u>Gefährdungspotential des Medizinprodukts als</u></p>

Kriterium	Anmerkung/gf. Änderungsvorschlag	Begründung
		<p>Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p>maßgebliches Kriterium für die Invasivität des Medizinprodukts zugrunde gelegt hat.</p> <p>Nach § 137h Abs. 2 Satz 1 SGB V ist zunächst ein <u>besonders invasiver</u> Charakter des Medizinprodukts notwendig. Das bloße Einführen des Medizinprodukts in den Körper reicht hierzu nicht aus. Ausführungen, warum der Diodenlaser besonders invasiv ist, macht der GKV-SV nicht. Er betont vielmehr, dass dieser nicht auf das Gewebe einwirkt.</p> <p>Nach § 2 Abs. 4 MeMBV müsste der Diodenlaser zudem auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirken. Ein Einwirken auf die genannten Organe ist vorliegend nicht gegeben. Grundsätzlich kommt nach dem Gesetz aber auch ein Einwirken auf andere Organe in Betracht, dies aber nur bei einem entsprechenden Gefährdungspotential:</p> <p><i>„Da die Aufzählung nicht abschließend ist, können aber auch erhebliche Eingriffe in andere Organe und Organsysteme, ... besonders invasiv sein, wenn sie mit einem entsprechenden Gefährdungspotential für eine wesentliche Funktion dieser Organe oder Organsysteme einhergehen.“</i></p> <p>(Referentenentwurf Bundesministerium für Gesundheit Bearbeitungsstand: 09.12.2015 9:49 Uhr Medizinproduktmethodenbewertungsverordnung – MeMBV, Seite 7 <a href="https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/M/MeMBV_Verordnungsentwurf_Stand_9_Dez_15.pdf">https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/M/MeMBV_Verordnungsentwurf_Stand_9_Dez_15.pdf</a> – Hervorhebung durch den Verfasser)</p> <p>Auf die Notwendigkeit des Vorliegens eines Gefährdungspotentials stellt auch der G-BA in den Tragenden Gründen zur Änderung der VerfO für das Verfahren nach § 137h SGB V ab (Seite 3).</p> <p>Ein solches erhebliches Gefährdungspotential ist in Bezug auf den Diodenlaser aber aus den o.g. Gründen nicht gegeben, da dieser nicht auf das Gewebe einwirkt. Aber selbst, wenn man auf die PDT mit TOOKAD insgesamt abstellen würde, <u>liegt ein erhebliches Gefährdungspotential ausweislich der bereits vorgelegten</u></p>

Kriterium	Anmerkung/gf. Änderungsvorschlag	Begründung
		<p>Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p><u>Summary of Product Characteristics (SmPC) nicht vor, wie folgende Aussagen aus der SmPC belegen:</u></p> <p><i>„Aufgrund der kurzen Wirkdauer von TOOKAD wird jedoch davon ausgegangen, dass das Risiko einer gesteigerten Phototoxizität gering ist, vorausgesetzt, die Vorsichtsmaßnahmen gegen Lichteinwirkung werden strengstens eingehalten.“</i></p> <p>Auch der European Public Assessment Reports (EPAR) belegt, dass die PDT durch TOOKAD von Patienten grundsätzlich gut toleriert wird, so dass das Gefährdungspotential gering sein dürfte:</p> <p><i>„When given alone, as in the healthy volunteer study, Tookad is very well tolerated. However, there is a risk of phototoxicity and, as a result, precautions against exposure to light during the procedure and for a short time afterward is necessary.“</i></p> <p><i>“Adverse events from Tookad –VTP are mainly local genito-urinary effects“</i></p> <p>Weiterhin sind die Anforderungen an die Invasivität hoch, wie bereits der Umstand zeigt, dass bei einem Klasse III Medizinprodukt die wesentliche Funktion eines Organs verändert oder ersetzt werden muss (§ 2 Abs. 3 MeMBV). Es wäre vor dem Hintergrund der Intention des Gesetzgebers und der Aufzählungen der maßgeblichen Organe im Gesetz nicht zulässig diese hohen Anforderungen an das Ausmaß der Invasivität bei Klasse IIb Medizinprodukten herabzusetzen.</p> <p>Dies wird auch in der Gesetzesbegründung zur MeMBV deutlich, wonach <u>nur wenige Medizinprodukte der Klasse IIb dem Verfahren des § 137h SGB V unterfallen:</u></p> <p><i>„Die Regelung betrifft Medizinprodukte der Klasse IIb, die nur in wenigen Fällen die Voraussetzungen für eine Anwendbarkeit des Verfahrens nach § 137h SGB V erfüllen.“</i></p> <p>(Referentenentwurf BMG, Bearbeitungsstand: 09.12.2015 9:49 Uhr, MeMBV, Seite 7 <a href="https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/M/">https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/M/</a></p>

Kriterium	Anmerkung/gf. Änderungsvorschlag	Begründung
		<p>Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p><a href="#">MeMBV_Verordnungsentwurf_Stand_9_Dez_15.pdf</a> – Hervorhebung durch den Verfasser)</p> <p>Dabei geht der Gesetzgeber in der Begründung zur MeMBV davon aus, dass eine Invasivität bei Medizinprodukten, die mittels „<u>ionisierender Strahlung</u>“ gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen einwirken, vorliegen kann.</p> <p>Auch der G-BA geht in den Tragenden Gründen zur Änderung der Verfo für das Verfahren nach § 137h SGB V davon aus, dass Medizinprodukte „zur <u>Krebsbestrahlung</u>“ von der Regelung des § 137h SGB V umfasst sein können, wenn sie „<u>unmittelbar allein die Abtötung des Tumorgewebes ... intendieren</u>“ und „<u>eine gleichzeitige Betroffenheit einer wesentlichen Funktion dieser Organe naheliegend ist</u>“.</p> <p>(Hervorhebung durch den Verfasser)</p> <p>Diese Voraussetzungen sind bei dem Diodenlaser nicht erfüllt. Dieser unterscheidet sich maßgeblich von einer ionisierenden Strahlung und von einer onkologischen Bestrahlung, bei der jeweils die Strahlung zur Zerstörung des Krebses führen soll. Jedoch führt der Diodenlaser weder unmittelbar noch allein zur Abtötung des Tumorgewebes.</p> <p><b>Bei einer ionisierenden Strahlung wird jedoch die Strahlendosis angepasst, was bei TOOKAD nicht der Fall ist, da hier immer die gleiche Lichtmenge verwendet wird. Dies zeigt bereits, dass bei TOOKAD anders als bei ionisierender Strahlung der Wirkmechanismus anders ist und nicht auf dem Licht liegt.</b></p> <p>Auch erscheint uns die vom GKV-SV auf S 5, vorletzter Absatz, beschriebene Funktion nicht zutreffend:</p> <p><i>„.....in denen das Medizinprodukt Energie aussendet und auf ein zuvor modifiziertes Gewebe gezielt einwirkt und so ein wesentliche Funktion beeinflusst.“</i></p> <p>Bei der PDT mit TOOKAD wird kein Gewebe vor der Anwendung des Laserlichts modifiziert. Auch die folgenden beiden Publikationen zeigen, dass die Anwendung der photodynamischen Therapie mit TOOKAD</p>

Kriterium	Anmerkung/gf. Änderungsvorschlag	Begründung
		<p>sicher ist, vom Patienten gut toleriert wird und keinen thermalen Effekt erzeugt:</p> <p>Trachtenberg J, Bogaards A, Weersink RA, Haider MA, Evans A, McCluskey SA, et al. Vascular Targeted Photodynamic Therapy With Palladium-Bacteriopheophorbide Photosensitizer for Recurrent Prostate Cancer Following Definitive Radiation Therapy: Assessment of Safety and Treatment Response. The Journal of Urology. 2007;178(5):1974-9.</p> <p>Moore CM, Azzouzi AR, Barret E, Villers A, Muir GH, Barber NJ, et al. Determination of optimal drug dose and light dose index to achieve minimally invasive focal ablation of localised prostate cancer using WST11-vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy. BJU international. 2015 Dec;116(6):888-96.</p> <p><b>Der Diodenlaser und die Laserfasern sind daher nicht als Medizinprodukte hoher Risikoklasse nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V einzustufen.</b></p>
Weitere Voraussetzungen zur Bewertung gemäß § 137h SGB V		
Allgemeine Anmerkung	Die Position des GKV-SV widerspricht der bisherigen Verwaltungspraxis des G-BA in	Exemplarisch ist hier auf die Entscheidung des G-BA in dem Verfahren Cerliponase alfa zur Enzyersatztherapie hingewiesen ( <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4193/2017-02-02_137h_BA-16-006_Cerliponase-Lipofusinoze_TrG.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4193/2017-02-02_137h_BA-16-006_Cerliponase-Lipofusinoze_TrG.pdf</a> ). Hier hat der G-BA betont, dass ein Medizinprodukt zwar für die Applikation zwingend erforderlich sein kann, es aber deswegen nicht zwingend unter das Verfahren nach § 137h SGB V fällt:

Kriterium	Anmerkung/gf. Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>Bezug auf die Anwendbarkeit des Verfahrens nach § 137h SGB V auf Arzneimittel, die im Wege von Medizinprodukten appliziert bzw. aktiviert werden.</p>	<p>„Die technische Anwendung der gegenständlichen Methode beruht jedoch nicht maßgeblich auf dem Einsatz dieses Ports. Gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 3 VerFO beruht die technische Anwendung einer Methode nur dann maßgeblich auf einem Medizinprodukt, wenn ohne dessen Einbeziehung die Methode bei der jeweiligen Indikation ihr, sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes, theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren würde. Dies ist hier nicht der Fall. <b>Zwar ist die Methode ohne den Einsatz des Ports nicht umsetzbar, ... Allerdings folgt aus der Notwendigkeit des Einsatzes des Ports allein nicht, dass ohne dessen Einbeziehung die Methode bei der vorliegenden Indikation ihr, sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes, theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren würde. Das theoretisch-wissenschaftliche Konzept ist wie oben dargestellt geprägt von der Gabe der rhTPP1 zum Ausgleich des Aktivitätsverlusts der körpereigenen TPP1. ... Die Eigenständigkeit des gegenständlichen theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts jedoch beruht nicht auf dem Einsatz des Ports. Es geht nämlich nicht um die Abgrenzung der portgestützten Enzymersetzung gegenüber einer solchen auf anderem Wege, sondern um den Ansatz des Ersatzes des Enzyms gegenüber Methoden ohne denselben.</b>“</p> <p>Von dieser Verwaltungspraxis wendet der GKV-Spitzenverband sich in seinem Entscheidungsentwurf ab, wenn er schlicht Folgendes feststellt: „Ohne die Einbeziehung der Medizinprodukte wäre die technische Anwendung der Methode nicht möglich, da ohne die vorgenannten Medizinprodukte das Padeliporfin seine lokale Wirkung aufgrund der fehlenden Licht-induzierten lokalen Aktivierung nicht entfalten kann. Die Methode würde somit ihr unter 2.2 beschriebenes theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren.“</p> <p>Es erfolgt keine nähere Begründung durch den GKV-SV warum die PDT mit <b>TOOKAD ohne die Aktivierung mittels Laserlicht ihr theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren würde</b>. Dies ist aber nach den gesetzgeberischen Vorgaben und der Verfahrensordnung des G-BA die maßgebliche Frage. Allein der Hinweis darauf, dass Laserlicht für die Aktivierung von <b>TOOKAD</b> notwendig ist, reicht insoweit nicht aus. Der G-BA hat in bisherigen Entscheidung zudem explizit dazwischen differenziert, ob eine Methode ohne den Einsatz des Medizinprodukts nicht möglich ist oder ob sie ohne Letzteres ihr theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren würde. Allein die letztgenannte Frage ist insoweit maßgeblich.</p>

Literaturverzeichnis

Assessment report (EPAR) **TOOKAD** (International non-proprietary name: padeliporfin). Procedure No. EMEA/H/C/004182/0000. Published 14.09.2017.

Bundesgerichtshof. Urteil vom 24. Juni 2010 - I ZR 166/08. In dem Rechtsstreit: Photodynamische Therapie, RL 2001/83/EG Art. 1 Nr. 2 Buchst. b, Art. 2 Abs. 2; RL 93/42/EWG Art. 1 Abs. 2 Buchst. a; AMG § 2 Abs. 1 Nr. 2, Abs. 3 Nr. 7; MPG § 3 Nr. 1 Buchst. a und Nr. 1 aE, verkündet durch die Richter Dr. Bergmann, Pokrant, Prof. Dr. Büscher, Dr. Schaffert und Dr. Kirchhoff.

Chen Q, Huang Z, Luck DL, et al., editors. **WSTO9 (TOOKAD)** mediated photodynamic therapy as an alternative modality in the treatment of prostate cancer. Event: International Symposium on Biomedical Optics; 2002 Jan 19-25; San Jose, CA, USA.

European Commission (Directorate-General for Health and Food Safety). Adoption of COMMISSION IMPLEMENTING DECISION granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "**TOOKAD - padeliporfin**", a medicinal product for human use (EU/1/17/1228 - EMEA/H/C/4182) [Internet]. 2017 [updated 2017; cited: 2018 Apr 4]. Available from: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1228.htm>.

Moore CM, Azzouzi AR, Barret E, et al. Determination of optimal drug dose and light dose index to achieve minimally invasive focal ablation of localised prostate cancer using **WST11-vascular-targeted photodynamic (VTP)** therapy. *BJU international*. 2015 Dec;116(6):888-96.

Okuyama S, Nagaya T, Ogata F, et al. Avoiding thermal injury during near-infrared photoimmunotherapy (NIR-PIT): the importance of NIR light power density. *Oncotarget*. 2017 Dec 22;8(68):113194-201.

Philipp-Dormston WG, Karrer S, Petering H, et al. Daylight PDT with MAL - current data and practical recommendations of an expert panel. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2015 Dec;13(12):1240-9. Available from: <https://doi.org/10.1111/ddg.12807>.

Scherz A, Salomon Y, Lindner U, et al. CHAPTER 25 Vascular-Targeted Photodynamic Therapy in Prostate Cancer: From Bench to Clinic. In: Kostron H, Hasan T, editors. *Photodynamic Medicine: From Bench to Clinic: The Royal Society of Chemistry*; 2016. p. 461-80.

Steba Biotech S.A. **TOOKAD** Fachinformation. 2017

Trachtenberg J, Bogaards A, Weersink RA, et al. Vascular Targeted Photodynamic Therapy With Palladium-Bacteriopheophorbide Photosensitizer for Recurrent Prostate Cancer Following Definitive Radiation Therapy: Assessment of Safety and Treatment Response. *The Journal of Urology*. 2007;178(5):1974-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.07.036>.

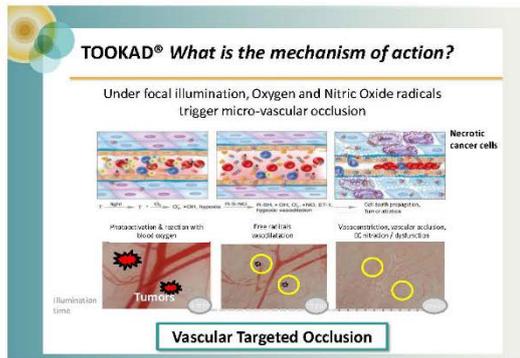


Abbildung 1: Wirkungsweise von Tookad (eigene Darstellung)

## B-9.2 Fa. Eckert &amp; Ziegler BEBIG GmbH



## Stellungnahme zum Beschlussentwurf über die Einschlägigkeit des Verfahrens gemäß 2. Kapitel § 33 Absatz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

<b>Methode</b>	Fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms	
<b>Stellungnehmer</b>	Eckert & Ziegler BEBIG GmbH Robert-Rössle Str. 10 13125 Berlin	
<b>Datum</b>	24.08.2018	
<b>Teilnahme an mdl. Anhörung erwünscht<sup>1</sup> (Bitte ankreuzen)</b>	<input type="checkbox"/> ja	<input checked="" type="checkbox"/> nein

<sup>1</sup> Jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, ist in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben. Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.



Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.
Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept	<p>Im Folgenden soll aufgezeigt werden, dass der Einsatz der fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin einen innovativen Therapieansatz für die Behandlung des lokalen Prostatakarzinoms darstellt, der auf einem neuen theoretisch-wissenschaftlichen Konzept basiert.</p> <p>Für die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms stehen grundsätzlich folgende Therapieoptionen zur Verfügung<sup>1</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Radikale Prostatektomie</li> <li>▪ Perkutane Strahlentherapie</li> <li>▪ LDR-Brachytherapie</li> <li>▪ HDR-Brachytherapie</li> <li>▪ Active Surveillance (Aktive Überwachung)</li> <li>▪ Watchful Waiting (langfristiges Beobachten)</li> <li>▪ HIFU</li> <li>▪ Kryotherapie</li> <li>▪ IRE</li> <li>▪ VTP</li> <li>▪ RFA</li> <li>▪ LITT</li> <li>▪ Hormontherapie</li> </ul> <p>Hierbei sind jedoch hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU), Kryotherapie/Kalttherapie</p>	<p><sup>1</sup> Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0</p>

2

Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.
	<p>Irreversible Elektroporation (IRE), Vaskuläre photodynamische Therapie (VTP), Fokale Brachytherapie, Radiofrequenzablation (RFA), Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) als experimentelle Therapieverfahren zu werten.<sup>2</sup> Die Hormontherapie ist nur bei Patienten mit niedriger Lebenserwartung indiziert. Eine HDR Brachytherapie soll entsprechend der S3 Leitlinie bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils nur ausschließlich im Rahmen von kontrollierten Studien eingesetzt werden.</p> <p>In der Folge werden die Unterschiede des Wirkprinzips der fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin im Vergleich zu den, in der S3 Leitlinie aufgeführten, Therapieverfahren aufgezeigt.</p> <p>Das Ziel der Prostatektomie, ein chirurgisches Verfahren, ist die operative Entfernung der Prostata und dem darin enthaltenen Tumorgewebe. Bei diesem Verfahren beruht das Wirkprinzip auf die vollständige Entfernung des Organs. Dem entgegen steht der Verbleib des Organs und behandelten Tumorgewebes im Körper des Patienten bei der Anwendung von Padeliporfin. Da die Behandlung mit Padeliporfin zu einer veränderten Form der Einwirkung auf den Patienten führt, können die Erfahrungen und</p>	<p><sup>2</sup>Deutsches Krebsforschungszentrum <a href="https://www.krebsinformationsdienst.de/tumortypen/prostatakrebs/behandlung-experimentelle-verfahren.php">https://www.krebsinformationsdienst.de/tumortypen/prostatakrebs/behandlung-experimentelle-verfahren.php</a> Prostatakrebs: Behandlung bei Prostatakrebs: Experimentelle Verfahren</p>

3

Richtlinie XXX Stand: T. Monat JJJJ

Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.
	<p>Erkenntnisse der Prostataktomie nicht übertragen werden.</p> <p>Das Therapieverfahren HIFU beruht auf der Annahme, dass durch den Einsatz von thermischer Energie, erzeugt durch Ultraschall, im malignen Prostatagewebe Nekrosen erzeugt werden. Zwar ist sowohl HIFU als auch die fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Padeliporfin ein volumenreduzierendes Verfahren, allerdings unterscheiden sich beide Verfahren in der Form der wirkenden Energie. Die Wirkungsweise auf den Patienten unterscheidet sich damit wesentlich, eine Übertragung vorliegender Nutzen-Risikobewertungen von HIFU auf das Therapieverfahren mit Padeliporfin ist daher nicht möglich.</p> <p>Im Bereich der Strahlentherapie werden sowohl die perkutane Strahlentherapie als auch die Brachytherapie zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms eingesetzt. Durch die Verabreichung energiereicher ionisierender Strahlen werden die Zellen des Prostatakarzinoms beschädigt und das Absterben der Zellen eingeleitet.</p> <p>Bei beiden Formen der Strahlentherapie unterscheidet sich die Art und Weise der Verabreichung der Energie stark von dem fokalen</p>	

Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.
	<p>vaskulären photodynamischen Verfahren mit Padeliporfin. Neben dem Zugangsweg besteht zwischen den genannten Therapieformen auch ein Unterschied in der Form der wirkenden Energie, ionisierende Strahlen bei der Strahlentherapie stehen einer phototoxischen Reaktion bei Padeliporfin gegenüber. Beide Sachverhalte (Form der Energie, Zugangsweg der Energieübertragung) lassen eine Übertragung vorliegender Erkenntnisse über den Nutzen und die Risiken der Strahlentherapie auf das fokale vaskuläre photodynamische Verfahren mit Padeliporfin nicht zu.</p> <p>Bei dem Verfahren der Kryotherapie soll durch Erzeugung von Kälte die Zerstörung von Tumorzellen bewirkt werden. Mittels komprimierten Gases wird eine intrazelluläre Eisbildung mit Beschädigung der Zellmembran und in der Folge der Zelltod herbeigeführt. Die Anwendung des fokalen vaskulären photodynamische Verfahrens mit Padeliporfin zielt dagegen auf die Erzeugung von Nekrosen durch eine phototoxische Reaktion. Dieser Unterschied ist als wesentlich zu betrachten, da der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der Kryotherapie nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz der fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin bezweckten therapeutischen Effekt</p>	

Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.
	<p>der durch Verschluss der umgebenden Gefäße bedingten Nekrose zu erklären.</p> <p>Im Rahmen der aktiven Überwachung erfolgt keine kurative Therapie, sondern soll die Anwendung einer solchen Therapieform durch die permanente Überwachung der Entwicklung des Prostatakarzinoms vorerst vermieden werden. Erst das Auftreten einer Progression bedingt in der Folge die Anwendung einer kurativen Therapie. Das Wirkprinzip auf den Patienten unterscheidet sich dementsprechend stark von einer aktiven Therapieform. Die Erkenntnisse über die Risiken und den Nutzen der aktiven Überwachung können daher nicht auf die fokale vaskuläre photodynamischen Therapie mit Padeliporfin übertragen werden, da hier ein anderer theoretisch-wissenschaftlicher Ansatz verfolgt wird.</p>	
Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse	Unter 2.2. des eingereichten Formulars zur Beratungsanforderung wird das theoretisch-wissenschaftliche Konzept für den Einsatz des Arzneimittels Padeliporfin für die Indikation des lokalisierten Prostatakarzinoms beschrieben. Im	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein und beziehen Sie sich dabei auf die Ausführungen in den Tragenden Gründen.

Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.
	<p>Folgendes soll dargestellt werden, inwiefern das beschriebene Therapieverfahren auf den Einsatz von Medizinprodukten beruht.</p> <p>Die Darlegung der Anwendung des Arzneimittels schildert die Notwendigkeit des Einsatzes anderer Medizinprodukte. Ohne die Einbeziehung dieser Medizinprodukte würde die Methode bei der genannten Indikation das beschriebene, sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes, theoretisch-wissenschaftliche Konzept nicht einhalten. Damit beruht die Methode gem. 2. Kapitel § 32 Absatz 3 VerfO maßgeblich auf einem Medizinprodukt.</p> <p>Die Umsetzung der Methode erfordert den Einsatz folgender Medizinprodukte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diodenlaser</li> <li>- Laserfaser</li> <li>- Lichtdurchlässige Katheter</li> <li>- Planungssoftware (entsprechend den Behandlungsplan werden lichtdurchlässige Katheter im Zielgebiet positioniert. Ohne eine Behandlungsplanungssoftware ist keine sichere und effektive Anwendung der Methodik möglich)</li> </ul>	

Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.
	<p>Das Arzneimittel Padeliporfin bedarf einer, durch Laserlicht, induzierte, photochemische Aktivierung zur Realisierung des Wirkprinzips. Die Aktivierung soll lokal in den Zellen des Tumorgewebes und umgebenden Blutgefäßen erfolgen. Erst nach der Aktivierung bewirkt Padeliporfin die Entstehung von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen, die zu einem Verschluss von Blutgefäßen in der Zielregion führen. Die Einbeziehung der genannten Medizinprodukte ist als Ursache für die Wirkung des Arzneimittel obligatorisch, da der Einsatz von Diodenlaser und Laserfasern die Erzeugung von Licht in dem Zielgebiet und in der Folge die Aktivierung von Padeliporfin ermöglicht. Darüber hinaus sichert die Verwendung der Planungssoftware einen sicheren und wirksamen Einsatz der Methodik und damit die Umsetzung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzeptes.</p> <p>Neben der Bestimmung der Maßgeblichkeit für die Verwendung von Medizinprodukten zur technischen Anwendung der gegenständlichen Methode kann auch die Klassifizierung der zum Einsatz kommenden Medizinprodukte eindeutig</p>	

Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.
	<p>identifiziert werden.</p> <p>Nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V sind Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse solche, die der Klasse IIb oder III nach Artikel 9 in Verbindung mit Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte (ABl. L 169 vom 12.7.1993, S. 1), die zuletzt durch die Richtlinie 2007/47/EG (ABl. L 2 47 vom 21.9.2007, S. 21) geändert worden ist, oder den aktiven implantierbaren Medizinprodukten zuzuordnen sind und deren Anwendung einen besonders invasiven Charakter aufweist (vgl.2. Kapitel § 30 Absatz 1 VerfO).</p> <p>In der Folge werden die Klassifizierungen der, bei der gegenständlichen Methode einzusetzenden, Medizinprodukte dargelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Transparente lichtdurchlässige Katheter: Klasse IIa gemäß Artikel 9 in Verbindung mit Anhang IX der Richtlinie 93/42 EWG.</li> <li>- Diodenlaser: Klasse IIb gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG.</li> </ul>	

Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Laserfasern: Klasse IIa oder IIb gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG</li> <li>- Behandlungsplan-Software: IIB</li> </ul> <p>Für Medizinprodukte der Klasse IIb gilt nach 2. Kapitel § 30 Absatz 4 VerfO eine Einstufung in die hohe Risikoklasse, wenn sie mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirken und damit einen besonders invasiven Charakter aufweisen.</p> <p>In der vorliegenden Methodik wird über Laserfasern durch einen Diodenlaser Energie in Form von Licht ausgesendet. Diese Energie bewirkt die Aktivierung, des vorab induzierten, Arzneimittel Padeliporfin und in der Folge eine gezielte Einwirkung auf das Prostatagewebe. Die Modifizierung des Gewebes durch das benannte Arzneimittel erzeugt eine Veränderung der Wirkungsweise der ausgesendeten Energie des Diodenlasers, die damit gezielt Einfluss auf wesentliche Funktionen von Organen und</p>	

Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.
	<p>Organsystem nimmt. Zentraler Bestandteil des theoretisch-wissenschaftliche Konzeptes, das die gegenständliche Methode von anderen Vorgehensweisen unterscheidet, ist der Gefäßverschluss und das daraus folgende Absterben des Prostatakarzinoms, das in dieser Form den Einsatz der ausgesendeten Lichtenergie voraussetzt.</p> <p>Folglich müssen die Medizinprodukte Diodenlaser und Laserfaser der hohen Risikoklasse zugeordnet werden und damit die zur Prüfung vorliegende Methodik der vaskuläre photodynamischen Therapie.</p>	
<b>Weitere Voraussetzungen zur Bewertung gemäß § 137h SGB V</b>	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme bzw. Änderungsvorschläge jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen Sie bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein und beziehen Sie sich dabei auf die Ausführungen in den Tragenden Gründen.
<b>Allgemeine Anmerkung</b>	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme bzw. Änderungsvorschläge jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen Sie bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein und beziehen Sie sich dabei auf die Ausführungen in den Tragenden Gründen.

**B-9.3 Klinikum der Universität München, Prof. Stief**



**Stellungnahme zum Beschlussentwurf über die  
Einschlägigkeit des Verfahrens gemäß 2. Kapitel  
§ 33 Absatz 1 der Verfahrensordnung des  
Gemeinsamen Bundesausschusses**

<b>Methode</b>	<b>Fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms</b>
----------------	--

<b>Stellungnehmer</b>	Klinikum der Universität München  Prof. Dr. med. Christian Stief Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik Klinikum der Universität München Marchioninstr. 15 81377 München Tel: 089 / 4400-72960 Fax: 089 / 4400-78890 email: <a href="mailto:Christian.Stief@med.uni-muenchen.de">Christian.Stief@med.uni-muenchen.de</a> <a href="http://www.klinikum.uni-muenchen.de">www.klinikum.uni-muenchen.de</a> <a href="http://www.urolog.ie">www.urolog.ie</a>	
<b>Datum</b>	23.08.2018	
<b>Teilnahme an mdl. Anhörung erwünscht<sup>1</sup> (Bitte ankreuzen)</b>	<input checked="" type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

<sup>1</sup> Jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, ist in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben. Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungsnehmerverfahrens ergeben haben, einzubringen.



Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung
Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept	Die Position der DKG und der Patientenvertretung wird unterstützt.	<p>Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p><i>Die PDT ist kein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept</i></p> <p>Die Photodynamische Therapie (PDT) wird am Klinikum Großhadern bereits seit 3 Jahrzehnten klinisch eingesetzt. Die PDT wurde in ganz unterschiedlichen v.a. aber in onkologischen Indikationen etabliert (Urologie, Neurochirurgie, Dermatologie, HNO, Pneumologie, Gastroenterologie, Ophthalmologie, ...). Am Klinikum wird auch fortlaufend an neuen Indikationen und neuen Photosensitizern auf Studienbasis geforscht: So konnten wir in unserer Klinik auch im Rahmen der Zulassungsstudie selbst bei etwa 10 Behandlungen Erfahrung mit der TOOKAD Anwendung sammeln: Azzouzi AR, Lebdaï S, Benzaghoul F, Stief C: Vascular-targeted photodynamic therapy with TOOKAD® Soluble in localized prostate cancer: standardization of the procedure. World J Urol 2015; DOI 10.1007/s00345-015-1535-2</p> <p>Die PDT gehört in vielen Fachbereichen seit Jahren zum Standard- Curriculum in der Ausbildung unserer Studenten.</p> <p>Der Wirkmechanismus der unterschiedlichen</p>

2

Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung
		<p>Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p>Medikamente ist in den Indikationen im Wesentlichen der gleiche: In der betroffenen Region des Körpers wird ein Arzneimittelwirkstoff angereichert, der lokal mit Licht niedriger Leistung aktiviert wird. Die Energie des Wirkstoffs überträgt sich hierbei auf reaktive Sauerstoffspezies und diese führen zum lokalen Zelltod. Dieser Effekt gilt für alle PDT-Therapien gleichermaßen.</p> <p>Die über den Laser abgegebene Energie wirkt nicht unmittelbar auf das Tumorgewebe ein. Die Lichtenergie wird über Absorption physikalisch auf Padeliporfin übertragen, Padeliporfin gibt seine Energie an Sauerstoff und Stickstoffverbindungen ab die dann mit den Zellen reagieren. Die verwendeten Medizinprodukte Katheter, Lichtleiter und LASER wirken damit nicht direkt auf wesentliche Funktionen von Organen ein.</p> <p><i>Der Wirkmechanismus der Methode</i></p> <p>Bei der PDT mit Padeliporfin führt das aktivierte Arzneimittel Padeliporfin zur Zerstörung der Krebszellen: Das Laserlicht ist zwar notwendig, um das Arzneimittel zu aktivieren, hat aber selbst keinen therapeutischen Effekt. Wir kennen andere Anwendungen der PDT, bei der das Licht der Sonne genutzt wird (daylight PDT in der Dermatologie) bzw. Weisslichtquellen oder LEDs genutzt werden. Für eine interstitielle Behandlung</p>

3

Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung
		Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.  allerdings empfiehlt es sich Laserlicht zu nutzen, da dadurch die Beleuchtung des Tumorareals in einem für den Patienten akzeptablen Zeitraum von 22 Minuten 15 Sekunden erfolgen kann. Dabei wird der Gefäßverschluss allein durch die von Padeliporfin freigesetzten reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies hervorgerufen.  Die in der Prostata applizierte Lichtleistung ist so gering, dass hieraus keine nennenswerte Temperaturerhöhung im Prostatagewebe resultiert. Aus diesen Gründen ist das Arzneimittel und nicht das Laserlicht maßgeblich für den Therapieerfolg.
Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse	Der Position der DKG und der Patientenvertretung wird zugestimmt.	<i>Invasivität der Medizinprodukte</i>  Der Diodenlaser wirkt weder mittels Aussendung von Energie noch durch die Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen der Prostata ein.  Die in der Prostata applizierte Lichtleistung so gering, dass hieraus keine nennenswerte Temperaturerhöhung im Prostatagewebe resultiert. Es erfolgt keine thermische Schädigung von Prostatagewebe. Die verwendeten Lichtleiter bzw. der Laser kommen nicht in direkten Kontakt mit dem Gewebe, da die Fasern nur innerhalb des Katheters eingesetzt werden. Aufgrund der geringen Intensität des Laserlichts existiert keine unmittelbare Einwirkung der Lichtenergie auf die Prostata und

Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung
		Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.  benachbarter Organe. Die verwendeten Medizinprodukte bewirken allein und unmittelbar keine Gewebsschädigung. Allein die Tatsache, dass der Diodenlaser über die Katheter in den Körper eingeführt wird, führt nicht dazu, dass die Applikation besonders invasiv ist, da mit der Anwendung kein besonders hohes Gefährdungspotential verbunden ist, was auch die Zulassungsstudie der EMA bestätigt hat. (so: Abdel-Rahmène Azzouzi, Eric Barret, Caroline M. Moore, Arnaud Villers, Clare Allen, Avigdor Scherz, Gordon Muir, Michel de Wildt, Neil J. Barber, Souhil Lebdaï and Mark Emberton; TOOKAD® Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer; BJU Int 2013; 112: 766–774, doi:10.1111/bju.12265; ebenso: Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, et al.: Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2017;18(2): 181-91
Weitere Voraussetzungen		Das Behandlungsverfahren mit Padeliporfin ist aus meiner Sicht nicht besonders invasiv.

Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.
zur Bewertung gemäß § 137h SGB V		
Allgemeine Anmerkung		

**Literaturverzeichnis**

1. Azzouzi AR, Eric Barret, Caroline M. Moore, Arnaud Villers, Clare Allen, Avigdor Scherz, Gordon Muir, Michel de Wildt, Neil J. Barber, Souhil Lebdaï and Mark Emberton; TOOKAD® Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer; *BJU Int* 2013; 112: 766–774, doi:10.1111/bju.12265
2. Azzouzi AR, Lebdaï S, Benzaghoul F, Stief C: Vascular-targeted photodynamic therapy with TOOKAD® Soluble in localized prostate cancer: standardization of the procedure. *World J Urol* 2015; DOI 10.1007/s00345-015-1535-2
3. Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, et al.: Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2017;18(2):181-91

**B-9.4 Universitätsklinikum Tübingen, Prof. Stenzl**



**Stellungnahme zum Beschlussentwurf über die  
Einschlägigkeit des Verfahrens gemäß 2. Kapitel  
§ 33 Absatz 1 der Verfahrensordnung des  
Gemeinsamen Bundesausschusses**

<b>Methode</b>	<b>Fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms</b>
----------------	--

<b>Stellungnehmer</b>	Universitätsklinikum Tübingen  <b>Prof. Dr. med. Dr. h.c. Arnulf Stenzl</b> Ärztlicher Direktor Universitätsklinikum Tübingen Klinik für Urologie Hoppe-Seyler-Str. 3 72076 Tübingen Tel.: +49-7071 29-86000 Fax: +49-7071 29-5092 email: <a href="mailto:Arnulf.Stenzl@med.uni-tuebingen.de">Arnulf.Stenzl@med.uni-tuebingen.de</a> Web: <a href="http://www.uro-tuebingen.de">http://www.uro-tuebingen.de</a>	
<b>Datum</b>	23.08.2018	
<b>Teilnahme an mdl. Anhörung erwünscht<sup>1</sup> (Bitte ankreuzen)</b>	<input checked="" type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

<sup>1</sup> Jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, ist in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben. Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungsverfahren ergeben haben, einzubringen.



Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung
Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept	Ich schließe mich dem Entwurf der DKG und der Patientenvertretung an und widerspreche dem Beschlußentwurf des GKV-Spitzenverbandes.	<p>Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p><b>Kein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept</b></p> <p>Mit der photodynamischen Therapie mit Padeliporfin liegt kein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept vor. Die <i>photodynamische Therapie (PDT) wird schon mehr als 2 Jahrzehnte in der Medizin eingesetzt</i> (<a href="#">Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study</a>, Berger AP, Steiner H, Stenzl A, Akkad T, Bartsch G, Holtl L. Urology. 2003 Feb;61(2):338-41) <i>und ist v.a. in der Onkologie eine bekannte und wirksame Methode.</i></p> <p>Der Wirkmechanismus der PDT beruht darauf, dass an der gewünschten Region im Körper ein Arzneimittelwirkstoff angereichert wird, der dann mit <i>monochromatischem</i> Licht niedriger Leistung aktiviert wird. Dabei entstehen reaktive Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen und führen zum Zelltod bzw. zum Gefäßverschluss. Dieser Wirkmechanismus und Effekt gilt für alle PDT-Therapien gleichermaßen und ist unabhängig vom eingesetzten Medikament und zu behandelndem Organ.</p> <p>Wie der GKV-Spitzenverband herausstellt, unterscheidet sich das Wirkprinzip der PDT mit TOOKAD natürlich von</p>

2

Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung
		<p>Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p>anderen Therapiealternativen zur Behandlung des Prostata-karzinoms im Frühstadium. Hyperthermie oder Brachytherapie beruhen auf einem ganz anderen Wirkmechanismus, Prostatektomie ist ein chirurgischer Eingriff.</p> <p>Bei der PDT wird eben nicht durch den Laser selbst der Therapieeffekt induziert. Die <i>über das monochromatische Licht abgegebene Energie wirkt nicht unmittelbar auf die Krebszellen</i> ein. Das ist ein erheblicher Unterschied, da die Energie nicht physikalisch an die Krebszelle weitergegeben wird. Das Medizinprodukt wirkt also nicht auf wesentliche Funktionen von Organen ein.</p> <p>In ihrem theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz ist die PDT mit TOOKAD deshalb nicht neu, denn der Wirkmechanismus der PDT ist seit langem bekannt und wird klinisch in vielen medizinischen Fachrichtungen eingesetzt (<a href="#">Long-term follow-up and histological changes of superficial nonmelanoma skin cancers treated with topical delta-aminolevulinic acid photodynamic therapy</a>, Fink-Puches R, Soyer H-P, Hofer A, Kerl H, Wolf P. Arch Dermatol. 1998 Jul;134(7):821-6).</p>

3

Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung
		<p>Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p><b>Der Wirkmechanismus der Methode</b></p> <p>Bei der PDT mit <b>TOOKAD</b> führt allein das aktivierte Arzneimittel <b>TOOKAD</b> zur Zerstörung der Krebszellen.</p> <p>Wie oben dargestellt, ist das <b>monochromatische Licht des Diodenlasers</b> zwar notwendig, um das Arzneimittel zu aktivieren, hat aber selbst keinen therapeutischen Effekt. <b>Der Gefäßverschluss wird allein durch die von TOOKAD freigesetzten Sauerstoffradikale hervorgerufen.</b></p> <p>Bei der photodynamischen Therapie erfolgt <b>keine thermische Schädigung von Gewebe</b>, was einen Unterschied zu Therapien wie der HIFU oder der Kryotherapie darstellt. (so: Caroline Eymérit-Morin, Merzouka Zidane, Souhil Lebdaï, Stéphane Triau, Abdel Rahmene Azzouzi, Marie-Christine Rousselet; Histopathology of prostate tissue after vascular-targeted photodynamic therapy for localized prostate cancer; Virchows Arch (2013) 463:547–552, DOI 10.1007/s00428-013-1454-9)</p> <p>Das in der Prostata applizierte Infrarot-Licht hat eine so geringe Leistung, dass hieraus <b>keine nennenswerte Temperaturerhöhung im Prostatagewebe</b> resultiert. Aus diesen Gründen ist das Arzneimittel und nicht das Laserlicht maßgeblich für den Therapieerfolg.</p>

Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung
Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse	Ich schließe mich dem Entwurf der DKG und der Patientenvertretung an. Der Position des GKV-Spitzenverbandes stimme ich nicht zu	<p>Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p><b>Invasivität der monochromatischen Lichtstrahlen eines Diodenlasers</b></p> <p>Die <b>monochromatischen Lichtstrahlen eines Diodenlasers</b> wirken weder <b>mittels Aussendung von Energie noch durch die Abgabe radioaktiver Stoffe direkt und gezielt auf wesentliche Funktionen der Prostata ein.</b></p> <p>Wie bereits ausgeführt ist in der Prostata die applizierte Lichtleistung so gering, dass hieraus <b>keine nennenswerte Temperaturerhöhung im Prostatagewebe resultiert.</b> Die Laserleistung liegt weit unterhalb der Schwelle zur Erzeugung eines thermischen Effekts und dient lediglich der Aussendung <b>von Lichtstrahlen einer definierten Wellenlänge zur Initiierung einer Photoreaktion.</b> Das angeregte Padeliporfin Molekül leitet dann die Gewebereaktion ein: den Gefäßverschluss.</p> <p>Es erfolgt <b>keine thermische Destruktion von Tumorgewebe.</b> Die Lichtabsorption durch das Gewebe ist bei der verwendeten Wellenlänge von 753 nm minimal. Zudem kommt die <b>Laserfaser</b> nicht in direkten Kontakt mit dem Gewebe. Die Lichtleiter sind innerhalb eines <b>dünnen Katheterschlauches eingebettet.</b> Das Laserlicht ist auch nicht auf eine bestimmte Stelle in der Prostata ausgerichtet, es verteilt sich vielmehr durch die Diffusoren gleichmäßig in der Prostata. Aus diesen Gründen verändert sich die Temperatur des Gewebes</p>

Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung
		<p>Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p>nicht, wie der GKV-Spitzenverband selbst feststellt.</p> <p><i>Aufgrund der geringen Intensität des Laserlichts erfolgt keine unmittelbare Einwirkung der Lichtenergie auf die Prostata und benachbarter Organe, weshalb erst recht kein Einfluss auf deren jeweilige wesentliche Funktionen zu erwarten ist. Auch dies wird ja vom GKV-Spitzenverband bestätigt.</i></p> <p><i>Der Diodenlaser (das Medizinprodukt) bewirkt nicht unmittelbar und allein die Abtötung des Tumorgewebes.</i></p> <p>Dass der Diodenlaser über die Katheterschläuche in den Körper eingeführt wird, führt nicht dazu, dass die Applikation besonders invasiv ist, da mit der Anwendung <i>kein besonders hohes Gefährdungspotential</i> verbunden ist (so: Abdel-Rahmène Azzouzi, Eric Barret, Caroline M. Moore, Arnaud Villers, Clare Allen, Avigdor Scherz, Gordon Muir, Michel de Wildt, Neil J. Barber, Souhil Lebdai and Mark Emberton; <i>TOOKAD® Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer</i>; <i>BJU Int</i> 2013; 112: 766–774, doi:10.1111/bju.12265; ebenso: Hiral Patel, Rosemarie Mick, Jarod Finlay, Timothy C. Zhu, Elizabeth Rickter, Keith A., Cengel, S. Bruce Malkowicz, Stephen M. Hahn, and Theresa M. Busch Motexafin lutetium-photodynamic</p>

Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung
		<p>Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p>therapy of prostate cancer: Short and long term effects on PSA, <i>Clin Cancer Res.</i> 2008 August 1; 14(15): 4869–4876. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0317).</p> <p>Auch wird bei der PDT mit <i>TOOKAD keine ionisierende Strahlung</i> erzeugt (so: Neil E. Martin, Stephen M. Hahn, <i>Interstitial photodynamic therapy for prostate cancer: a developing modality, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy</i> (2004) 1, 123—136, doi:10.1016/S1572-1000(04)00037-7).</p> <p>Die Methode ist klar von anderen Methoden abzugrenzen, bei denen eine Bestrahlung des Tumors eingesetzt wird. Der Diodenlaser führt weder unmittelbar noch allein zur Nekrose des Tumorgewebes. Bei einer <i>ionisierenden Strahlung wird jedoch die Strahlendosis angepasst, was bei TOOKAD nicht der Fall ist</i>, da hier immer die gleiche Lichtmenge verwendet wird.</p> <p>Bei der PDT mit <i>TOOKAD</i> wird kein Gewebe vor der Anwendung des <i>monochromatischen Lichts</i> modifiziert. Die Methode ist daher nicht besonders invasiv.</p>
Weitere Voraussetzungen zur Bewertung gemäß § 137h SGB V		
Allgemeine Anmerkung		

**Literaturverzeichnis**

1. [Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study](#). Berger AP, Steiner H, Stenzl A, Akkad T, Bartsch G, Holdt L. *Urology*. 2003 Feb;61(2):338-41.
2. [Long-term follow-up and histological changes of superficial nonmelanoma skin cancers treated with topical delta-aminolevulinic acid photodynamic therapy](#). Fink-Puches R, Soyer HP, Hofer A, Kerl H, Wolf P. *Arch Dermatol*. 1998 Jul;134(7):821-6).
3. Caroline Eymerit-Morin, Merzouka Zidane, Souhil Lebdai, Stéphane Triau, Abdel Rahmene Azzouzi, Marie-Christine Rousselet; Histopathology of prostate tissue after vascular-targeted photodynamic therapy for localized prostate cancer; *Virchows Arch* (2013) 463:547–552.
4. Abdel-Rahmène Azzouzi, Eric Barret, Caroline M. Moore, Arnaud Villers, Clare Allen, Avigdor Scherz, Gordon Muir, Michel de Wildt, Neil J. Barber, Souhil Lebdai and Mark Emberton; TOOKAD® Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer; *BJU Int* 2013; 112: 766–774, doi:10.1111/bju.12265
5. Hiral Patel, Rosemarie Mick, Jarod Finlay, Timothy C. Zhu, Elizabeth Rickter, Keith A., Cengel, S. Bruce Malkowicz, Stephen M. Hahn, and Theresa M. Busch Motexafin lutetium-photodynamic therapy of prostate cancer: Short and long term effects on PSA, *Clin Cancer Res*. 2008 August 1; 14(15): 4869–4876. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0317
6. Neil E. Martin, Stephen M. Hahn, Interstitial photodynamic therapy for prostate cancer: a developing modality, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* (2004) 1, 123–136, doi:10.1016/S1572-1000(04)00037-7

## B-9.5 Universitätsklinikum Dresden, Prof. Wirth



## Stellungnahme zum Beschlussentwurf über die Einschlägigkeit des Verfahrens gemäß 2. Kapitel § 33 Absatz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Methode	Fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms
---------	---

Stellungnehmer	Universitätsklinikum "Carl Gustav Carus" der Technischen Universität Dresden	
	Prof. Dr. med. Dr. h.c. Manfred Wirth Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie Universitätsklinikum "Carl Gustav Carus" der Technischen Universität Dresden Fetscherstraße 74 D-01307 Dresden  Tel: +49 (0) 351 458-2447 Fax: +49 (0) 351 458-4333 Email: <a href="mailto:Manfred.Wirth@uniklinikum-dresden.de">Manfred.Wirth@uniklinikum-dresden.de</a> <a href="http://www.uniklinikum-dresden.de">http://www.uniklinikum-dresden.de</a>	
Datum	23.08.2018	
Teilnahme an mdl. Anhörung erwünscht <sup>1</sup> (Bitte ankreuzen)	<input checked="" type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

<sup>1</sup> Jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, ist in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben. Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungsverfahren ergeben haben, einzubringen.



Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung
Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept	Wir stimmen der Position des GKV-Spitzenverbandes nicht zu und unterstützen die Position der DKG und der Patientenvertretung	<p>Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p><b>Kein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept</b></p> <p>Es liegt kein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept vor. Die <u>photodynamische Therapie (PDT) ist in der Medizin seit mehr als 2 Jahrzehnten bekannt</u>. Sie ist auch bereits in der Onkologie eingesetzt worden. Ihr Wirkmechanismus ist im Wesentlichen unverändert.</p> <p>Der <u>Wirkmechanismus der PDT ist immer gleich</u>: In der betroffenen Region des Körpers wird ein Arzneimittelwirkstoff angereichert, der lokal mit Licht niedriger Leistung aktiviert wird. Die hierbei entstehenden Sauerstoffradikale führen zum Zelltod. Dieser Effekt gilt für alle PDT-Therapien gleichermaßen.</p> <p>Zutreffend argumentiert der GKV-Spitzenverband, dass sich das Wirkprinzip der PDT mit TOOKAD von anderen Therapiealternativen zur Behandlung des Prostatakarzinoms im Frühstadium, wie der Hyperthermie oder der Brachytherapie unterscheidet, die beide auf einem ganz anderen Wirkmechanismus beruhen. Dieser Unterschied ist darin begründet, dass bei der PDT mit TOOKAD nicht der Laser selbst den</p>

2

Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung
		<p>Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p>Therapieeffekt induziert. Die <u>über den Laser abgegebene Energie wirkt nicht unmittelbar auf die Krebszellen</u> ein. Die Energie wird nicht physikalisch an die Krebszelle weitergegeben. Das Medizinprodukt wirkt damit auch nicht auf wesentliche Funktionen von Organen ein. Das Laserlicht selbst verursacht keine Nebenwirkungen.</p> <p>In ihrem theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz ist die PDT mit TOOKAD neu, da der Wirkmechanismus der PDT bekannt ist.</p> <p><b>Der Wirkmechanismus der Methode</b></p> <p>Bei der PDT mit TOOKAD führt allein das <u>aktivierte Arzneimittel TOOKAD zur Zerstörung der Krebszellen</u>.</p> <p>Der Diodenlaser ist zwar notwendig, um das Arzneimittel zu aktivieren, hat aber selbst keinen therapeutischen Effekt. <u>Der Gefäßverschluss wird allein durch die von TOOKAD freigesetzten Sauerstoffradikale hervorgerufen</u>.</p> <p>Es erfolgt <u>keine thermische Destruktion von Tumorgewebe</u>, wodurch sich die photodynamische Therapie von der HIFU oder der Kryotherapie unterscheidet (so: Caroline Eymert-Morin, Merzouka Zidane, Souhil Lebdaï, Stéphane Triau, Abdel Rahmene</p>

3

Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung
		<p>Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p>Azzouzi, Marie-Christine Rousselet; Histopathology of prostate tissue after vascular-targeted photodynamic therapy for localized prostate cancer; <i>Virchows Arch</i> (2013) 463:547–552, DOI 10.1007/s00428-013-1454-9)</p> <p>Die in der Prostata applizierte Lichtleistung ist so gering, dass hieraus <u>keine nennenswerte Temperaturerhöhung im Prostatagewebe</u> resultiert.</p> <p>Aus diesen Gründen ist primär das Arzneimittel und nicht das Laserlicht maßgeblich für den Therapieerfolg.</p> <p>Dies zeigt schon die Tatsache, dass die Belichtung durch das Laserlicht immer gleich ist (22 Minuten und 15 Sekunden bei einer Wellenlänge von 753 nm mit einer Strahlungsleistung von 150 mW/cm Faser und einer Energie von 200 J/cm), während der Wirkstoff Padeliporfin je nach Gewicht des Patienten dosiert wird (3,66 mg/kg Padeliporfin).</p>
Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse	<p>Auch insoweit stimmen wir der Position des GKV-SV nicht zu.</p> <p>Der Position der DKG und der Patientenvertretung stimmen wir zu.</p>	<p><b>Invasivität des Diodenlasers</b></p> <p>Der Diodenlaser wirkt weder <u>mittels Aussendung von Energie noch durch die Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen der Prostata ein</u>.</p>

Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung
		<p>Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p>Wie bereits ausgeführt ist in der Prostata applizierte Lichtleistung so gering, dass hieraus <u>keine nennenswerte Temperaturerhöhung im Prostatagewebe</u> resultiert.</p> <p>Zudem erfolgt keine thermische Destruktion von <u>Tumorgewebe</u>. Die Lichtabsorption durch das Gewebe ist bei der verwendeten Wellenlänge von 753 nm minimal. Zudem kommt der Laser nicht in direkten Kontakt mit dem Gewebe, da er nur innerhalb des Katheters eingesetzt wird. Das Laserlicht ist auch nicht auf eine bestimmte Stelle in der Prostata ausgerichtet, es verteilt sich vielmehr durch die Diffusoren (Laserfasern) gleichmäßig in der Prostata. Aus diesen Gründen verändert sich die Temperatur des Gewebes nicht, wie der GKV-Spitzenverband zutreffend selbst feststellt.</p> <p>Aufgrund der <u>geringen Intensität des Laserlichts</u> existiert keine <u>unmittelbare Einwirkung der Lichtenergie auf die Prostata</u> und benachbarter Organe, weshalb erst recht kein Einfluss auf deren jeweilige wesentliche Funktionen zu erwarten ist. Auch dies stellt der GKV-Spitzenverband zutreffend fest.</p> <p><u>Der Diodenlaser (das Medizinprodukt) allein bewirkt nicht unmittelbar und allein die Abtötung des Tumorgewebes.</u></p>

Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung
		<p>Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p>Allein die Tatsache, dass der Diodenlaser über die Katheter in den Körper eingeführt wird, führt nicht dazu, dass die Applikation besonders invasiv ist, da mit der Anwendung <u>kein besonders hohes Gefährdungspotential</u> verbunden ist (so: Abdel-Rahmène Azzouzi, Eric Barret, Caroline M. Moore, Arnaud Villers, Clare Allen, Avigdor Scherz, Gordon Muir, Michel de Wildt, Neil J. Barber, Souhil Lebdaï and Mark Emberton; <u>TOOKAD® Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer</u>; BJU Int 2013; 112: 766–774, doi:10.1111/bju.12265; ebenso: Hiral Patel, Rosemarie Mick, Jarod Finlay, Timothy C. Zhu, Elizabeth Rickter, Keith A., Cengel, S. Bruce Malkowicz, Stephen M. Hahn, and Theresa M. Busch <u>Motexafin lutetium-photodynamic therapy of prostate cancer: Short and long term effects on PSA</u>, Clin Cancer Res. 2008 August 1; 14(15): 4869–4876. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0317).</p> <p>Auch wird bei der PDT mit <u>TOOKAD keine ionisierende Strahlung</u> erzeugt (so: Neil E. Martin, Stephen M. Hahn, <u>Interstitial photodynamic therapy for prostate cancer: a developing modality</u>, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy (2004) 1, 123–136, doi:10.1016/S1572-1000(04)00037-7)</p> <p>Die Methode ist klar von anderen Methoden</p>

Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung
		<p>Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p>abzugrenzen, bei denen eine Bestrahlung des Tumors eingesetzt wird. Denn der Diodenlaser führt weder unmittelbar noch allein zur Abtötung des Tumorgewebes. Bei einer <u>ionisierenden Strahlung wird jedoch die Strahlendosis angepasst, was bei TOOKAD nicht der Fall ist</u>, da hier immer die gleiche Lichtmenge verwendet wird.</p> <p>Bei der PDT mit TOOKAD wird kein Gewebe vor der Anwendung des Laserlichts modifiziert. Die Methode ist daher nicht besonders invasiv.</p>

Literaturverzeichnis

1. Caroline Eymerit-Morin, Merzouka Zidane, Souhil Lebdaï, Stéphane Triau, Abdel Rahmene Azzouzi, Marie-Christine Rousselet; Histopathology of prostate tissue after vascular-targeted photodynamic therapy for localized prostate cancer; Virchows Arch (2013) 463:547–552, DOI 10.1007/s00428-013-1454-9
2. Abdel-Rahmène Azzouzi, Eric Barret, Caroline M. Moore, Arnaud Villers, Clare Allen, Avigdor Scherz, Gordon Muir, Michel de Wildt, Neil J. Barber, Souhil Lebdaï and Mark Emberton; TOOKAD® Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer; BJU Int 2013; 112: 766–774, doi:10.1111/bju.12265
3. Hiral Patel, Rosemarie Mick, Jarod Finlay, Timothy C. Zhu, Elizabeth Rickter, Keith A., Cengel, S. Bruce Malkowicz, Stephen M. Hahn, and Theresa M. Busch Motexafin lutetium-photodynamic therapy of prostate cancer: Short and long term effects on PSA, Clin Cancer Res. 2008 August 1; 14(15): 4869–4876. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0317
4. Neil E. Martin, Stephen M. Hahn, Interstitial photodynamic therapy for prostate cancer: a developing modality, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy (2004) 1, 123–136, doi:10.1016/S1572-1000(04)00037-7

**B-9.6 Klinikum der Universität München, PD Dr. Sroka**



**Stellungnahme zum Beschlussentwurf über die  
Einschlägigkeit des Verfahrens gemäß 2. Kapitel  
§ 33 Absatz 1 der Verfahrensordnung des  
Gemeinsamen Bundesausschusses**

<b>Methode</b>	<b>Fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms</b>	
<b>Stellungnehmer</b>	PD Dr. Ronald Sroka Laser-Forschungslabor / LIFE-Zentrum Klinikum der Universität München Campus Großhadern Feodor-Lynen-Str. 19 81377 München Tel.: +49 (0)89 4400 74879 Fax: +49 (0)89 4400 74864 E-Mail: Ronald.Sroka@med.lmu.de www.klinikum.uni-muenchen.de www.laser-forschungslabor.de	
<b>Datum</b>	24.08.2018	
<b>Teilnahme an mdl. Anhörung erwünscht<sup>1</sup> (Bitte ankreuzen)</b>	<input checked="" type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

<sup>1</sup> Jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, ist in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben. Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungsverfahren ergeben haben, einzubringen.



Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung
Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept	Der Position des GKV-SV wird nicht zugestimmt. Die Photodynamische Therapie (PDT) stellt kein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept dar.	<p>Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p>Das PDT-Prinzip wurde Anfang des 20. Jahrhunderts durch H von Tappeiner / O Raab entdeckt. Seit den 70er Jahren erfolgt intensive F&amp;E zur PDT für die Anwendung diverser Tumorerkrankungen (vielfältige Fördermittel BMBF usw.). Seitdem wurden PDT-Verfahren in verschiedenen med. Bereichen etabliert z.B. Dermatologie, HNO, Lunge, Ophthalmologie, Gastroenterologie, etc. Studien für weitere Anwendungen laufen.</p> <p>Eine dem Körper zugeführte Substanz (PS) reichert sich nach einer gewissen Verweildauer im Zielgewebe an. Durch Absorption von Licht mit PS-spezifischer Wellenlänge gibt der so angeregte PS seine Energie an lokal vorhandenem Sauerstoff ab, es entstehen hochreaktive Sauerstoffspezies (1O<sub>2</sub>, Radikale) welche in der Folge mit Zellsubstratmolekülen reagieren und so den selektiven Zelltod (Nekrose, Apoptose, Gefäßzerstörung, Immunreaktionen, Autophagie) einleiten. Aufgrund der Kombination von PS und Licht erforderte die Schaffung der technischen Voraussetzungen erheblichen F&amp;E- und Zulassungs-Aufwand (PS-Entwicklung, Lichtwellenleiter-/Lichtapplikations-Entwicklung, Laser-/ Lichtquellen-Entwicklung). (siehe Allgemeine Literatur zur PDT, z.B. [1,2])</p> <p>Da die technischen Probleme gelöst sind, kann die PDT für viele Anwendungen angeboten werden. Somit ist die PDT nicht neu.</p> <p>Für das Prostata CA ist die PDT ebenfalls nicht neu: PCA-Anwendungsstudien mit unterschiedlichen PS-Ansätzen bei interstitieller Lichtapplikation belegen dies [3-9].</p> <p>Zusätzlich belegen die STEBA-Studien das PCA-Anwendungspotential (benefit/risk profil von der EMA positiv bestätigt, STEBA-Zulassungsstudie liegt vor).</p> <p>TOOKAD ist ein vollständig durchuntersuchter PS für die Erzeugung vaskulärer Schädigung im Zielgewebe nach Applikation einer definierten Lichtdosis.[10-13]</p>

2

Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung
Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse	Der Position der DKG und der Patientenvertretung wird zugestimmt. Die beteiligten Medizinprodukte: Katheter, IR-Laser und Lichtleiter stellen keine Medizinprodukte hoher Risikoklasse mit besonders invasivem Charakter dar.	<p>Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p>TOOKAD hat zudem eine kurze Verweildauer im Gewebe und wird rasch ausgescleust (Halbwertszeit im Blutplasma im Bereich 1 Stunde.)</p> <p>PDT zeichnet sich dadurch aus, dass eine Lichtdosis unterhalb der thermischen Reaktionsschwelle vom Gewebe appliziert wird. Hierzu werden entsprechende Lichtverteilungsrechnungen durchgeführt [14-15]. Es werden keine Temperaturen oberhalb von 42°C im Gewebe erzeugt. Somit ist dieser Aspekt insbesondere von thermisch-nekrotisierenden und -abladierenden Verfahren mit T&gt;60°C zu unterscheiden. Temperaturbasierte Verfahren sind nicht zellselektiv.</p> <p>Die Nutzung von LASERN und speziellen Lichtwellenleitern mit radial-diffuser Emission dient der spezifischen Anwendung im Prostata-Gewebe (volumige Tumorentität). LASER mit auf TOOKAD Absorption abgestimmter Wellenlänge im IR bei 753 nm finden Einsatz speziell für die interstitielle Anwendung.[16-17]</p> <p>Ansonsten kann PDT generell auch mit Weißlicht (z.B. Lampen) erfolgen, sobald vom PS die entsprechende Wellenlänge absorbiert wird (z.B.: Tappeiner, heutige Anwendungen: Dermatologie-Lampen bzw. Daylight-Therapie, Harnblasen-PDT mit Weißlicht [18]).</p> <p>Die bei der PCA-TOOKAD-Anwendung genutzten Lichtwellenleiter-Diffusoren bestehen aus zugelassenem Material und werden thermisch nicht belastet. Zudem besteht kein unmittelbarer Gewebekontakt durch die Verwendung einer Führungshülle (Katheter). Eine Gefährdung alleine durch das Laserlicht kann ausgeschlossen werden. Das LASER-Gerät erlaubt nur eine fixe, limitierte Emissionsintensität von 0,15 W/cm Diffusorlänge oder maximal 0,75W für einen 5 cm Diffusor. Die Licht-Intensitätsberechnung für den realen Fall belegt, bei:</p> <p>150 mW/cm-Diffusorlänge und einem Durchmesser des Katheters von 2 mm, eine Intensität auf der Katheter-Gewebe-Kontaktfläche von 240 mW/cm<sup>2</sup>. Der Vergleich zum Expositionsgrenzwert für Haut (<math>E = 2 \cdot 1,276 \cdot 10^3 \text{ W/m}^2 = 2,55 \text{ kW/m}^2 \approx 0,255 \text{ W/cm}^2</math>) beträgt 255 mW/cm<sup>2</sup>.</p>

3

Richtlinie XXX Stand: T. Monat JJJJ

Kriterium	Anmerkung/ggf. Änderungsvorschlag	Begründung
		<p>Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien). Listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p>Somit liegt die Lichtintensität unter dem Grenzwert, der für die Exposition der Haut bei einer Beleuchtung über 8 Stunden erlaubt ist. Während der Therapie wird nur über einen Zeitraum von 22 min 15 s beleuchtet. (s. Anlage 4 TROS Laserstrahlung: Expositionsgrenzwerte) <a href="https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TROS/pdf/TROS-Laser-Teil-2.pdf?__blob=publicationFile&amp;v=2">https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TROS/pdf/TROS-Laser-Teil-2.pdf?__blob=publicationFile&amp;v=2</a>                      Diese Exposition erzeugt keinerlei thermische Effekte und dient einzig der Anregung des PS, der mit der PDT-Reaktion eine Vaso Okklusion mit anschließendem chemisch-biologischen Zelltod einleitet.                      Der Laser ist sinnvoll, weil das Licht für interstitielle Anwendungen in den Lichtwellenleiter eingekoppelt werden muss. Der Einsatz alternativer Lichtquellen (z.B. Lampen, LED, ..) ist prinzipiell möglich, allerdings wäre die Beleuchtungsdauer bei deren Leistungskategorie sehr verlängert.</p> <p>Fazit: Bei dem hier durch die Europäische Arzneimittelbehörde zugelassenen Verfahren zur Behandlung des Prostata-Früchkarzinoms ist medizintechnisch kein hohes Risiko vorhanden. <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/10/WC500237767.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/10/WC500237767.pdf</a></p>
Weitere Voraussetzungen zur Bewertung gemäß § 137h SGB V		Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein und beziehen Sie sich dabei auf die Ausführungen in den Tragenden Gründen.
Allgemeine Anmerkung		

**Literaturverzeichnis**

- 01 Abdel-Kader MH ed.. Photodynamic Therapy – From Theory to Application. Springer 2014; doi 10.1007/978-3-642-39629-8
- 02 Dolmans DE, Fukumura D, Jain RK. Photodynamic therapy for cancer. Nat Rev Cancer. 2003 May;3(5):380-7. Review.
- 03 NATHAN TR, WHITELAW DE, CHANG SC, LEES WE, RIPLEY PM, PAYNE H, JONES L, PARKINSON MC, EMBERTON M, GILLAMS AR, MUNDY AR, BOWN SG. PHOTODYNAMIC THERAPY FOR PROSTATE CANCER RECURRENCE AFTER RADIOTHERAPY: A PHASE I STUDY. J Urology 168 (2002) : 1427-32
- 04 Sroka R, Zaak D, Höppner M, Muschter R, Knüchel R, Perlmutter A, Hofstetter A. In-vivo Investigations of Photodynamic Therapy by Means of 5-ALA Induced PPIX on Canine Prostates. Med Laser Appl 18(1), 87-90 (2003)
- 05 Windahl T, Andersson SO, Lofgren L. Photodynamic Therapy of local prostatic cancer. Lancet Vol 336 (1990): 1139
- 06 Zaak D, Sroka R, Höppner M, Khoder W, Reich O, Tritschler S, Muschter R, Knüchel R, Hofstetter A. Photodynamic Therapy by Means of 5-ALA Induced PPIX in Human Prostate Cancer - Preliminary Results. Med Laser Appl 18(1), 91-95 (2003)
- 07 Colin P, Estevez JP, Betrouni N, Ouzzane A, Puech P, Leroy X, Biserte J, Villiers A, Mordon S. [Photodynamic therapy and prostate cancer]. Prog Urol. 2011 Feb;21(2):85-92. doi: 10.1016/j.purol.2010.07.018. Epub 2010 Sep 17. Review. French.
- 08 Du KL, Mick R, Busch TM, Zhu TC, Finlay JC, Yu G, Yodh AG, Malkowicz SB, Smith D, Whittington R, Stripp D, Hahn SM. Preliminary results of interstitial motexafin lutetium-mediated PDT for prostate cancer. Lasers Surg Med. 2006 Jun;38(5):427-34.
- 09 Moore CM, Nathan TR, Lees WR, Mosse CA, Freeman A, Emberton M, Bown SG. Photodynamic therapy using meso tetra hydroxy phenyl chlorin (mTHPC) in early prostate cancer. Lasers Surg Med. 2006 Jun;38(5):356-63.
- 10 Barrett T, Davidson SR, Wilson BC, Weersink RA, Trachtenberg J, Haider MA. Dynamic contrast enhanced MRI as a predictor of vascular-targeted photodynamic focal ablation therapy outcome in prostate cancer post-failed external beam radiation therapy. Can Urol Assoc J. 2014 Sep;8(9-10):E708-14. doi: 10.5489/cuaj.2176.
- 11 Chen Q, Huang Z, Luck D, Beckers J, Brun PH, Wilson BC, Scherz A, Salomon Y, Hetzel FH. WST09 (TOOKAD) Mediated Photodynamic Therapy as an Alternative Modality in Treatment of Prostate Cancer. SPIE Proceedings Vol 4612: 29-39 (2002)

- 12 Moore CM, Azzouzi AR, Barret E, Villers A, Muir GH, Barber NJ, Bott S, Trachtenberg J, Arumainayagam N, Gaillac B, Allen C, Scherz A, Emberton M. Determination of optimal drug dose and light dose index to achieve minimally invasive focal ablation of localised prostate cancer using WST11-vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy. *BJU Int* 2014; 116: 888–896. doi:10.1111/bju.12816
- 13 Trachtenberg J, Weersink RA, Davidson SRH, Haider MA, Bogaards A, Gertner MR, Evans A, Scherz A, Savard J, Chin JL, Wilson BC, Eihilali M. Vascular-targeted photodynamic therapy (padoporfin, WST09) for recurrent prostate cancer after failure of external beam radiotherapy: a study of escalating light dose. *BJU INTERNATIONAL* (2008) 102, 556–562; doi:10.1111/j.1464-410X.2008.07753.x
- 14 Davidson SR, Weersink RA, Haider MA, Gertner MR, Bogaards A, Giewercer D, Scherz A, Sherar MD, Eihilali M, Chin JL, Trachtenberg J, Wilson BC. Treatment planning and dose analysis for interstitial photodynamic therapy of prostate cancer. *Phys Med Biol*. 2009 Apr21;54(8):2293-313. doi: 10.1088/0031-9155/54/8/003. Epub 2009 Mar 20.
- 15 Altschuler MD, Zhu TC, Li J, Hahn SM. Optimized interstitial PDT prostate treatment planning with the Cimmino feasibility algorithm. *Med Phys*. 2005 Dec;32(12):3524-36.
- 16 Weersink RA, Bogaards A, Gertner M, Davidson SR, Zhang K, Netchev G, Trachtenberg J, Wilson BC. Techniques for delivery and monitoring of TOOKAD (WST09)-mediated photodynamic therapy of the prostate: clinical experience and practicalities. *J Photochem Photobiol B*. 2005 Jun 1;79(3):211-22. Epub 2005 Mar 24.
- 17 Zhu TC, Finlay JC, Hahn SM. Determination of the distribution of light, optical properties, drug concentration, and tissue oxygenation in-vivo in human prostate during motexafin lutetium-mediated photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B*. 2005 Jun 1;79(3):231-41. Epub 2004 Dec 2.
- 18 Waidelich R, Beyer W, Knüchel R, Stepp H, Baumgartner R, Schroder J, Hofstetter A, Kriegmair M. Whole bladder photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid using a white light source. *Urology* 61(2), 332-337 (2003)

## B-10 Auswertung der Stellungnahmen

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind in Kapitel B-9 abgebildet. In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
<b>Ausführungen der Stellungnehmer zum Kriterium „Maßgeblichkeit des Medizinproduktes“ und „neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept“</b>			
<p><b>Laser Light &amp; Life /Steba Biotech S.A.</b></p>	<p><b>Anmerkung/ ggf- Änderungsvorschlag:</b>                      Der Position des GKV-SV wird nicht zugestimmt, da das Arzneimittel TOOKAD für den Therapieerfolg maßgeblich ist und die PDT kein neues theoretisch wissenschaftliches Konzept darstellt.</p> <p>Der Position der DKG und der Patientenvertretung wird zugestimmt.</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p><b>1) Arzneimittelwirkstoff Padeliporfin maßgeblich für den Therapieerfolg (Zerstörung der Krebszellen)</b></p> <p>Für die Anwendung des Verfahrens nach § 137h SGB V muss das Medizinprodukt maßgeblich für den Therapieerfolg sein; dies ist bei der photodynamischen Therapie (PDT) mit TOOKAD nicht der Fall, da hier allein der aktivierte Arzneimittelwirkstoff zum therapeutischen Effekt (Zerstörung der Krebszellen) führt. Bei der Frage, ob ein Medizinprodukt für die Therapie maßgeblich ist, kommt es nach dem G-BA wesentlich auf das Wirkprinzip an. So hat der G-BA in einer Entscheidung vom 20.07.2017 (Liposuktion bei Lipödem; <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4489/2017-07-20_MVV-RL_Liposuktion_TrG.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4489/2017-07-20_MVV-RL_Liposuktion_TrG.pdf</a> ; S6) Folgendes festgestellt:</p> <p><i>„Maßgeblichkeit liegt nur dann vor, wenn der Einsatz von Medizinprodukten zu den Kennmerkmalen der Methode gehört. Eine Methode wiederum ist gekennzeichnet durch ein theoretisch-wissenschaftliche Konzept, welches eine klare Abgrenzung zu anderen Methoden sicherstellen muss. Diese Anforderung <b>bezieht sich in erster Linie auf das Wirkprinzip.</b>“</i></p> <p>(Hervorhebung durch den Verfasser)</p>	<p><b>Position GKV-SV:</b>                      Der Stellungnahme wird nicht zugestimmt.</p> <p><b>Zu 1) Maßgeblichkeit eines Medizinproduktes</b></p> <p>Bei der hier zu bewertenden photodynamischen Therapie (PDT) wird eine lichtempfindliche Substanz (Arzneimittel) infundiert. Das Arzneimittel verteilt sich im gesamten Körper des zu behandelnden Patienten. Durch ein spezifisches Lichtapplikationssystem (Medizinprodukt) wird das Arzneimittel so aktiviert, dass es gezielt in unmittelbarer Umgebung der Aktivierung seine Wirkung entfaltet und auf den Tumor wirkt. Da das Licht nicht nur von dem Arzneimittel, sondern auch von dem Gewebe der zu behandelnden Körperregion absorbiert wird, ist der Therapieeffekt von der Eindringtiefe des Anregungslichtes abhängig. Das Lichtapplikationssystem ist also maßgeblich für den Behandlungserfolg der Methode.</p>	<p><b>BE</b>  <b>GKV-SV:</b>                      Keine Änderung</p> <p><b>BE</b>  <b>DKG, PatV:</b>                      Keine Änderung</p>

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>Eine Maßgeblichkeit des Diodenlasers, der transparenten lichtdurchlässigen Katheter und der Diffusoren (Laserfasern) für die gegenständliche Methode ist zu verneinen, da diese Produkte nicht die therapeutische Wirkung herbeiführen. Die Wirkung der Methode beruht ausschließlich auf dem Gefäßverschluss, der durch die von Padeliporfin freigesetzten reaktiven Sauerstoffverbindungen hervorgerufen wird.</p> <p>Die in der Prostata applizierte Lichtleistung ist so gering, dass es zu keiner nennenswerten Temperaturerhöhung im Prostatagewebe kommt. Es erfolgt keine thermische Destruktion von Tumorgewebe, wodurch sich die Therapie erheblich vom hochintensiven fokussierten Ultraschall (HIFU) oder der Kryotherapie unterscheidet, bei denen der therapeutische Effekt gerade durch die Erwärmung bzw. Kälte herbeigeführt wird. Dies betont auch der GKV-Spitzenverband in seinem Entscheidungsentwurf: <i>„Die ausgesendete Lichtenergie bewirkt keine direkte Erwärmung und Zerstörung von Gewebe. Auch sind die an den Diodenlaser angeschlossenen Laserfasern nicht im direkten Kontakt mit dem noch unmodifizierten Gewebe ...“</i>.</p> <p>Auch aus der Zweckbestimmung des Diodenlasers wird deutlich, dass dieser alleine der Aktivierung des Arzneimittels dient und daneben keine eigenen Wirkungen auf wesentliche Organe hat: <i>„Lasersystem für die vaskuläre photodynamische Therapie (VTP) zur Aktivierung des VTP-Medikaments bei 753 nm“</i>. Dass der Diodenlaser nicht maßgeblich für den Therapieerfolg ist, ergibt sich bereits daraus, dass die Zweckbestimmung keinerlei medizinische Indikation beinhaltet.</p> <p>Auch die Tatsache, dass die Europäische Kommission eine Arzneimittelzulassung für TOOKAD erteilt hat, zeigt, dass dem Arzneimittel die maßgebliche Funktion im Rahmen der vorliegenden Methode zukommt.</p> <p>Die Vorgängerinstitution des G-BA, der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat bereits im Jahr 2001 zur PDT mit Verteporfin Folgendes festgestellt:</p> <p><b>„Der durch Licht angeregte Photosensibilisator interagiert mit dem molekularem Sauerstoff (O<sub>2</sub>) wobei zytotoxischer 3O<sub>2</sub>, freie Radikale und Singulett-Sauerstoff (1O<sub>2</sub>) entstehen.“</b></p> <p><b>„Erst die Anwesenheit eines mit Licht einer geeigneten Wellenlänge angeregten Photosensitizers führt zur biologischen Wirkung. Im Gegensatz zu koagulierenden Lasern erfolgt durch die im Rahmen der PDT verwendeten niedrigerenergetischen Diodenlaser keine thermische Zerstörung der Netzhaut ...“</b></p> <p>(„Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolären klassischen chorioidalen</p>	<p>Nur durch eine optimale Positionierung des Lichtapplikationssystems und Abgabe einer spezifischen Lichtenergie (definierte Wellenlänge und Dauer der Applikation) kann der erwünschte therapeutische Effekt am gewünschten Ort erzielt werden. Die Abhängigkeit des therapeutischen Effekts von der Auswahl und Positionierung der definierten Lichtquelle wird in Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu Padeliporfin beschrieben.</p> <p>Es wird explizit darauf hingewiesen, dass der Behandlungserfolg von der Erreichung eines ausreichenden Leuchtdichtefaktors im Zielgewebe abhängt, für den das Lichtapplikationssystem maßgeblich ist. Die Zweckbestimmung des Lichtapplikationssystems „Lasersystem für die vaskuläre photodynamische Therapie (VTP) zur Aktivierung des VTP-Medikaments bei 753 nm“ lässt darauf schließen, dass kein beliebiges Produkt verwendet werden kann. Die Aktivierung mit 753 nm ist spezifisch für Padeliporfin (jeder Photosensibilisator wird mit einer spezifischen Wellenlänge aktiviert, Verteporfin z.B. mit 695 nm, Chlorin mit 652 nm). Es kann also keine</p>	

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>Neovaskularisationen. Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V" (<a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-249/HTA-Photodynamische_Therapie_.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-249/HTA-Photodynamische_Therapie_.pdf</a>; S. 20) – Hervorhebung durch den Verfasser)</p> <p>Die Interaktion der PDT (Diodenlaser) mit dem Photosensibilisator (TOOKAD) unterscheidet sich vom Wirkprinzip her nicht von der PDT mit Verteporfin, in beiden Fällen resultiert der Gefäßverschluss aus dem Energieübertrag vom Photosensibilisator auf reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies. Dadurch wird das Absterben der Zellen herbeigeführt. Die Wirkungsweise der PDT mit TOOKAD wird in der folgenden Publikation:</p> <p>Scherz A, Salomon Y, Lindner U, Coleman J. Chapter 25 Vascular-Targeted Photodynamic Therapy in Prostate Cancer: From Bench to Clinic. In: Kostron H, Hasan T, editors. Photodynamic Medicine: From Bench to Clinic: The Royal Society of Chemistry; 2016. p. 461-80 und in der graphischen Abbildung 1 im Anhang im Detail beschrieben:</p> <p>Es ist vorliegend eindeutig das Licht bzw. der Laser, der TOOKAD aktiviert und nicht andersherum TOOKAD, das den Effekt des Lasers aktiviert oder verstärkt. Dabei geht der Entwurf des GKV-SV insofern von falschen Tatsachen aus, als behauptet wird die Aktivierung des Photosensibilisators TOOKAD beruhe auf einem photochemischen Effekt (Seite 3). Die Aktivierung von TOOKAD erfolgt vielmehr über einen photophysikalischen Effekt (Absorption) in den Kapillargefäßen der Prostata. Es ist kein chemischer Prozess in der Aktivierung involviert.</p> <p>Theoretisch denkbar wäre auch eine Aktivierung des Arzneimittelwirkstoffs Padeliporfin mit Weisslicht, d.h. ohne Laserlicht, wie die folgende Publikation zeigt: Philipp-Dormston WG, Karrer S, Petering H, Ulrich C, Dirschka T, Berking C, et al. Daylight PDT with MAL - current data and practical recommendations of an expert panel. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG. 2015 Dec;13(12):1240-9.</p> <p>Wenn nun aber auch eine andere Lichtquelle zur Aktivierung des Arzneimittels führen kann, kann das Laserlicht nicht maßgeblich im Sinne des § 137h SGB V sein.</p> <p>Abschließend ist auch darauf hinzuweisen, dass der Bundesgerichtshof (BGH) unter dem Verweis auf die Einschätzung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die Hauptwirkungen der Photodynamischen Therapie in der Onkologie dem Photosensibilisator und nicht dem Laserlicht zugeschrieben hat (Bundesgerichtshof. Urteil vom 24. Juni 2010 - Az.: I ZR 166/08). Der BGH betont insoweit auf Seite 9 (Rn.</p>	<p>beliebige Lichtquelle verwendet werden, wie in der Stellungnahme angeführt wird. Das System muss geeignet sein im Zielgewebe den benötigten Leuchtdichtefaktor zu erreichen.</p> <p>In der Fachinformation wird auch darauf hingewiesen, dass die Instrumente sorgfältig zu kalibrieren sind und die Behandlungssoftware zu verwenden ist, um das Risiko einer klinisch signifikanten extraprostatatischen Nekrose zu reduzieren, da infolge einer falschen Kalibrierung des Lasers oder einer falschen Platzierung der Lichtfasern eine übermäßige extraprostatatische Nekrose auftrat (Fachinformation 2017, S. 6). Sowohl die erwünschte als auch eine unerwünschte Schädigung von Gewebe ist also hauptsächlich auf das Medizinproduktesystem zurückzuführen.</p> <p>Das Medizinprodukt ist also maßgeblich für die Methode. Zu den Kriterien der „besonderen Invasivität“ verweisen wir auf die Tragenden Gründe zum Beschluss.</p> <p><b>Zu 2) Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept</b></p> <p>Den Ausführungen, dass es sich bei der photodynamischen Therapie nicht um ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept</p>	

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>12) des Urteils:  <i>„...weil das Berufungsgericht mit Recht nicht die bei der Anwendung des Mittels der Beklagten allerdings auf physikalischem Gebiet liegende primäre Wirkung, sondern <b>die dadurch ausgelöste, auf pharmakologischem Gebiet liegende weitere Wirkung des Mittels als dessen bestimmungsgemäße Hauptwirkung angesehen hat</b>“</i>                      (Hervorhebung durch den Verfasser)</p> <p>Auch das BfArM betont in einem Schreiben vom 28.04.2003, dass die Wirkung von Photosan auf dem Arzneimittel und nicht auf dem Laser liegt. Auch die nach europäischen Leitlinien maßgebliche Dosis-Wirkungsbeziehung spricht vorliegend dafür die Hauptwirkung dem Arzneimittel TOOKAD und nicht dem Diodenlaser zuzusprechen, da TOOKAD gewichtsabhängig zu dosieren ist (3,66 mg/kg Padeliporfin), während die Belichtung zur Aktivierung von TOOKAD durch den Diodenlaser laut Fachinformation immer die gleiche ist:  <i>„Die Lösung wird mittels intravenöser Injektion über einen Zeitraum von 10 Minuten verabreicht. Direkt im Anschluss wird die Prostata 22 Minuten und 15 Sekunden lang mit Laserlicht bei einer Wellenlänge von 753 nm belichtet, das über interstitielle optische Fasern abgegeben und von einem Lasergerät mit einer Strahlungsleistung von 150 mW/cm Faser und einer Energie von 200 J/cm erzeugt wird.“</i>                      So sind diese Basisparameter in dem Diodenlaser auch voreingestellt, so dass der Anwender hieran nichts ändern kann.                      Zudem zeigt die folgende Publikation, dass ohne TOOKAD (d.h. allein durch die Anwendung von Laserlicht) kein Effekt erzielt wurde:  <i>„It was further confirmed that there was no damage in the control prostate that received only light irradiation (200J/cm<sup>2</sup> or 200J/cm) but no drug.“</i>                      Chen Q, Huang Z, Luck DL, Beckers J, Brun P-H, Wilson BC, et al., WSTO9 (TOOKAD) mediated photodynamic therapy as an alternative modality in the treatment of prostate cancer. In: Proceedings SPIE, Vol4612. Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy XI (6 June 2002): 29-39.</p> <p>Daher betont auch die Zusammenfassung des EPARs eindeutig, dass die durch TOOKAD produzierten freien Radikale zur Zerstörung der Krebszellen führen:  <i>“Once activated, the active substance in Tookad, padeliporfin, triggers the production of high levels of substances known as <b>oxygen radicals, which cause the destruction of the vessels supplying blood to the cancer followed by rapid death of the cancer cells.</b>”</i></p>	<p>handelt, wird nicht zugestimmt.</p> <p>Die Methode „photodynamische Therapie“ wurde zwar bereits 1904 beschrieben. Ihr Einsatz ist jedoch in ihrem technischen Einsatz limitiert, sie ist insbesondere für die Behandlung von oberflächlichen Tumoren geeignet.</p> <p>Die aktuell bestehenden spezifischen OPS-Codes belegen, dass die photodynamische Therapie bisher zur Behandlung von Karzinomen am Auge oder endoskopisch zugänglicher Hohlorgane eingesetzt wird. Der primäre Wirkmechanismus der hier zur Bewertung anstehenden TOKAAD-Methode an der Prostata besteht nicht aus einer unmittelbaren zytotoxischen Wirkung auf die Tumorzellen. Vielmehr soll durch die Behandlung die Blut- und Nährstoffzufuhr des Prostatatumors unterbrochen werden. Im Hinblick auf die oben genannten Ausführungen zu den möglichen Nebenwirkungen können die Erfahrungen mit der photodynamischen Therapie in den anderen Indikationsgebieten nicht übertragen werden. Es ist deshalb von einem neuen theoretisch-wissenschaftlichen Konzept nicht nur in Bezug auf die beschriebenen Behandlungsalternativen, sondern auch in Bezug auf die bereits</p>	

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>(Hervorhebung durch den Verfasser)</p> <p>Die vorliegende Methode basiert damit nicht maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, sondern auf dem Einsatz des Arzneimittels TOOKAD, weshalb ein Verfahren nach § 137h SGB V nicht einzuleiten ist.</p> <p><b>2) Kein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept</b></p> <p>Weiterhin stellt die PDT mit TOOKAD kein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept dar. Zwar ist der Arzneimittelwirkstoff Padeliporfin des Arzneimittels TOOKAD neu, nicht jedoch die photodynamische Therapie, die über Richtlinien des G-BA in diversen Indikationen bereits Eingang in die vertragsärztliche Versorgung gefunden hat. Auch existieren diverse OPS Codes für die PDT. Der mittelbare Wirkmechanismus der PDT, die allein auf die Aktivierung eines sog. Photosensibilisators abzielt, ist dabei immer derselbe: Im Rahmen der PDT wird gezielt Tumorgewebe zerstört und gleichzeitig das gesunde umliegende Gewebe geschont. In der betroffenen Region wird ein Arzneimittelwirkstoff angereichert, der lokal mit Licht geeigneter Wellenlänge und niedriger Leistung aktiviert wird. Dabei entstehen reaktive Sauerstoffverbindungen, die lokal zum Zelltod führen. Dieser Effekt gilt für alle PDT-Therapien - unabhängig vom Anwendungsgebiet - gleichermaßen.</p> <p>Der GKV-SV begründet das Vorliegen eines theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatzes in seinem Entscheidungsentwurf vor allem damit, dass sich die PDT mit TOOKAD von anderen Therapien des Prostatakarzinoms im Frühstadium unterscheidet. Daher begründet er den wesentlichen Unterschied im Wirkprinzip der PDT mit TOOKAD zu anderen Therapiealternativen wie der Hyperthermie oder der Brachytherapie mit der „energiereichen ionisierenden Strahlung“ (Brachytherapie) und dem „strahlen- induzierten Zelltod“ (Hyperthermie) und mithin mit dem Effekt der Energie, der bei der PDT mit TOOKAD nicht gegeben sei. Wir stimmen der Auffassung des GKV-SV insofern zu, dass sich die PDT mit TOOKAD von den o.g. Therapiealternativen unterscheidet. Dieser Unterschied liegt gerade darin, dass bei der PDT mit TOOKAD nicht der Laser selbst den Therapieeffekt herbeiführt. Der Laser wirkt nicht auf die Organe, sondern ausschließlich auf den Arzneimittelwirkstoff Padeliporfin, der zur Freisetzung von Sauerstoffradikalen führt. Mit folgender Aussage des GKV-SV stimmen wir daher nicht überein:</p>	<p>bekanntem photodynamischen Therapien auszugehen. Im Übrigen lässt sich die Neuheit des Therapiekonzepts auch daran erkennen, dass für das Datenjahr 2019 für die „photodynamische Therapie an der Prostata“ ein eingeständiger spezifischer OPS-Kode eingeführt wird (5-602.5 transperineale Laser-gesteuerte photodynamische Therapie zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms).</p> <p><b>Position DKG, PatV:</b></p> <p>Kenntnisnahme der Zustimmung des Stellungnehmers zum Beschlussentwurf von DKG/PatV</p>	

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>„Somit wirkt die abgegebene Energie über den Weg der lokal begrenzten und gezielten Arzneimittelaktivierung gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen ein.“</p> <p>Es ist eben nicht die Energie, die auf den Tumor einwirkt, zumal diese Einwirkung unmittelbar sein muss. Die Energie wird nicht physikalisch weitergegeben. Die vorliegende Methode ist in ihrem theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz nicht neu. Das Behandlungsverfahren mit TOOKAD basiert auf den Grundzügen der seit langem bekannten photodynamischen Therapie, die weltweit breit etabliert und vom G-BA anerkannt ist.</p>		
<p><b>Uni Muenchen Prof. Stief</b></p>	<p><b><u>Anmerkung/ ggf- Änderungsvorschlag:</u></b> Die Position der DKG und der Patientenvertretung wird unterstützt.</p> <p><b><u>Begründung:</u></b> Die PDT ist kein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept Die Photodynamische Therapie (PDT) wird am Klinikum Großhadern bereits seit 3 Jahrzehnten klinisch eingesetzt. Die PDT wurde in ganz unterschiedlichen v.a. aber in onkologischen Indikationen etabliert (Urologie, Neurochirurgie, Dermatologie, HNO, Pneumologie, Gastroenterologie, Ophthalmologie, ...). Am Klinikum wird auch fortlaufend an neuen Indikationen und neuen Photosensitizern auf Studienbasis geforscht: So konnten wir in unserer Klinik auch im Rahmen der Zulassungsstudie selbst bei etwa 10 Behandlungen Erfahrung mit der TOOKAD Anwendung sammeln: Azzouzi AR, Lebdai S, Benzaghoul F, Stief C: Vascular-targeted photodynamic therapy with TOOKAD® Soluble in localized prostate cancer: standardization of the procedure. World J Urol 2015; DOI 10.1007/s00345-015-1535-2 Die PDT gehört in vielen Fachbereichen seit Jahren zum Standard- Curriculum in der Ausbildung unserer Studenten. Der Wirkmechanismus der unterschiedlichen Medikamente ist in den Indikationen im Wesentlichen der gleiche: In der betroffenen Region des Körpers wird ein Arzneimittelwirkstoff angereichert, der lokal mit Licht niedriger Leistung aktiviert wird. Die Energie des Wirkstoffs überträgt sich hierbei auf reaktive Sauerstoffspezies und diese führen zum lokalen Zelltod. Dieser Effekt gilt für alle PDT-Therapien gleichermaßen. Die über den Laser abgegebene Energie wirkt nicht unmittelbar auf das Tumorgewebe ein. Die Lichtenergie wird über Absorption physikalisch auf Padeliporfin übertragen, Padeliporfin gibt seine Energie an Sauerstoff und</p>	<p><b><u>Position GKV-SV:</u></b> Kenntnisnahme. Siehe obige Würdigung.</p> <p><b><u>Position DKG, PatV:</u></b> Kenntnisnahme der Zustimmung des Stellungnehmers zum Beschlussentwurf von DKG/PatV</p>	<p><b>BE</b> <b>GKV-SV:</b> Keine Änderung</p> <p><b>BE</b> <b>DKG, PatV:</b> Keine Änderung</p>

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>Stickstoffverbindungen ab die dann mit den Zellen reagieren. Die verwendeten Medizinprodukte Katheter, Lichtleiter und LASER wirken damit nicht direkt auf wesentliche Funktionen von Organen ein.</p> <p><i>Der Wirkmechanismus der Methode</i></p> <p>Bei der PDT mit Padeliporfin führt das aktivierte Arzneimittel Padeliporfin zur Zerstörung der Krebszellen: Das Laserlicht ist zwar notwendig, um das Arzneimittel zu aktivieren, hat aber selbst keinen therapeutischen Effekt. Wir kennen andere Anwendungen der PDT, bei der das Licht der Sonne genutzt wird (daylight PDT in der Dermatologie) bzw. Weisslichtquellen oder LEDs genutzt werden. Für eine interstitielle Behandlung allerdings empfiehlt es sich Laserlicht zu nutzen, da dadurch die Beleuchtung des Tumorareals in einem für den Patienten akzeptablen Zeitraum von 22 Minuten 15 Sekunden erfolgen kann. Dabei wird der Gefäßverschluss allein durch die von Padeliporfin freigesetzten reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies hervorgerufen.</p> <p>Die in der Prostata applizierte Lichtleistung ist so gering, dass hieraus keine nennenswerte Temperaturerhöhung im Prostatagewebe resultiert. Aus diesen Gründen ist das Arzneimittel und nicht das Laserlicht maßgeblich für den Therapieerfolg.</p>		
<p>Uni Tübingen Prof. Stenzl</p>	<p><b><u>Anmerkung/ ggf- Änderungsvorschlag:</u></b> Ich schließe mich dem Entwurf der DKG und der Patientenvertretung an und widerspreche dem Beschlussentwurf des GKV-Spitzenverbandes.</p> <p><b><u>Begründung:</u></b> Kein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept: Mit der photodynamischen Therapie mit Padeliporfin liegt kein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept vor. Die photodynamische Therapie (PDT) wird schon mehr als 2 Jahrzehnte in der Medizin eingesetzt (Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. Berger AP, Steiner H, Stenzl A, Akkad T, Bartsch G, Holtl L. Urology. 2003 Feb;61(2):338-41). und ist v.a. in der Onkologie eine bekannte und wirksame Methode. Der Wirkmechanismus der PDT beruht darauf, dass an der gewünschten Region im Körper ein Arzneimittel-wirkstoff angereichert wird, der dann mit monochromatischem Licht niedriger Leistung aktiviert wird. Dabei entstehen reaktive Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen und führen zum Zelltod bzw. zum Gefäßverschluss. Dieser Wirkmechanismus und Effekt gilt für alle PDT-Therapien gleichermaßen und ist unabhängig vom eingesetzten Medikament und zu behandelndem Organ. Wie der GKV-Spitzenverband herausstellt, unterscheidet sich das Wirkprinzip der PDT mit TOOKAD natürlich von anderen Therapiealternativen zur Behandlung des</p>	<p><b><u>Position GKV-SV:</u></b> Kenntnisnahme. Siehe obige Würdigung.</p> <p><b><u>Position DKG, PatV:</u></b> Kenntnisnahme der Zustimmung des Stellungnehmers zum Beschlussentwurf von DKG/PatV</p>	<p><b>BE</b> <b>GKV-SV:</b> Keine Änderung</p> <p><b>BE</b> <b>DKG, PatV:</b> Keine Änderung</p>

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>Prostata-karzinoms im Frühstadium. Hyperthermie oder Brachytherapie beruhen auf einem ganz anderen Wirkmechanismus, Prostatektomie ist ein chirurgischer Eingriff. Bei der PDT wird eben nicht durch den Laser selbst der Therapieeffekt induziert. Die über das monochromatische Licht abgegebene Energie wirkt nicht unmittelbar auf die Krebszellen ein. Das ist ein erheblicher Unterschied, da die Energie nicht physikalisch an die Krebszelle weitergegeben wird. Das Medizinprodukt wirkt also nicht auf wesentliche Funktionen von Organen ein.</p> <p>In ihrem theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz ist die PDT mit TOOKAD deshalb nicht neu, denn der Wirkmechanismus der PDT ist seit langem bekannt und wird klinisch in vielen medizinischen Fachrichtungen eingesetzt (Long-term follow-up and histological changes of superficial nonmelanoma skin cancers treated with topical delta-aminolevulinic acid photodynamic therapy. Fink-Puches R, Soyer HP, Hofer A, Kerl H, Wolf P. Arch Dermatol. 1998 Jul;134(7):821-6).</p> <p>Der Wirkmechanismus der Methode: Bei der PDT mit TOOKAD führt allein das aktivierte Arzneimittel TOOKAD zur Zerstörung der Krebszellen.</p> <p>Wie oben dargestellt, ist das monochromatische Licht des Diodenlaser zwar notwendig, um das Arzneimittel zu aktivieren, hat aber selbst keinen therapeutischen Effekt. Der Gefäßverschluss wird allein durch die von TOOKAD freigesetzten Sauerstoffradikale hervorgerufen.</p> <p>Bei der photodynamischen Therapie erfolgt keine thermische Schädigung von Gewebe, was einen Unterschied zu Therapien wie der HIFU oder der Kryotherapie darstellt. (so: Caroline Eymert-Morin, Merzouka Zidane, Souhil Lebdai, Stéphane Triau, Abdel Rahmene Azzouzi, Marie-Christine Rousselet; Histopathology of prostate tissue after vascular-targeted photodynamic therapy for localized prostate cancer; Virchows Arch (2013) 463:547–552, DOI 10.1007/s00428-013-1454-9)</p> <p>Das in der Prostata applizierte Infrarot-Licht hat eine so geringe Leistung, dass hieraus keine nennenswerte Temperaturerhöhung im Prostatagewebe resultiert. Aus diesen Gründen ist das Arzneimittel und nicht das Laserlicht maßgeblich für den Therapieerfolg.</p>		
<p>TU Uni Dresden Prof. Wirth</p>	<p><b>Anmerkung/ ggf- Änderungsvorschlag:</b> Wir stimmen der Position des GKV-Spitzenverbandes nicht zu und unterstützen die Position der DKG und der Patientenvertretung</p> <p><b>Begründung:</b> Kein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept:</p>	<p><b>Position GKV-SV:</b> Kenntnisnahme. Siehe obige Würdigung.</p> <p><b>Position DKG, PatV:</b> Kenntnisnahme der Zustimmung</p>	<p><b>BE</b> <b>GKV-SV:</b> Keine Änderung</p> <p><b>BE</b> <b>DKG, PatV:</b></p>

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>Es liegt kein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept vor. Die photodynamische Therapie (PDT) ist in der Medizin seit mehr als 2 Jahrzehnten bekannt. Sie ist auch bereits in der Onkologie eingesetzt worden. Ihr Wirkmechanismus ist im Wesentlichen unverändert.</p> <p>Der Wirkmechanismus der PDT ist immer gleich: In der betroffenen Region des Körpers wird ein Arzneimittelwirkstoff angereichert, der lokal mit Licht niedriger Leistung aktiviert wird. Die hierbei entstehenden Sauerstoffradikale führen zum Zelltod. Dieser Effekt gilt für alle PDT-Therapien gleichermaßen. Zutreffend argumentiert der GKV-Spitzenverband, dass sich das Wirkprinzip der PDT mit TOOKAD von anderen Therapiealternativen zur Behandlung des Prostata-karzinoms im Frühstadium, wie der Hyperthermie oder der Brachytherapie unterscheidet, die beide auf einem ganz anderen Wirkmechanismus beruhen.</p> <p>Dieser Unterschied ist darin begründet, dass bei der PDT mit TOOKAD nicht der Laser selbst den Therapieeffekt induziert. Die über den Laser abgegebene Energie wirkt nicht unmittelbar auf die Krebszellen ein. Die Energie wird nicht physikalisch an die Krebszelle weitergegeben. Das Medizinprodukt wirkt damit auch nicht auf wesentliche Funktionen von Organen ein. Das Laserlicht selbst verursacht keine Nebenwirkungen.</p> <p>In ihrem theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz ist die PDT mit TOOKAD nicht neu, da der Wirkmechanismus der PDT bekannt ist.</p> <p>Der Wirkmechanismus der Methode:                      Bei der PDT mit TOOKAD führt allein das aktivierte Arzneimittel TOOKAD zur Zerstörung der Krebszellen. Der Diodenlaser ist zwar notwendig, um das Arzneimittel zu aktivieren, hat aber selbst keinen therapeutischen Effekt. Der Gefäßverschluss wird allein durch die von TOOKAD freigesetzten Sauerstoffradikale hervorgerufen. Es erfolgt keine thermische Destruktion von Tumorgewebe, wodurch sich die photodynamische Therapie von der HIFU oder der Kryotherapie unterscheidet (so: Caroline Eymerit-Morin, Merzouka Zidane, Souhil Lebdaï, Stéphane Triaou, Abdel Rahmene Azzouzi, Marie-Christine Rousselet; Histopathology of prostate tissue after vascular-targeted photodynamic therapy for localized prostate cancer; Virchows Arch (2013) 463:547–552, DOI 10.1007/s00428-013-1454-9).</p> <p>Die in der Prostata applizierte Lichtleistung ist so gering, dass hieraus keine nennenswerte Temperaturerhöhung im Prostatagewebe resultiert. Aus diesen Gründen ist primär das Arzneimittel und nicht das Laserlicht maßgeblich für den Therapieerfolg. Dies zeigt schon die Tatsache, dass die Belichtung durch das Laserlicht immer gleich ist (22 Minuten und 15 Sekunden bei einer Wellenlänge von 753 nm mit einer Strahlungs-leistung von 150 mW/cm Faser und einer Energie von</p>	<p>des Stellungnehmers zum Beschlussentwurf von DKG/PatV</p>	<p>Keine Änderung</p>

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	200 J/cm), während der Wirkstoff Padeliporfin je nach Gewicht des Patienten dosiert wird (3,66 mg/kg Padeliporfin).		
<p><b>Uni München</b> <b>PD Dr. Sroka</b></p>	<p><b><u>Anmerkung/ ggf- Änderungsvorschlag:</u></b> Der Position des GKV-SV wird nicht zugestimmt. Die Photodynamische Therapie (PDT) stellt kein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept dar.</p> <p><b><u>Begründung:</u></b> Das PDT-Prinzip wurde Anfang des 20. Jahrhunderts durch H von Tappeiner / O Raab entdeckt. Seit den 70er Jahren erfolgt intensive F&amp;E zur PDT für die Anwendung diverser Tumorerkrankungen (vielfältige Fördermittel BMBF usw.). Seitdem wurden PDT-Verfahren in verschiedenen med. Bereichen etabliert z.B. Dermatologie, HNO, Lunge, Ophthalmologie, Gastroenterologie, etc. Studien für weitere Anwendungen laufen. Eine dem Körper zugeführte Substanz (PS) reichert sich nach einer gewissen Verweildauer im Zielgewebe an. Durch Absorption von Licht mit PS-spezifischer Wellenlänge gibt der so angeregte PS seine Energie an lokal vorhandenem Sauerstoff ab, es entstehen hochreaktive Sauerstoffspezies (1O<sub>2</sub>, Radikale) welche in der Folge mit Zellsubstratmolekülen reagieren und so den selektiven Zelltod (Nekrose, Apoptose, Gefäßzerstörung, Immunreaktionen, Autophagie) einleiten. Aufgrund der Kombination von PS und Licht erforderte die Schaffung der technischen Voraussetzungen erheblichen F&amp;E- und Zulassungs-Aufwand (PS- Entwicklung, Lichtwellenleiter-/Lichtapplikations-Entwicklung, Laser-/ Lichtquellen- Entwicklung). (siehe Allgemeine Literatur zur PDT, z.B. [1,2]) Da die technischen Probleme gelöst sind, kann die PDT für viele Anwendungen angeboten werden. Somit ist die PDT nicht neu. Für das Prostata CA ist die PDT ebenfalls nicht neu: PCA-Anwendungsstudien mit unterschiedlichen PS-Ansätzen bei interstitieller Lichtapplikation belegen dies [3-9]. Zusätzlich belegen die STEBA-Studien das PCA-Anwendungspotential (benefit/risk profil von der EMA positiv bestätigt, STEBA-Zulassungsstudie liegt vor). TOOKAD ist ein vollständig durchuntersuchter PS für die Erzeugung vaskulärer Schädigung im Zielgewebe nach Applikation einer definierten Lichtdosis.[10-13]</p>	<p><b><u>Position GKV-SV:</u></b> Kenntnisnahme. Siehe obige Würdigung.</p> <p><b><u>Position DKG, PatV:</u></b> Kenntnisnahme der Zustimmung des Stellungnehmers zum Beschlussentwurf von DKG/PatV</p>	<p><b>BE</b> <b>GKV-SV:</b> Keine Änderung</p> <p><b>BE</b> <b>DKG, PatV:</b> Keine Änderung</p>

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
<p><b>Eckert &amp; Ziegler BEBIG GmbH</b></p>	<p><b><u>Anmerkung/ ggf- Änderungsvorschlag:</u></b>                      Im Folgenden soll aufgezeigt werden, dass der Einsatz der fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin einen innovativen Therapieansatz für die Behandlung des lokalen Prostatakarzinoms darstellt, der auf einem neuen theoretisch-wissenschaftlichen Konzept basiert.</p> <p>Für die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms stehen grundsätzlich folgende Therapieoptionen zur Verfügung<sup>1</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radikale Prostatektomie</li> <li>• Perkutane Strahlentherapie</li> <li>• LDR-Brachytherapie</li> <li>• HDR-Brachytherapie</li> <li>• Active Surveillance (Aktive Überwachung)</li> <li>• Watchful Waiting (langfristiges Beobachten)</li> <li>• HIFU</li> <li>• Kryotherapie</li> <li>• IRE</li> <li>• VTP</li> <li>• RFA</li> <li>• LITT</li> <li>• Hormontherapie</li> </ul> <p>Hierbei sind jedoch hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU), Kryotherapie/Kaltetherapie. Irreversible Elektroporation (IRE), Vaskuläre photodynamische Therapie(VTP), Fokale Brachytherapie, Radiofrequenzablation (RFA), Laserinduzierte Thermoerapie (LITT)als experimentelle Therapieverfahren zu werten. <sup>2</sup> Die Hormontherapie ist nur bei Patienten mit niedriger Lebenserwartung indiziert. Eine HDR Brachytherapie soll entsprechend der S3 Leitlinie bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils nur ausschließlich im Rahmen von kontrollierten Studien eingesetzt werden. In der Folge werden die Unterschiede des Wirkprinzips der fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin im Vergleich zu den, in der S3 Leitlinie aufgeführten, Therapieverfahren aufgezeigt. Das Ziel der Prostatektomie, ein chirurgisches Verfahren,ist die operative Entfernungder Prostata und dem darin enthaltenen Tumorgewebe. Bei diesem Verfahren beruht das Wirkprinzip auf die vollständige Entfernung des Organs. Dem entgegen steht der Verbleib des Organs und behandelten Tumorgewebes im Körper des Patienten bei der Anwendung von Padeliporfin. Da die Behandlung mit Padeliporfin zu einer veränderten Form der Einwirkung auf den Patienten führt, können die Erfahrungen</p>	<p><b>Position GKV-SV:</b>                      Zustimmungde Kenntnisnahme. Die Stellungnahme wird als Ergänzung der bereits ähnlich aufgeführten eigenen Argumentation betrachtet.</p> <p><b>Position DKG, PatV:</b>                      Die vom Stellungnehmer dargestellte Abweichung im theoretisch-wissenschaftlichen Konzept gegenüber anderen Therapieoptionen ist zwar nachvollziehbar, aber für die vom G-BA zu tätigende Feststellung, ob die Methode die Voraussetzungen nach § 137h SGB V erfüllt, nicht maßgeblich. Schließlich fehlt es sowohl an der Voraussetzung, dass die technische Anwendung auf einem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse im Sinne des 2. Kapitels § 30 Verfahrensordnung des G-BA beruht, als auch an der Maßgeblichkeit der eingesetzten Medizinprodukte.</p>	<p><b>BE</b>  <b>GKV-SV:</b>                      Keine Änderung</p> <p><b>BE</b>  <b>DKG, PatV:</b>                      Keine Änderung</p>

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>und Erkenntnisse der Prostatektomie nicht übertragen werden. Das Therapieverfahren HIFU beruht auf der Annahme, dass durch den Einsatz von thermischer Energie, erzeugt durch Ultraschall, im malignen Prostatagewebe Nekrosen erzeugt werden. Zwar ist sowohl HIFU als auch die fokale vaskuläre photodynamischen Therapie mit Padeliporfin ein volumenreduzierendes Verfahren, allerdings unterscheiden sich beide Verfahren in der Form der wirkenden Energie. Die Wirkungsweise auf den Patienten unterscheidet sich damit wesentlich, eine Übertragung vorliegender Nutzen- Risikobewertungen von HIFU auf das Therapieverfahren mit Padeliporfin ist daher nicht möglich.</p> <p>Im Bereich der Strahlentherapie werden sowohl die perkutane Strahlentherapie als auch die Brachytherapie zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms eingesetzt. Durch die Verabreichung energiereicher ionisierender Strahlen werden die Zellen des Prostatakarzinoms beschädigt und das Absterben der Zellen eingeleitet.</p> <p>Bei beiden Formen der Strahlentherapie unterscheidet sich die Art und Weise der Verabreichung der Energie stark von dem fokalen vaskulären photodynamischen Verfahren mit Padeliporfin. Neben dem Zugangsweg besteht zwischen den genannten Therapieformen auch ein Unterschied in der Form der wirkenden Energie, ionisierende Strahlen bei der Strahlentherapie stehen einer phototoxischen Reaktion bei Padeliporfin gegenüber. Beide Sachverhalte (Form der Energie, Zugangsweg der Energieübertragung) lassen eine Übertragung vorliegender Erkenntnisse über den Nutzen und die Risiken der Strahlentherapie auf das fokale vaskuläre photodynamische Verfahren mit Padeliporfin nicht zu.</p> <p>Bei dem Verfahren der Kryotherapie soll durch Erzeugung von Kälte die Zerstörung von Tumorzellen bewirkt werden. Mittels komprimierten Gases wird eine intrazelluläre Eisbildung mit Beschädigung der Zellmembran und in der Folge der Zelltod herbeigeführt. Die Anwendung des fokalen vaskulären photodynamische Verfahrens mit Padeliporfin zielt dagegen auf die Erzeugung von Nekrosen durch eine phototoxische Reaktion. Dieser Unterschied ist als wesentlich zu betrachten, da der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der Kryotherapie nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz der fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit Padeliporfin bezweckten therapeutischen Effekt der durch Verschluss der umgebenden Gefäße bedingten Nekrose zu erklären.</p> <p>Im Rahmen der aktiven Überwachung erfolgt keine kurative Therapie, sondern soll die Anwendung einer solchen Therapieform durch die permanente Überwachung der Entwicklung des Prostatakarzinoms vorerst vermieden werden. Erst das Auftreten einer Progression bedingt in der Folge die Anwendung einer kurativen Therapie.</p>		

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>Das Wirkprinzip auf den Patienten unterscheidet sich dementsprechend stark von einer aktiven Therapieform. Die Erkenntnisse über die Risiken und den Nutzen der aktiven Überwachung können daher nicht auf die fokale vaskuläre photodynamischen Therapie mit Padeliporfin übertragen werden, da hier ein anderer theoretisch-wissenschaftlicher Ansatz verfolgt wird.</p> <p><b>Begründung:</b>  <sup>1</sup> Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0  <sup>2</sup>Deutsches Krebsforschungszentrum  <a href="http://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/prostatakrebs/behandlung-experimentelle-verfahren.php">http://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/prostatakrebs/behandlung-experimentelle-verfahren.php</a>                      Prostatakrebs: Behandlung bei Prostatakrebs: Experimentelle Verfahren</p>		

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
<b>Ausführungen der Stellungnehmer zum Kriterium „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“</b>			
<p><b>Laser Light &amp; Life /Steba Biotech S.A.</b></p>	<p><b><u>Anmerkung/ ggf- Änderungsvorschlag:</u></b> Der Position des GKV-SV wird nicht zugestimmt.</p> <p>Der Position der DKG und der Patientenvertretung wird zugestimmt, da der Diodenlaser als Medizinprodukt der Klasse IIb mangels direkter Einwirkung auf Organe keinen besonders invasiven Charakter aufweist.</p> <p><b><u>Begründung:</u></b> <b>Kein invasiver Charakter des Diodenlasers</b> Medizinprodukte der Klasse IIb weisen nach der Verfahrensordnung des G-BA (Kapitel 2, § 30 Abs. 4, ebenso: § 2 Abs. 4 MeMBV) nur dann einen besonders invasiven Charakter auf, wenn sie mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirken. Entscheidend ist, dass das Medizinprodukt einen besonders invasiven Charakter aufweist. Maßgeblich ist daher vorliegend allein, ob der Diodenlaser einen besonders invasiven Charakter aufweist. Die Verfahrensordnung des G-BA stellt insoweit explizit auf die Zweckbestimmung des Medizinprodukts ab, um zu beurteilen, ob eine gezielte Einwirkung auf wesentliche Funktionen der Organe vorliegt (Kapitel 2, § 30 Abs. 4a). Der Diodenlaser sendet zwar Energie in Form von Infrarotlicht niedriger Leistung über Lichtleiter in die Prostata, diese Energie wirkt aber nicht gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen ein. Der Diodenlaser aktiviert vielmehr den Arzneimittelwirkstoff Padeliporfin, da er mittels Photonen bei einer Wellenlänge von 753 nm tief in die Prostata eindringen kann. Dies verursacht aber keine Veränderung der Temperatur des Gewebes, da die Lichtabsorption durch das Gewebe bei dieser Wellenlänge minimal ist. Die verwendete Leistungsdichte liegt unterhalb des für die Beleuchtung der Haut zulässigen Expositionsgrenzwertes laut der Verordnung zu künstlicher optischer Strahlung (OStrV). Die Leistung bzw. Intensität des Laserlichts variiert zudem nicht, sondern ist immer gleich, unabhängig von der verwendeten Dosis des Arzneimittels TOOKAD. Das Laserlicht ist dabei nicht auf eine bestimmte Stelle in der Prostata ausgerichtet, es verteilt sich vielmehr durch die Diffusoren (Laserfasern) gleichmäßig im zu behandelnden Prostatalappen. Die ausgesendete Lichtenergie liegt daher im nicht-thermischen Bereich und bewirkt</p>	<p><b><u>Position GKV-SV:</u></b> Kenntnisnahme; siehe obige Würdigung.</p> <p><b><u>Position DKG, PatV:</u></b> Kenntnisnahme der Zustimmung des Stellungnehmers zum Beschlussentwurf von DKG/PatV</p>	<p><b>BE</b> <b>GKV-SV:</b> Keine Änderung</p> <p><b>BE</b> <b>DKG, PatV:</b> Keine Änderung</p>

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>daher keine direkte Erwärmung und Zerstörung von Gewebe. Dies anerkennt auch der GKV-Spitzenverband in seinem Entscheidungsentwurf.</p> <p>Auch haben die an den Diodenlaser angeschlossenen Laserfasern keinen direkten Kontakt mit dem Gewebe, da sie sich innerhalb der lichtdurchlässigen transparenten Katheter befinden. Das Laserlicht verursacht weder den im EPAR beschriebenen therapeutischen Effekt noch die darin beschriebenen Nebenwirkungen, die überwiegend durch den Katheter verursacht werden. Die Lichtenergie selbst löst damit nicht unmittelbar den beabsichtigten Gefäßverschluss und das daraus folgende Absterben der Prostatakarzinomzellen aus. Vielmehr aktiviert sie den Arzneimittelwirkstoff Padeliporfin. Aufgrund der geringen Intensität gibt es auch keine unmittelbare Einwirkung der Lichtenergie auf die Prostata und benachbarter Organe und damit erst recht nicht auf deren jeweilige wesentliche Funktionen zu erwarten.</p> <p>Generell kann von einem thermischen Effekt bei Laserlicht erst bei höheren Temperaturen als 43 Grad Celsius ausgegangen werden, wobei nach der folgenden Publikation keine thermischen Effekte in der photodynamischen Therapie berichtet wurden: Okuyama S, Nagaya T, Ogata F, Maruoka Y, Sato K, Nakamura Y, et al. Avoiding thermal injury during near-infrared photoimmunotherapy (NIR-PIT): the importance of NIR light power density. Oncotarget. 2017 Dec 22;8(68): pp 113194-201.</p> <p>Auch der GKV-Spitzenverband betont in dem Entscheidungsvorschlag wiederholt, dass die ausgesandte Lichtenergie keine Zerstörung von Gewebe bewirke:  <b>„Die ausgesandete Lichtenergie bewirkt keine direkte Erwärmung und Zerstörung von Gewebe.“</b>  <b>„...auch wenn eine unmittelbare Einwirkung der Lichtenergie auf die Prostata und benachbarte Organe aufgrund der geringen Lichtleistung nicht zu erwarten ist.“</b>            (Hervorhebung durch den Verfasser)</p> <p>Der Entscheidungsvorschlag des GKV-SV ist jedoch insofern widersprüchlich, da die Wirkung der PDT mit TOOKAD trotz der o.g. Aussagen dem Diodenlaser zugesprochen wird.</p> <p><i>„Somit wirkt die abgegebene Energie über den Weg der lokal begrenzten und gezielten Arzneimittelaktivierung gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen ein.“</i></p> <p>Diese Schlussfolgerung steht im Widerspruch zu den o.g. Aussagen. Der GKV-SV übersieht, dass das Medizinprodukt nach den gesetzlichen Vorgaben gezielt (d.h. unmittelbar) auf die wesentlichen Funktionen der Organe einwirken muss und den</p>		

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>therapeutischen Effekt damit selbst herbeiführen muss. Dies ist bei dem Diodenlaser aber auch nach dem GKV-SV nicht der Fall.</p> <p>Die Notwendigkeit einer unmittelbaren Einwirkung des Medizinprodukts auf das Organ ergibt sich einerseits dem Gesetzestext („gezielt“), und andererseits aus den Tragenden Gründen zur G-BA Verfahrensordnung, wonach das Medizinprodukt <i>„unmittelbar allein die Abtötung des Tumorgewebes ... intendieren“</i> muss.</p> <p>Zugleich zeigen die Gesetzesmaterialien zu § 137h SGB V, dass der Gesetzgeber den Anwendungsbereich der Vorschrift restriktiv verstanden wissen wollte und das Gefährdungspotential des Medizinprodukts als maßgebliches Kriterium für die Invasivität des Medizinprodukts zugrunde gelegt hat.</p> <p>Nach § 137h Abs. 2 Satz 1 SGB V ist zunächst ein besonders invasiver Charakter des Medizinprodukts notwendig. Das bloße Einführen des Medizinprodukts in den Körper reicht hierzu nicht aus. Ausführungen, warum der Diodenlaser besonders invasiv ist, macht der GKV-SV nicht. Er betont vielmehr, dass dieser nicht auf das Gewebe einwirkt.</p> <p>Nach § 2 Abs. 4 MeMBV müsste der Diodenlaser zudem auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirken. Ein Einwirken auf die genannten Organe ist vorliegend nicht gegeben. Grundsätzlich kommt nach dem Gesetz aber auch ein Einwirken auf andere Organe in Betracht, dies aber nur bei einem entsprechenden Gefährdungspotential:</p> <p><i>„Da die Aufzählung nicht abschließend ist, können aber auch erhebliche Eingriffe in andere Organe und Organsysteme, ... besonders invasiv sein, wenn sie mit einem entsprechenden Gefährdungspotential für eine wesentliche Funktion dieser Organe oder Organsysteme einhergehen.“</i></p> <p>(Referentenentwurf Bundesministerium für Gesundheit Bearbeitungsstand: 09.12.2015 9:49 Uhr Medizinprodukteverfahrenbewertungsverordnung – MeMBV, Seite 7  <a href="https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/M/MeMBV_Verordnungsentwurf_Stand_9_Dez_15.pdf">https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/M/MeMBV_Verordnungsentwurf_Stand_9_Dez_15.pdf</a> – Hervorhebung durch den Verfasser)</p>		

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>Auf die Notwendigkeit des Vorliegens eines Gefährdungspotentials stellt auch der G-BA in den Tragenden Gründen zur Änderung der Verfo für das Verfahren nach § 137h SGB V ab (Seite 3).</p> <p>Ein solches erhebliches Gefährdungspotential ist in Bezug auf den Diodenlaser aber aus den o.g. Gründen nicht gegeben, da dieser nicht auf das Gewebe einwirkt. Aber selbst, wenn man auf die PDT mit TOOKAD insgesamt abstellen würde, liegt ein erhebliches Gefährdungspotential ausweislich der bereits vorgelegten Summary of Product Characteristics (SmPC) nicht vor, wie folgende Aussagen aus der SmPC belegen:</p> <p><i>„Aufgrund der kurzen Wirkdauer von TOOKAD wird jedoch davon ausgegangen, dass das Risiko einer gesteigerten Phototoxizität gering ist, vorausgesetzt, die Vorsichtsmaßnahmen gegen Lichteinwirkung werden strengstens eingehalten.“</i></p> <p>Auch der European Public Assessment Reports (EPAR) belegt, dass die PDT durch TOOKAD von Patienten grundsätzlich gut toleriert wird, so dass das Gefährdungspotential gering sein dürfte:</p> <p><i>„When given alone, as in the healthy volunteer study, Tookad is very well tolerated. However, there is a risk of phototoxicity and, as a result, precautions against exposure to light during the procedure and for a short time afterward is necessary.“</i></p> <p><i>“Adverse events from Tookad –VTP are mainly local genito-urinary effects“</i></p> <p>Weiterhin sind die Anforderungen an die Invasivität hoch, wie bereits der Umstand zeigt, dass bei einem Klasse III Medizinprodukt die wesentliche Funktion eines Organs verändert oder ersetzt werden muss (§ 2 Abs. 3 MeMBV). Es wäre vor dem Hintergrund der Intention des Gesetzgebers und der Aufzählungen der maßgeblichen Organe im Gesetz nicht zulässig diese hohen Anforderungen an das Ausmaß der Invasivität bei Klasse IIb Medizinprodukten herabzusetzen.</p> <p>Dies wird auch in der Gesetzesbegründung zur MeMBV deutlich, wonach nur wenige Medizinprodukte der Klasse IIb dem Verfahren des § 137h SGB V unterfallen:</p> <p><b><i>„Die Regelung betrifft Medizinprodukte der Klasse IIb, die <b>nur in wenigen Fällen die Voraussetzungen für eine Anwendbarkeit des Verfahrens nach § 137h SGB V erfüllen.</b>“</i></b></p> <p>(Referentenentwurf BMG, Bearbeitungsstand: 09.12.2015 9:49 Uhr, MeMBV, Seite 7 <a href="https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/M/MeMBV_Verordnungsentwurf_Stand_9_Dez_15.pdf">https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/M/MeMBV_Verordnungsentwurf_Stand_9_Dez_15.pdf</a> – Hervorhebung durch den Verfasser)</p>		

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>Dabei geht der Gesetzgeber in der Begründung zur MeMBV davon aus, dass eine Invasivität bei Medizinprodukten, die mittels „ionisierender Strahlung“ gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen einwirken, vorliegen kann. Auch der G-BA geht in den Tragenden Gründen zur Änderung der VerfO für das Verfahren nach § 137h SGB V davon aus, dass Medizinprodukte „zur Krebsbestrahlung“ von der Regelung des § 137h SGB V umfasst sein können, wenn sie „<i>unmittelbar allein die Abtötung des Tumorgewebes .... intendieren</i>“ und „<i>eine gleichzeitige Betroffenheit einer wesentlichen Funktion dieser Organe naheliegend ist</i>“. (Hervorhebung durch den Verfasser)</p> <p>Diese Voraussetzungen sind bei dem Diodenlaser nicht erfüllt. Dieser unterscheidet sich maßgeblich von einer ionisierenden Strahlung und von einer onkologischen Bestrahlung, bei der jeweils die Strahlung zur Zerstörung des Krebses führen soll. Jedoch führt der Diodenlaser weder unmittelbar noch allein zur Abtötung des Tumorgewebes.</p> <p>Bei einer ionisierenden Strahlung wird jedoch die Strahlendosis angepasst, was bei TOOKAD nicht der Fall ist, da hier immer die gleiche Lichtmenge verwendet wird. Dies zeigt bereits, dass bei TOOKAD anders als bei ionisierender Strahlung der Wirkmechanismus anders ist und nicht auf dem Licht liegt.</p> <p>Auch erscheint uns die vom GKV-SV auf S 5, vorletzter Absatz, beschriebene Funktion nicht zutreffend:  <i>„.....in denen das Medizinprodukt Energie aussendet und auf ein zuvor modifiziertes Gewebe gezielt einwirkt und so ein wesentliche Funktion beeinflusst.“</i></p> <p>Bei der PDT mit TOOKAD wird kein Gewebe vor der Anwendung des Laserlichts modifiziert. Auch die folgenden beiden Publikationen zeigen, dass die Anwendung der photodynamischen Therapie mit TOOKAD sicher ist, vom Patienten gut toleriert wird und keinen thermalen Effekt erzeugt:</p> <p>Trachtenberg J, Bogaards A, Weersink RA, Haider MA, Evans A, McCluskey SA, et al. Vascular Targeted Photodynamic Therapy With Palladium-Bacteriopheophorbide Photosensitizer for Recurrent Prostate Cancer Following Definitive Radiation Therapy: Assessment of Safety and Treatment Response. <i>The Journal of Urology</i>. 2007;178(5):1974-9.</p> <p>Moore CM, Azzouzi AR, Barret E, Villers A, Muir GH, Barber NJ, et al. Determination of optimal drug dose and light dose index to achieve minimally invasive focal ablation of localised prostate cancer using WST11-vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy. <i>BJU international</i>. 2015 Dec;116(6):888-96.</p>		

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>Der Diodenlaser und die Laserfasern sind daher nicht als Medizinprodukte hoher Risikoklasse nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V einzustufen.</p>		
<p><b>Uni Muenchen Prof. Stief</b></p>	<p><b><u>Anmerkung/ ggf- Änderungsvorschlag:</u></b> Der Position der DKG und der Patientenvertretung wird zugestimmt.</p> <p><b><u>Begründung:</u></b> <i>Invasivität der Medizinprodukte</i> Der Diodenlaser wirkt weder mittels Aussendung von Energie noch durch die Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen der Prostata ein. Die in der Prostata applizierte Lichtleistung so gering, dass hieraus keine nennenswerte Temperaturerhöhung im Prostatagewebe resultiert: Es erfolgt keine thermische Schädigung von Prostatagewebe. Die verwendeten Lichtleiter bzw. der Laser kommen nicht in direkten Kontakt mit dem Gewebe, da die Fasern nur innerhalb des Katheters eingesetzt werden. Aufgrund der geringen Intensität des Laserlichts existiert keine unmittelbare Einwirkung der Lichtenergie auf die Prostata und benachbarter Organe. Die verwendeten Medizinprodukte bewirken allein und unmittelbar keine Gewebsschädigung. Allein die Tatsache, dass der Diodenlaser über die Katheter in den Körper eingeführt wird, führt nicht dazu, dass die Applikation besonders invasiv ist, da mit der Anwendung kein besonders hohes Gefährdungspotential verbunden ist, was auch die Zulassungsstudie der EMA bestätigt hat. (so: Abdel-Rahmène Azzouzi, Eric Barret, Caroline M. Moore, Arnaud Villers, Clare Allen, Avigdor Scherz, Gordon Muir, Michel de Wildt, Neil J. Barber, Souhil Lebdaï and Mark Emberton; <i>TOOKAD® Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer</i>; <i>BJU Int</i> 2013; 112: 766–774, doi:10.1111/bju.12265; ebenso: Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, et al.: <i>Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial</i>. <i>Lancet Oncol</i> 2017;18(2): 181-91 Das Behandlungsverfahren mit Padeliporfin ist aus meiner Sicht nicht besonders invasiv.</p>	<p><b><u>Position GKV-SV:</u></b> Kenntnisnahme. Siehe obige Würdigung.</p> <p><b><u>Position DKG, PatV:</u></b> Kenntnisnahme der Zustimmung des Stellungnehmers zum Beschlussentwurf von DKG/PatV</p>	<p><b>BE</b> <b>GKV-SV:</b> Keine Änderung</p> <p><b>BE</b> <b>DKG, PatV:</b> Keine Änderung</p>
<p><b>Uni Tübingen Prof. Stenzl</b></p>	<p><b><u>Anmerkung/ ggf- Änderungsvorschlag:</u></b> Ich schließe mich dem Entwurf der DKG und der Patientenvertretung an. Der Position des GKV- Spitzenverbandes stimme ich nicht zu.</p>	<p><b><u>Position GKV-SV:</u></b> Kenntnisnahme. Siehe obige Würdigung.</p>	<p><b>BE</b> <b>GKV-SV:</b> Keine Änderung</p>

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p><b><u>Begründung:</u></b>                      Invasivität der monochromatischen Lichtstrahlen eines Diodenlasers:                      Die monochromatischen Lichtstrahlen eines Diodenlasers wirken weder mittels Aussendung von Energie noch durch die Abgabe radioaktiver Stoffe direkt und gezielt auf wesentliche Funktionen der Prostata ein. Wie bereits ausgeführt ist in der Prostata die applizierte Lichtleistung so gering, dass hieraus keine nennenswerte Temperaturerhöhung im Prostatagewebe resultiert. Die Laserleistung liegt weit unterhalb der Schwelle zur Erzeugung eines thermischen Effekts und dient lediglich der Aussendung von Lichtstrahlen einer definierten Wellenlänge zur Initiierung einer Photoreaktion. Das angeregte Padeliporfin Molekül leitet dann die Gewebereaktion ein: den Gefäßverschluss.                      Es erfolgt keine thermische Destruktion von Tumorgewebe. Die Lichtabsorption durch das Gewebe ist bei der verwendeten Wellenlänge von 753 nm minimal. Zudem kommt die Laserfaser nicht in direkten Kontakt mit dem Gewebe. Die Lichtleiter sind innerhalb eines dünnen Katheterschlauches eingebettet. Das Laserlicht ist auch nicht auf eine bestimmte Stelle in der Prostata ausgerichtet, es verteilt sich vielmehr durch die Diffusoren gleichmäßig in der Prostata. Aus diesen Gründen verändert sich die Temperatur des Gewebes nicht, wie der GKV-Spitzenverband selbst feststellt.                      Aufgrund der geringen Intensität des Laserlichts erfolgt keine unmittelbare Einwirkung der Lichtenergie auf die Prostata und benachbarter Organe, weshalb erst recht kein Einfluss auf deren jeweilige wesentliche Funktionen zu erwarten ist. Auch dies wird ja vom GKV-Spitzenverband bestätigt.                      Der Diodenlaser (das Medizinprodukt) bewirkt nicht unmittelbar und allein die Abtötung des Tumorgewebes.                      Dass der Diodenlaser über die Katheterschläuche in den Körper eingeführt wird, führt nicht dazu, dass die Applikation besonders invasiv ist, da mit der Anwendung kein besonders hohes Gefährdungspotential verbunden ist (so: Abdel-Rahmène Azzouzi, Eric Barret, Caroline M. Moore, Arnaud Villers, Clare Allen, Avigdor Scherz, Gordon Muir, Michel de Wildt, Neil J. Barber, Souhil Lebdai and Mark Emberton; <i>TOOKAD® Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer</i>; <i>BJU Int</i> 2013; 112: 766–774, doi:10.1111/bju.12265; ebenso: Hiral Patel, Rosemarie Mick, Jarod Finlay, Timothy C. Zhu, Elizabeth Rickter, Keith A., Cengel, S. Bruce Malkowicz, Stephen M. Hahn, and Theresa M. Busch <i>Motexafin lutetium-photodynamic therapy of prostate cancer: Short and long term effects on PSA</i>, <i>Clin Cancer Res.</i> 2008 August 1; 14(15): 4869–4876. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0317).</p>	<p><b><u>Position DKG, PatV:</u></b>                      Kenntnisnahme der Zustimmung des Stellungnehmers zum Beschlussentwurf von DKG/PatV</p>	<p><b>BE</b>  <b>DKG, PatV:</b>                      Keine Änderung</p>

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>Auch wird bei der PDT mit TOOKAD keine ionisierende Strahlung erzeugt (so: Neil E. Martin, Stephen M. Hahn, Interstitial photodynamic therapy for prostate cancer: a developing modality, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy (2004) 1, 123—136, doi:10.1016/S1572-1000(04)00037-7).</p> <p>Die Methode ist klar von anderen Methoden abzugrenzen, bei denen eine Bestrahlung des Tumors eingesetzt wird. Der Diodenlaser führt weder unmittelbar noch allein zur Nekrose des Tumorgewebes. Bei einer ionisierenden Strahlung wird jedoch die Strahlendosis angepasst, was bei TOOKAD nicht der Fall ist, da hier immer die gleiche Lichtmenge verwendet wird.</p> <p>Bei der PDT mit TOOKAD wird kein Gewebe vor der Anwendung des monochromatischen Lichts modifiziert. Die Methode ist daher nicht besonders invasiv</p>		
<p>TU Uni Dresden Prof. Wirth</p>	<p><b><u>Anmerkung/ ggf- Änderungsvorschlag:</u></b> Auch insoweit stimmen wir der Position des GKV-SV nicht zu.</p> <p>Der Position der DKG und der Patientenvertretung stimmen wir zu</p> <p><b><u>Begründung:</u></b> Invasivität des Diodenlasers Der Diodenlaser wirkt weder mittels Aussendung von Energie noch durch die Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen der Prostata ein. Wie bereits ausgeführt ist in der Prostata applizierte Lichtleistung so gering, dass hieraus keine nennenswerte Temperaturerhöhung im Prostatagewebe resultiert. Zudem erfolgt keine thermische Destruktion von Tumorgewebe. Die Lichtabsorption durch das Gewebe ist bei der verwendeten Wellenlänge von 753 nm minimal. Zudem kommt der Laser nicht in direkten Kontakt mit dem Gewebe, da er nur innerhalb des Katheters eingesetzt wird. Das Laserlicht ist auch nicht auf eine bestimmte Stelle in der Prostata ausgerichtet, es verteilt sich vielmehr durch die Diffusoren (Laserfasern) gleichmäßig in der Prostata. Aus diesen Gründen verändert sich die Temperatur des Gewebes nicht, wie der GKV-Spitzenverband zutreffend selbst feststellt. Aufgrund der geringen Intensität des Laserlichts existiert keine unmittelbare Einwirkung der Lichtenergie auf die Prostata und benachbarter Organe, weshalb erst recht kein Einfluss auf deren jeweilige wesentliche Funktionen zu erwarten ist. Auch dies stellt der GKV-Spitzenverband zutreffend fest. Der Diodenlaser (das Medizinprodukt) allein bewirkt nicht unmittelbar und allein die Abtötung des Tumorgewebes. Allein die Tatsache, dass der Diodenlaser über die Katheter in den Körper eingeführt wird, führt nicht dazu, dass die Applikation besonders invasiv ist, da mit der</p>	<p><b><u>Position GKV-SV:</u></b> Kenntnisnahme. Siehe obige Würdigung.</p> <p><b><u>Position DKG, PatV:</u></b> Kenntnisnahme der Zustimmung des Stellungnehmers zum Beschlussentwurf von DKG/PatV</p>	<p><b>BE</b> <b>GKV-SV:</b> Keine Änderung</p> <p><b>BE</b> <b>DKG, PatV:</b> Keine Änderung</p>

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>Anwendung kein besonders hohes Gefährdungspotential verbunden ist (so: Abdel-Rahmène Azzouzi, Eric Barret, Caroline M. Moore, Arnaud Villers, Clare Allen, Avigdor Scherz, Gordon Muir, Michel de Wildt, Neil J. Barber, Souhil Lebdai and Mark Emberton; <b>TOOKAD®</b> Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer; <i>BJU Int</i> 2013; 112: 766–774, doi:10.1111/bju.12265; ebenso: Hiral Patel, Rosemarie Mick, Jarod Finlay, Timothy C. Zhu, Elizabeth Rickter, Keith A., Cengel, S. Bruce Malkowicz, Stephen M. Hahn, and Theresa M. Busch Motexafin lutetium-photodynamic therapy of prostate cancer: Short and long term effects on PSA, <i>Clin Cancer Res.</i> 2008 August 1; 14(15): 4869–4876. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0317).</p> <p>Auch wird bei der PDT mit <b>TOOKAD</b> keine ionisierende Strahlung erzeugt (so: Neil E. Martin, Stephen M. Hahn, <i>Interstitial photodynamic therapy for prostate cancer: a developing modality, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy</i> (2004) 1, 123–136, doi:10.1016/S1572-1000(04)00037-7)</p> <p>Die Methode ist klar von anderen Methoden abzugrenzen, bei denen eine Bestrahlung des Tumors eingesetzt wird. Denn der Diodenlaser führt weder unmittelbar noch allein zur Abtötung des Tumorgewebes. Bei einer ionisierenden Strahlung wird jedoch die Strahlendosis angepasst, was bei <b>TOOKAD</b> nicht der Fall ist, da hier immer die gleiche Lichtmenge verwendet wird.</p> <p>Bei der PDT mit <b>TOOKAD</b> wird kein Gewebe vor der Anwendung des Laserlichts modifiziert. Die Methode ist daher nicht besonders invasiv.</p>		
<p><b>Uni München</b> <b>PD Dr. Sroka</b></p>	<p><b>Anmerkung/ ggf- Änderungsvorschlag:</b> Der Position der DKG und der Patientenvertretung wird zugestimmt. Die beteiligten Medizinprodukte: Katheter, IR-Laser und Lichtleiter stellen keine Medizinprodukte hoher Risikoklasse mit besonders invasivem Charakter dar.</p> <p><b>Begründung:</b> TOOKAD hat zudem eine kurze Verweildauer im Gewebe und wird rasch ausgeschleust (Halbwertszeit im Blutplasma im Bereich 1 Stunde.) PDT zeichnet sich dadurch aus, dass eine Lichtdosis unterhalb der thermischen Reaktionsschwelle vom Gewebe appliziert wird. Hierzu werden entsprechende Lichtverteilungsrechnungen durchgeführt [14-15]. Es werden keine Temperaturen oberhalb von 42°C im Gewebe erzeugt. Somit ist dieser Aspekt insbesondere von thermisch- nekrotisierenden und -abladierenden Verfahren mit T&gt;60°C zu unterscheiden. Temperaturbasierte Verfahren sind nicht zellselektiv.</p>	<p><b>Position GKV-SV:</b> Kenntnisnahme. Siehe obige Würdigung.</p> <p><b>Position DKG, PatV:</b> Kenntnisnahme der Zustimmung des Stellungnehmers zum Beschlussentwurf von DKG/PatV</p>	<p><b>BE</b> <b>GKV-SV:</b> Keine Änderung</p> <p><b>BE</b> <b>DKG, PatV:</b> Keine Änderung</p>

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>Die Nutzung von LASERn und speziellen Lichtwellenleitern mit radial-diffuser Emission dient der spezifischen Anwendung im Prostata-Gewebe (volumige Tumorentität). LASER mit auf TOOKAD Absorption abgestimmter Wellenlänge im IR bei 753 nm finden Einsatz speziell für die interstitielle Anwendung.[16-17]</p> <p>Ansonsten kann PDT generell auch mit Weißlicht (z.B. Lampen) erfolgen, sobald vom PS die entsprechende Wellenlänge absorbiert wird (z.B.: Tappeiner, heutige Anwendungen: Dermatologie-Lampen bzw. Daylight-Therapie, Harnblasen-PDT mit Weißlicht [18] ).Die bei der PCA-TOOKAD-Anwendung genutzten Lichtwellenleiter-Diffusoren bestehen aus zugelassenem Material und werden thermisch nicht belastet. Zudem besteht kein unmittelbarer Gewebekontakt durch die Verwendung einer Führungshülle (Katheter).</p> <p>Eine Gefährdung alleine durch das Laserlicht kann ausgeschlossen werden. Das LASER- Gerät erlaubt nur eine fixe, limitierte Emissionsintensität von 0,15 W/cm Diffusorlänge oder maximal 0,75W für einen 5 cm Diffusor. Die Licht-Intensitätsberechnung für den realen Fall belegt, bei: 150 mW/cm-Diffusorlänge und einem Durchmesser des Katheters von 2 mm, eine Intensität auf der Katheter-Gewebe-Kontaktfläche von 240 mW/cm<sup>2</sup>. Der Vergleich zum Expositionsgrenzwert für Haut (<math>E = 2 * 1,276 * 103 \text{ W/m}^2 = 2,55 \text{ kW/m}^2 \approx 0,255 \text{ W/cm}^2</math>) beträgt 255 mW/cm<sup>2</sup>.</p> <p>Somit liegt die Lichtintensität unter dem Grenzwert, der für die Exposition der Haut bei einer Beleuchtung über 8 Stunden erlaubt ist. Während der Therapie wird nur über einen Zeitraum von 22 min 15 s beleuchtet. (s. Anlage 4 TROS Laserstrahlung: Expositionsgrenzwerte)</p> <p><a href="https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TROS/pdf/TROS-Laser-Teil-2.pdf?__blob=publicationFile&amp;v=2">https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TROS/pdf/TROS-Laser-Teil-2.pdf?__blob=publicationFile&amp;v=2</a></p> <p>Diese Exposition erzeugt keinerlei thermische Effekte und dient einzig der Anregung des PS, der mit der PDT-Reaktion eine Vaso Okklusion mit anschließendem chemisch-biologischen Zelltod einleitet.</p> <p>Der Laser ist sinnvoll, weil das Licht für interstitielle Anwendungen in den Lichtwellenleiter eingekoppelt werden muss. Der Einsatz alternativer Lichtquellen (z.B. Lampen, LED, ..) ist prinzipiell möglich, allerdings wäre die Beleuchtungsdauer bei deren Leistungskategorie sehr verlängert.</p> <p>Fazit: Bei dem hier durch die Europäische Arzneimittelbehörde zugelassenen Verfahren zur Behandlung des Prostata-Frühhkarzinoms ist medizintechnisch kein</p>		

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>hohes Risiko vorhanden.  <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/10/WC500237767.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/10/WC500237767.pdf</a></p>		
<p><b>Eckert &amp; Ziegler GmbH</b></p>	<p><b><u>Anmerkung/ ggf- Änderungsvorschlag:</u></b>            Unter 2.2. des eingereichten Formulars zur Beratungsanforderung wird das theoretischwissenschaftliche Konzept für den Einsatz des Arzneimittels Padeliporfin für die Indikation des lokalisierten Prostatakarzinoms beschrieben. Im Folgenden soll dargestellt werden, inwiefern das beschriebene Therapieverfahren auf den Einsatz von Medizinprodukten beruht. Die Darlegung der Anwendung des Arzneimittels schildert die Notwendigkeit des Einsatzes anderer Medizinprodukte. Ohne die Einbeziehung dieser Medizinprodukte würde die Methode bei der genannten Indikation das beschriebene, sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes, theoretisch-wissenschaftliche Konzept nicht einhalten. Damit beruht die Methode gem. 2. Kapitel § 32 Absatz 3 VerfO maßgeblich auf einem Medizinprodukt.            Die Umsetzung der Methode erfordert den Einsatz folgender Medizinprodukte:            - Diodenlaser            - Laserfaser            - Lichtdurchlässige Katheter            - Planungssoftware (entsprechend den Behandlungsplan werden lichtdurchlässige Katheter im Zielgebiet positioniert. Ohne eine Behandlungsplanungssoftware ist keine sichere und effektive Anwendung der Methodik möglich).            Das Arzneimittel Padeliporfin bedarf einer, durch Laserlicht, induzierte, photochemische Aktivierung zur Realisierung des Wirkprinzips. Die Aktivierung soll lokal in den Zellen des Tumorgewebes und umgebenden Blutgefäßen erfolgen. Erst nach der Aktivierung bewirkt Padeliporfin die Entstehung von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen, die zu einem Verschluss von Blutgefäßen in der Zielregion führen. Die Einbeziehung der genannten Medizinprodukte ist als Ursache für die Wirkung des Arzneimittel obligatorisch, da der Einsatz von Diodenlaser und Laserfasern die Erzeugung von Licht in dem Zielgebiet und in der Folge die Aktivierung von Padeliporfin ermöglicht. Darüber hinaus sichert die Verwendung der Planungssoftware einen sicheren und wirksamen Einsatz der Methodik und damit die Umsetzung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzeptes.            Neben der Bestimmung der Maßgeblichkeit für die Verwendung von Medizinprodukten zur technischen Anwendung der gegenständlichen Methode kann auch die Klassifizierung der zum Einsatz kommenden Medizinprodukte eindeutig identifiziert werden.</p>	<p><b><u>Position GKV-SV:</u></b>            Zustimmungse Kenntnisnahme. Die Stellungnahme wird als Ergänzung der bereits ähnlich aufgeführten eigenen Argumentation betrachtet.</p> <p><b><u>Position DKG, PatV:</u></b>            Die Stellungnahme zur Frage der Maßgeblichkeit der eingesetzten Medizinprodukte wird zur Kenntnis genommen. Der SN gibt die Inhalte der Begründung einer in das Stellungnahmeverfahren gegebenen Position wieder. Eine weitergehende Auseinandersetzung mit den Inhalten erfolgt nicht. Da keine neuen Argumente oder Begründungen eingebracht werden, besteht kein Änderungsbedarf im Beschlussentwurf von DKG/PatV.            Es fehlt bereits an der Voraussetzung, dass ein Medizinprodukt hoher Risikoklasse im Sinne des 2. Kapitels § 30 Verfahrensordnung des G-BA zur Anwendung kommt, da die Energie des Laserlichts selbst nicht gezielt auf die Prostata einwirkt. Insofern führen auch die Ausführungen des Stellungnehmers zur Frage der Risikoklasse der Medizinprodukte zu keiner Änderung im</p>	<p><b>BE</b>  <b>GKV-SV:</b>            Keine Änderung</p> <p><b>BE</b>  <b>DKG, PatV:</b>            Keine Änderung</p>

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>Nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V sind Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse solche, die der Klasse IIb oder III nach Artikel 9 in Verbindung mit Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte (ABl. L 169 vom 12.7.1993, S. 1), die zuletzt durch die Richtlinie 2007/47/EG (ABl. L 2 47 vom 21.9.2007, S. 21) geändert worden ist, oder den aktiven implantierbaren Medizinprodukten zuzuordnen sind und deren Anwendung einen besonders invasiven Charakter aufweist (vgl.2. Kapitel § 30 Absatz 1 VerfO). In der Folge werden die Klassifizierungen der,bei der gegenständlichen Methode einzusetzenden, Medizinprodukte dargelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transparente lichtdurchlässige Katheter: Klasse IIa gemäß Artikel 9 in Verbindung mit Anhang IX der Richtlinie 93/42 EWG.</li> <li>• Diodenlaser: Klasse IIb gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG.</li> <li>• Laserfasern: Klasse IIa oder IIb gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG</li> <li>• Behandlungsplan-Software: IIB</li> </ul> <p>Für Medizinprodukte der Klasse IIb gilt nach 2. Kapitel § 30 Absatz 4 VerfO eine Einstufung in die hohe Risikoklasse, wenn sie mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirken und damit einen besonders invasiven Charakter aufweisen.</p> <p>In der vorliegenden Methodik wird über Laserfasern durch einen Diodenlaser Energie in Form von Licht ausgesendet. Diese Energie bewirkt die Aktivierung, des vorab induzierten, Arzneimittel Padeliporfin und in der Folge eine gezielte Einwirkung auf das Prostatagewebe. Die Modifizierung des Gewebes durch das benannte Arzneimittel erzeugt eine Veränderung der Wirkungsweise der ausgesendeten Energie des Diodenlasers, die damit gezielt Einfluss auf wesentliche Funktionen von Organen und Organsystem nimmt. Zentraler Bestandteil des theoretisch-wissenschaftliche Konzeptes, das die gegenständliche Methode von anderen Vorgehensweisen unterscheidet, ist der Gefäßverschluss und das daraus folgende Absterben des Prostatakarzinoms, das in dieser Form den Einsatz der ausgesendeten Lichtenergie voraussetzt.</p> <p>Folglich müssen die Medizinprodukte Diodenlaser und Laserfaser der hohen Risikoklasse zugeordnet werden und damit die zur Prüfung vorliegende Methodik der vaskuläre photodynamischen Therapie.</p>	<p>Beschlussentwurf von DKG/PatV.</p>	

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
<b>Ausführungen der Stellungnehmer zum Kriterium „Allgemeine Anmerkung“</b>			
<p><b>Laser Light &amp; Life /Steba Biotech S.A.</b></p>	<p><b><u>Anmerkung/ ggf- Änderungsvorschlag:</u></b></p> <p>Die Position des GKV-SV widerspricht der bisherigen Verwaltungspraxis des G-BA in Bezug auf die Anwendbarkeit des Verfahrens nach § 137h SGB V auf Arzneimittel, die im Wege von Medizinprodukten appliziert bzw. aktiviert werden.</p> <p><b><u>Begründung:</u></b></p> <p>Exemplarisch ist hier auf die Entscheidung des G-BA in dem Verfahren Cerliponase alfa zur Enzymersatztherapie hingewiesen (<a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4193/2017-02-02_137h_BAh-16-006_Cerliponase-Lipofuszinose_TrG.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4193/2017-02-02_137h_BAh-16-006_Cerliponase-Lipofuszinose_TrG.pdf</a>). Hier hat der G-BA betont, dass ein Medizinprodukt zwar für die Applikation zwingend erforderlich sein kann, es aber deswegen nicht zwingend unter das Verfahren nach § 137h SGB V fällt:</p> <p><i>„Die technische Anwendung der gegenständlichen Methode beruht jedoch nicht maßgeblich auf dem Einsatz dieses Ports. Gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 3 Verfo beruht die technische Anwendung einer Methode nur dann maßgeblich auf einem Medizinprodukt, wenn ohne dessen Einbeziehung die Methode bei der jeweiligen Indikation ihr, sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes, theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren würde. Dies ist hier nicht der Fall. Zwar ist die Methode ohne den Einsatz des Ports nicht umsetzbar, ... Allerdings folgt aus der Notwendigkeit des Einsatzes des Ports allein nicht, dass ohne dessen Einbeziehung die Methode bei der vorliegenden Indikation ihr, sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes, theoretisch- wissenschaftliches Konzept verlieren würde. Das theoretisch-wissenschaftliche Konzept ist wie oben dargestellt geprägt von der Gabe der rhTPP1 zum Ausgleich des Aktivitätsverlusts der körpereigenen TPP1. ... Die Eigenständigkeit des gegenständlichen theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts jedoch beruht nicht auf dem Einsatz des Ports. Es geht nämlich nicht um die Abgrenzung der portgestützten Enzymersetzung gegenüber einer solchen auf anderem Wege, sondern um den Ansatz des Ersatzes des Enzyms gegenüber Methoden ohne denselben.“</i></p> <p>Von dieser Verwaltungspraxis wendet der GKV-Spitzenverband sich in seinem Entscheidungsentwurf ab, wenn er schlicht Folgendes feststellt: <i>„Ohne die Einbeziehung der Medizinprodukte wäre die technische Anwendung der Methode nicht möglich, da ohne die vorgenannten Medizinprodukte das Padeliporfin seine</i></p>	<p><b><u>Position GKV-SV:</u></b></p> <p>Kenntnisnahme. Zu den Ausführungen sei angemerkt, dass der Laser und das zugehörige Applikationssystem nicht zur Infusion des Arzneimittels genutzt wird (hier läge die Analogie zum Sachverhalt bei Cerliponase Alfa), sondern ein sehr komplexes System zur gezielten Aktivierung des Arzneimittels in der Prostata darstellt. Im Übrigen verweisen wir auf die detaillierten Ausführungen weiter oben.</p> <p><b><u>Position DKG, PatV:</u></b></p> <p>Kenntnisnahme der Zustimmung des Stellungnehmers zum Beschlussentwurf von DKG/PatV</p>	<p><b>BE</b> <b>GKV-SV:</b> Keine Änderung</p> <p><b>BE</b> <b>DKG, PatV:</b> Keine Änderung</p>

Inst. / Org.	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p><i>lokale Wirkung aufgrund der fehlenden Licht-induzierten lokalen Aktivierung nicht entfalten kann. Die Methode würde somit ihr unter 2.2 beschriebenes theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren.“</i></p> <p>Es erfolgt keine nähere Begründung durch den GKV-SV warum die PDT mit TOOKAD ohne die Aktivierung mittels Laserlicht ihr theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren würde. Dies ist aber nach den gesetzgeberischen Vorgaben und der Verfahrensordnung des G-BA die maßgebliche Frage. Allein der Hinweis darauf, dass Laserlicht für die Aktivierung von TOOKAD notwendig ist, reicht insoweit nicht aus. Der G-BA hat in bisherigen Entscheidung zudem explizit dazwischen differenziert, ob eine Methode ohne den Einsatz des Medizinprodukts nicht möglich ist oder ob sie ohne Letzteres ihr theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren würde. Allein die letztgenannte Frage ist insoweit maßgeblich.</p>		

## B-11 Mündliche Stellungnahmen

Von den sechs eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen, haben fünf Organisationen / Institutionen Ihre Teilnahme an der Anhörung im Vorfeld angekündigt. Der Anhörungstermin wurde mit der Einleitung des Stellungnahmeverfahren auf der Website des G-BA bekannt gegeben. Die Anhörungsberechtigten wurden fristgerecht zur Anhörung am 13. September 2018 eingeladen

### B-11.1 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kap. 5. Abschnitt VerfO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kap. Anlage I, Formblatt 1 VerfO (abrufbar unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung vom 13. September 2018 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/ Name	Titel/	Frage					
			1	2	3	4	5	6
Laser Light & Sarl, Luxemburg (LLLS)/ Steba Biotech S.A.	Dr. Stefan Spaniol		ja	ja	nein	nein	nein	ja
Laser Light & Sarl, Luxemburg (LLLS) / Steba Biotech S.A.	Dr. Alexander Natz		nein	ja	ja	nein	nein	nein
Ludwig-Maximilians- Universität München LMU Klinikum der Universität (LMU)	Prof. Dr. Christian Stief		nein	nein	ja	ja	ja	nein
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden	Prof. Dr. Manfred Wirth		ja	ja	ja	nein	ja	nein
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden	M Emmanuel Coeytaux		ja	ja	ja	nein	nein	nein
Klinikum der Universität München Laser-Forschungs- labor / LIFE-Zentrum	Dr. Ronald Sroka		ja	ja	ja	ja	ja	nein
Universitätsklinikum Tübingen	Prof. Dr. Arnulf Stenzl		nein	nein	ja	ja	ja	nein

Universitätsklinikum Tübingen	Dr. Elvira Müller	nein	ja	nein	nein	nein	nein
----------------------------------	-------------------	------	----	------	------	------	------

**Frage 1: Anstellungsverhältnisse**

Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

**Frage 2: Beratungsverhältnisse**

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

**Frage 3: Honorare**

Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

**Frage 4: Drittmittel**

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

**Frage 5: Sonstige Unterstützung**

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

**Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile**

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

## **B-12 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen**

Bei den in der mündlichen Stellungnahme vorgetragene Argumenten handelt es sich um Wiederholungen von Inhalten, die bereits im schriftlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragen wurden. Diese wurden keiner gesonderten Auswertung zugeführt (vgl. 1. Kap. § 12 Abs. 3 S. 4 VerfO).

## B-13 Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 135 Abs. 1 und § 137c Verfahrensordnung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses und Beratungsanfor-  
derung gem. § 137h SGB V

### **hier: Fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Pa- deliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prosta- takarzinoms (BAh-18-002)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 13. September 2018  
von 11:00 Uhr bis 11:47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

**Angemeldete Teilnehmer der Laser Light & Life Strafrechtlich, Luxemburg (LLLS):**

Herr Dr. Stefan Spaniol  
Herr Dr. Alexander Natz

**Angemeldeter Teilnehmer von der Ludwig-Maximilians-Universität München, LMU Klinikum der  
Universität (LMU):**

Herr Prof. Dr. Christian Stief

**Angemeldete Teilnehmer vom Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden (Uniklinikum  
Dresden):**

Herr Prof. Dr. Manfred Wirth  
Herr M Emmanuel Coeytaux

**Angemeldeter Teilnehmer vom Klinikum der Universität München (Klinikum Uni München):**

Herr Prof. Dr. Ronald Sroka

**Angemeldete Teilnehmer vom Universitätsklinikum Tübingen (Uni Tübingen):**

Herr Prof. Dr. Arnulf Stenzl  
Frau Dr. Elvira Müller

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Einen schönen guten Morgen! Ich begrüße Sie im Namen des Gemeinsamen Bundesausschusses, Unterausschuss Methodenbewertung, ganz herzlich zur Anhörung heute Morgen, und zwar zur Beratungsanforderung gemäß § 137h Abs. 6 SGB V. Es geht um die fokale vaskuläre photodynamische Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms.

Anwesend sind Herr Dr. Spaniol und Herr Dr. Natz für die Firma Laser Light – richtig? –, dann Herr Professor Stief von der LMU, dann aus Dresden Herr Professor Wirth und Herr Coeytaux – herzlich willkommen –, weiter Herr Dr. Sroka vom Klinikum der Universität München sowie vom Universitätsklinikum Tübingen Herr Professor Stenzl und Frau Dr. Müller. – Sind alle aufgerufen? – Wunderbar.

Ich möchte Sie eingangs kurz darüber informieren, dass wir ein Wortprotokoll von dieser Anhörung führen. Wenn ich jetzt keine gegenteiligen Handzeichen bekomme, gehe ich davon aus, dass Sie mit dem Führen dieses Protokolls einverstanden sind. – Auch wegen des Wortprotokolls bitte ich Sie, um das Leben für Frau Patzschke einfacher zu machen, dass Sie jeweils Ihren Namen sagen, bevor Sie einen mündlichen Beitrag einbringen, damit Frau Patzschke es stenografisch festhalten kann.

Außerdem mache ich noch einmal darauf aufmerksam, dass wir Ihre Stellungnahmen nicht nur gelesen, sondern sie auch gewürdigt und ausgewertet haben. Insofern bitte ich Sie, sich zu fokussieren – wir kennen also Ihre schriftlichen Stellungnahmen; das kann ich Ihnen wirklich versichern – und insbesondere neue Aspekte oder andere Aspekte hier in den Fokus zu rücken, sodass wir jetzt nicht sozusagen alle Stellungnahmen erneut abarbeiten. – Gut.

Wir haben gedacht, dass die Anhörung maximal eine Stunde dauern sollte, und dann schauen wir einmal. – Wer möchte beginnen? – Herr Dr. Spaniol.

**Herr Dr. Spaniol (LLLS):** Frau Dr. Lelgemann, vielen Dank für die Einführung. Ich würde gerne die wichtigsten Punkte kurz zusammenfassen und dabei einige neue Punkte einfließen lassen, wenn das recht ist. Erst einmal vielen Dank, dass wir hier einen mündlichen Beitrag zur Klärung der Frage leisten können, ob die fokale photodynamische Therapie mit Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms dem Bewertungsverfahren nach § 137h unterfällt.

Wir möchten auf einige besondere Merkmale der PDT mit Padeliporfin hinweisen, die unsere Argumentationen dahingehend unterstreichen, dass eben das Medikament, nämlich das Padeliporfin, der Wirkstoff, für eine erfolgreiche Therapie entscheidend ist und dass die PDT kein neues wissenschaftlich-technisches Konzept darstellt und die verwendeten Medizinprodukte keine Hochrisikomedizinprodukte im Sinne der Verfahrensregeln des G-BA darstellen. Bei der Behandlung wird also keine ionisierende Strahlung eingesetzt, sondern Licht eines Infrarotlasers. Das Licht wird nur verwendet, um das Medikament Padeliporfin anzuregen; alleine, für sich, hat das Licht keinen therapeutischen Effekt.

Der Laser wirkt also nicht thermisch, hat also keine Wirkung auf das menschliche Gewebe, sondern dient lediglich der Aktivierung des Arzneimittels. Es ist also nicht die Laserenergie, die bei der Tumorbehandlung auf den Tumor wirkt. Somit ist der Laser aus unserer Sicht nicht maßgeblich für den Therapieerfolg, und obwohl es sich bei dem Lasergerät formal um ein Medizingerät der Risikoklasse IIb handelt, hat es keine direkte Auswirkung auf Organe. Seine Anwendung über Lichtleiter und Katheter weist aus unserer Sicht auch keinen besonders invasiven Charakter im Sinne des § 30 der Verfahrensordnung auf.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Gesamtbehandlung einschließlich aller Gerätekomponenten und Arzneimittelkomponenten wurden nach den Standards eines Arzneimittels in einer Studie belegt. Im Rahmen der zulassungsrelevanten klinischen Studie in Bezug auf das Lasergerät wurde ebenfalls beobachtet, dass es keine speziellen Risiken gibt, die von dem Lasergerät als Lichtquelle ausgehen. Weltweit wurden mit diesem Verfahren circa 500 Patienten behandelt.

Das aktivierte Arzneimittel Padeliporfin, also der Photosensitizer, ist wesentlich für den Therapieerfolg, also für die Zerstörung des Tumorgewebes. In diesem Zusammenhang ist festzuhalten, dass die PDT altbekannt ist und aus unserer Sicht kein neues technisch-wissenschaftliches Konzept darstellt, sondern in vielen Indikationen, unter anderem in der Urologie, der Dermatologie und der Augenheilkunde, bereits etabliert ist. Die Hauptwirkungen der PDT wurden bereits früher an anderer Stelle dem Medikament zugewiesen, nicht dem Laserlicht, das zur Aktivierung dient. Die Behandlung von Prostatakrebs wurde schon mit unterschiedlichen Photosensitizern studiert, die zwar noch nicht zur Zulassung gekommen sind; aber es gibt eine breite Palette von Photosensitizern.

Fazit: Wir sind der Meinung, dass der Laser und die zugehörigen Katheter nicht als Medizinprodukte hoher Risikoklasse im Sinne des § 137h anzusehen sind, und wir möchten betonen, dass die PDT mit Padeliporfin eine sichere und wirksame Behandlung darstellt. Sie trägt dazu, dass die Anzahl der Radikaltherapien bei Patienten mit Niedrigrisiko-Prostatakarzinom und die damit verbundenen Toxizitäten, die für die Patienten besonders nachteilig sind, deutlich verringert werden können. – Vielen Dank für die Möglichkeit, dies kurz darzustellen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, auch für die konzentrierte, kurze Zusammenfassung. – Wer möchte fortfahren? – Herr Professor Stief.

**Herr Prof. Dr. Stief (LMU):** Guten Morgen! – Ich bin Direktor der Urologie der LMU München. Die Urologische Klinik an der LMU setzt das Verfahren Photodynamische Therapie schon seit über 30 Jahren ein; das ist bei Gott nichts Neues.

Angefangen hat es einmal mit der Harnblase. Sie ist ein ziemlich gutes Organ, ein Hohlorgan. Man kann es sich wie einen Luftballon vorstellen. In dieser Harnblase wächst quasi von der Luftballonhaut, also von der Blasenschleimhaut, nach innen Blasenkrebs. Dann war die Idee: Wir geben dem Patienten einen Photosensitizer, wir bringen Licht in die Harnblase und zerstören diesen Harnblasenkrebs ziemlich gleichmäßig in der Blase. Insofern existiert das Prinzip schon über 30 Jahre. Wir haben das sogar in einer Phase-III-Studie untersucht und dupliziert. In Bezug auf die Prostata gibt es das Verfahren gut 20 Jahre. Es ist also letztendlich noch die Vorgängergeneration, die das ausprobiert hat.

Mir geht es um Folgendes: Dieses Verfahren ist wirklich nicht neu. Es wird in der Urologie schon sehr lange eingesetzt. Wir haben mehrere Kollegen, die über den Tellerrand blicken. Herr Professor Stenzl kennt noch andere Verfahren außerhalb der Urologie, wo es genauso eingesetzt wird und letztendlich genauso alltäglich ist.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Wollen Sie fortfahren, Herr Professor Stenzl?

**Herr Prof. Dr. Stenzl (Uni Tübingen):** Wie Christian Stief schon gesagt hat, ist dies eine Methode, die vor allem in der Dermatologie schon in breitem Maße eingesetzt wird. Vor mehr als 30 Jahren haben wir sie übernommen, damals mit anderen Photosensitizern. Sie findet, wie bereits angesprochen, Anwendung auch in der Neurochirurgie, in der HNO, in der Gynäkologie, in wechselnden Indikationen. Es ist für uns in der Urologie für das Blasenkarzinom natürlich eine wertvolle Therapie gewesen. Aber jetzt, bei der Prostata, haben wir eigentlich mehr im Fokus, dass wir diese fokale, begrenzte, umschriebene

Möglichkeit einer Vernichtung des tumorbefallenen Teils des betroffenen Organs anwenden können. Das wäre für uns von Vorteil. Wir könnten das Knowhow, das wir über lange Zeit in Bezug auf andere Tumorentitäten in anderen Organen erlangt haben, auf die Prostata übertragen, und zwar für Patienten, bei denen andere Dinge vielleicht ein bisschen zu viel wären.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Herr Professor Wirth.

**Herr Prof. Dr. Wirth (Uniklinikum Dresden):** Guten Morgen alle zusammen, schöne Grüße aus Dresden. Ich komme aus der dortigen Urologie. Wir beschäftigen uns natürlich sehr mit dem Prostatakarzinom; das wissen viele, die hier sitzen. Wir sind unter den ersten gewesen, die sich an dieser Methode beteiligt haben. Wir haben inzwischen mit der Behandlung begonnen. Sie wird von Patienten deutlich gewünscht, um eben die Komplikationen anderer Verfahren wie radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie zu vermeiden.

Wir sind in der glücklichen Lage, dass wir endlich einmal eine Studie haben, die die Evidenz mit der bestmöglichen Studie, also prospektiv randomisiert, nachgewiesen hat. Ich selber leite die Leitlinie Prostatakarzinom seit vielen Jahren. Es ist immer ein wirklich großes Problem, dass uns solche Evidenz fehlt, und wir sind erst einmal froh, dass wir das haben.

Hinsichtlich der Behandlung selber möchte ich kurz auf § 30 Abs. 4 der Verfahrensordnung des G-BA zu sprechen kommen. Es wurde noch nicht gesagt, dass wir eine langzeitige Veränderung des Organs oder des Organsystems haben müssen, um eben ein Problem mit dieser Zusatzlasertherapie zu haben. Das ist überhaupt nicht der Fall. Um es Ihnen einfach zu schildern: Wir punktieren die Prostata bei der Biopsie genauso, wie wir sie mit dieser Methode punktieren. Es sind also nicht mehr oder weniger Punktionen; das ist ähnlich.

Die Einbringung dieser Laserfasern in die Hohlnadeln ist das Einzige, was hinzukommt. Der Laser selber macht an der Prostata nichts; er verändert das Organ selber nicht. Die Temperaturerhöhung in der Prostata durch diese niedrige Energie ist in Bezug auf die Funktion des Organs vernachlässigbar. Wir verändern also durch die Lasertherapie nichts an der Funktion des Organs. Die Veränderung wird letztendlich durch das Medikament bewirkt. Selbstverständlich wird es, wenn es zusammen mit dem Laser eingebracht wird, aktiviert; es zerstört die Gefäße und dann die entsprechenden Tumorzellen. Dies geschieht eben minimalinvasiv.

Die bereits zitierte Studie hat klar gezeigt, dass dies für die Patienten ein Benefit ist. Anderenfalls hätte es die EMA nicht zugelassen. Es wäre natürlich sehr schade, wenn solch ein Verfahren möglicherweise nur deshalb – damit bin ich jetzt vielleicht etwas provokativ –, weil wir einen Nebenkriegsschauplatz eröffnen, den Patienten nicht zur Verfügung stünde. Ich als Mediziner, der ich schon lange und auch sehr gerne in diesem Beruf tätig bin, empfinde es als außerordentlich bedauerlich, wenn wir Patienten diese Methode aus diesen Gründen nicht anbieten könnten. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Professor Wirth. – Wer möchte fortfahren? – Herr Dr. Sroka, ja.

**Herr Dr. Sroka (Klinikum Uni München):** Ich beschäftige mich seit über 20, 30 Jahren mit der photodynamischen Therapie. Aus wissenschaftlicher Sicht möchte ich Folgendes beitragen: Die photodynamische Therapie ist ein selektives Verfahren. Sie wirkt nur auf den Tumor und ist ein organerhaltendes Verfahren. Das ist das Ziel dieser therapeutischen Anwendung. Das Einbringen der Lichtwellenleiter – ich habe einmal einen solchen Leiter mitgebracht und jetzt aktiviert –,

(Herr Dr. Sroka hält einen rot leuchtenden Lichtwellenleiter hoch)

eines solchen Lichts, das wir wirklich jetzt hier im normalen optischen Spektrum sehen können, ist von solch einer geringen Energie, dass es noch nicht einmal warm wird.

Ich habe eben gerade gehört, ein Grad Celsius Erwärmung ist vielleicht das Maximale, und dies ist unterhalb der Hyperthermiegrenze. Das ist auch unser Ziel. Sobald wir darüber gingen, wirkten wir thermisch und würden dann vielleicht mit anderen lasertherapeutischen Verfahren vergleichbar werden, die mit hohen Leistungen, einem Faktor tausend bis zehntausend mehr pro Quadratzentimeter, wirken sollen, wie bei der Prostataenukleation oder bei der Vaporisation.

Die Wirkung entsteht nicht durch den Laser. Der Laser aktiviert den Photosensitizer und sobald er aktiviert ist, wird eine photochemische Reaktion ausgelöst, die dann zum Zelltod in diesem Organ führt. Das heißt, das Organ selbst bleibt erhalten.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Herr Dr. Natz.

**Herr Dr. Natz (LLLS):** Zunächst einmal vielen Dank für die Möglichkeit, unsere Argumente hier noch einmal darlegen zu können. Ich möchte noch einmal darauf eingehen, dass auch der GKV-Spitzenverband in dem Entscheidungsentwurf ganz klar festgestellt hat, dass die photodynamische Therapie mit Padeliporfin sich von anderen Therapiealternativen wie der Hyperthermie oder der Brachytherapie ganz klar darin unterscheidet, dass wir hierbei keine Strahlen einsetzen. Dies halte ich für einen ganz wesentlichen Punkt, den ich einfach erneut festhalte. Ich bin mir sicher, an dieser Stelle stimmen wir dem GKV-Spitzenverband eindeutig zu, auch wenn wir im Ergebnis, wie schon dargelegt, nicht zustimmen.

Ich möchte noch einmal, ohne die Argumente zu sehr wiederholen zu wollen, darauf eingehen, dass wir hier eine sehr atypische Situation für ein Verfahren nach § 137h haben, dass eben hier ein Arzneimittel eingesetzt wird. Wir haben eine Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses dazu bereits gesehen, bei der es um einen Port ging, der im Kopf eingesetzt wurde. Auch da ist man seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses zu dem Ergebnis gekommen, dass der Port eben nicht maßgeblich sei, sondern einfach nur das Arzneimittel appliziere. Hier sehen wir deutliche Parallelen, auch wenn es hier um eine Aktivierung und nicht um eine Applikation eines Arzneimittels geht.

Ich möchte aber auch noch einmal auf zwei Punkte eingehen, zu denen wir noch nicht im Detail vorgehen haben. Vielleicht könnte man darauf, da wir heute sehr viele Experten hier haben, noch einmal im Detail eingehen. Wir sind nicht der Auffassung, dass der Laser als IIb-Produkt auf wesentliche Funktionen der Organe einwirkt. Das ist der eine Punkt, den wir hier noch einmal zu Protokoll geben wollen. Das ist hierbei nicht der Fall.

Wir sind auch nicht der Auffassung, dass die Voraussetzungen gemäß § 31 Abs. 5 der Verfahrensordnung des G-BA erfüllt sind, wonach sich der Einsatz der Methode in dem Anwendungsgebiet wesentlich unterscheiden muss; denn die photodynamische Therapie ist in anderen Organen schon häufig zur Anwendung gekommen. Das ist bereits vorgetragen worden. Wir weisen hier noch einmal ganz klar darauf hin, dass es nicht ausreicht, dass jetzt die photodynamische Therapie erstmals in einem neuen Organ, in der Prostata, angewandt wird. Überdies hat Herr Dr. Sroka in seiner Eingabe meines Erachtens darauf hingewiesen, dass es Publikationen gibt, wonach es auch außerhalb von zugelassenen Arzneimitteln bereits den Einsatz in der Prostata mit anderen Photosensitizern gab. Auch da gebe ich noch einmal den Hinweis, dass § 31 Abs. 5 nach unserer Auffassung nicht einschlägig ist, weil kein wesentlicher Unterschied gegeben ist. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Gibt es weiteren Bedarf Ihrerseits für Klarstellungen? – Wenn das aktuell nicht der Fall ist, eröffne ich die Runde für Fragen. – KBV.

**KBV:** Sie haben darauf hingewiesen, dass Sie mit dieser Methode invasivere Maßnahmen für den Patienten vermeiden können. Aber es gibt ja auch noch eine schonendere Methode, „Watchful Waiting“. Wann raten Sie denn einem Patienten zu dem einen, und wann raten Sie zu der hier in Rede stehenden Therapie?

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Herr Professor Wirth.

**Herr Prof. Dr. Wirth (Uniklinikum Dresden):** Zunächst einmal sei gesagt, dass „Watchful Waiting“ das falsche Wort ist. Wir reden von aktiver Überwachung. Das ist etwas anderes, als wenn wir einfach zuwarten und nichts machen; das ist „Watchful Waiting“, und das wäre die Alternative. Aber diese aktive Überwachung heißt nicht, dass man nichts macht, sondern es bedeutet, dass die Patienten vierteljährlich untersucht werden, dass nach einem Jahr eine erneute Biopsie der Prostata vorgenommen wird, die etwa der Therapie, dem Einbringen dieser Nadeln, entspricht, die wir bei dem Padeliporfin haben.

Dies bedeutet, dass nach etwa fünf bis sieben Jahren 50 Prozent der Patienten eine aktive Therapie haben, die dann radikal prostatektomiert werden. Sie haben in 50 Prozent einen lokal fortgeschrittenen Tumor, die Patienten sind also zu spät behandelt. Das ist zurzeit die Alternative. Sie ist leider suboptimal, wie Sie daraus erkennen können, sodass eine Therapie, wie sie hier angeboten ist und die dies verhindert, natürlich für die Patienten ein großer Vorteil ist. Wenn Sie eine solche Erkrankung hätten und sich genau belesen würden, kämen Sie wahrscheinlich zu einer ähnlichen Auffassung wie viele Patienten, die das natürlich jetzt auch gern haben wollen. Wir werden durchaus permanent mit Fragen danach bombardiert. – Habe ich das jetzt ausreichend beantwortet oder gibt es noch etwas, was ich nicht beantwortet habe? War das okay für Sie?

**KBV:** Das war schon okay; aber wenn ich mir die Zahlen angucke, ist es ja nicht so, dass alle, die mit dieser neuen Methode behandelt werden, nach ein paar Jahren rezidivfrei sind. Auch hier gibt es eine ganze Menge Patienten, die später doch wieder Probleme mit dieser Krankheit bekommen und sich dann dem unterziehen müssen, was Sie eben für die andere Gruppe geschildert haben.

**Herr Prof. Dr. Wirth (Uniklinikum Dresden):** Okay, Herr Professor Stief möchte antworten. Dann überlasse ich ihm das.

**Herr Prof. Dr. Stief (LMU):** Sie sprechen es natürlich an: Aktive Überwachung ist unglaublich attraktiv für Patienten, und ich bin auch ein großer Freund dieser Art Behandlungsmanagement. Das ist ja nicht Behandlung, sondern einfach, einem Patienten zu sagen. Jetzt ist sehr wichtig, dass die Philosophie von aktiver Überwachung Folgendes ist: Sie haben einen Patienten, Sie entdecken einen Krebs, der relativ klein ist, kleinvolumig ist – ganz wichtig – und der in seiner Bösartigkeit noch relativ gutartig ist. Dann sagen Sie diesem Patienten: Wir wissen, dass du quasi Anfangskrebs hast, so etwas wie eine Art Polyp im Dickdarm. Wir brauchen das noch nicht zu behandeln, wir passen auf dich auf, und dann, wenn der Krebs fortschreitet, behandeln wir dich, und das Ergebnis – das ist ganz wichtig – der Behandlung zum verschobenen Zeitpunkt ist genauso gut, als hätten wir dich jetzt behandelt. Das ist total attraktiv für das Gesundheitssystem und für den Patienten.

Das Problem ist aber, dass wir das Versprechen leider nicht halten können. Der Erfinder dieser aktiven Überwachung heißt Professor Dr. Laurence Klotz; das ist ein ganz bekannter Kanadier, einer meiner besten Freunde. Wir kämpfen wirklich mit den Daten. Das Problem ist, wie Professor Wirth gesagt hat: Obwohl wir den Patienten versprechen, wir erkennen den richtigen Zeitpunkt und behandeln dich zum

richtigen Zeitpunkt, haben, wenn wir sie dann behandeln, 42 Prozent der Patienten fortgeschrittenen Krebs und sind nicht mehr heilbar. Wir können sie zwar noch operieren, wir können sie zwar noch bestrahlen, aber wir machen sie nicht mehr gesund. Das heißt, wir haben zum jetzigen Zeitpunkt das große Problem, dass, obwohl wir uns ganz viel Mühe geben, aktive Überwachung nicht funktioniert. Das sagen wir mittlerweile auch Patienten, wenn wir sie aufklären und es ihnen vorschlagen.

Deswegen ist das, was wir jetzt anbieten, für einen solchen Patienten ganz attraktiv. Man muss sich vorstellen, eine Prostata ist ein relativ kleines Ding – stellen Sie sich einen Tischtennisball vor –, und darin ist ein Herd von einem Zentimeter Krebsbefallen. Dann ist die Idee fokaler Therapie: Man löscht nur diesen Herd aus, und der Rest des Organs bleibt drin. Die Funktion bleibt erhalten, Kontinenz und Potenz, das, was für Betroffene so wichtig ist, bleiben unangetastet. Wir replizieren mehr oder weniger diese Indexlösung, zumindest den größten Krebsherd – Sie haben absolut recht, nichts ist perfekt. Auch wenn wir das machen und uns noch so sehr anstrengen, gibt es auch da Persistenz. Trotzdem gehen wir davon aus, dass wir zumindest beim überwiegenden Teil der Patienten, die ansonsten in den Progress gegangen wären, den Tumor signifikant auslöschen. Das Attraktive ist einfach der Organerhalt.

Für die Nichtmediziner unter uns beantworte ich die Frage, was so eine Prostata macht. Sie können sich die Harnblase wie einen Luftballon vorstellen, und unten am Zipfel, also am Ausgang dieses Luftballons, geht die Prostata wie eine Art Ring außen herum. Die Prostata ist eine Drüse, produziert also etwas Flüssiges, und um es ganz simpel zu machen: Jeder weiß, die Spermien, die Samenfäden, kommen aus dem Hoden. Sobald sie produziert sind, werden sie in die Prostata gebracht, und damit sie nicht verhungern, produziert die Prostata das flüssige Zeug, was letztendlich Ejakulat ist. Selbst diese Funktion wird erhalten, während alle anderen Therapieoptionen, ganz egal, ob das Brachytherapie oder Bestrahlung oder Operation ist, zumindest diese Funktion definitiv zerstört. Zumindest für die Betroffenen und für uns, die den Betroffenen personalisierte Medizin anzubieten versuchen, ist das echt attraktiv.

**Herr Prof. Dr. Stenzl (Uni Tübingen):** Sie haben natürlich vollkommen recht. Wir müssen einmal weiterdenken. Wir haben nicht die ideale Behandlungsform gefunden, in keinem Stadium des Prostatakarzinoms. Die fokale Therapie wird schon seit Jahren als eingeschoben zwischen aktiver Überwachung und weitergehenden Behandlungen gesehen. Das Besondere bei dieser fokalen Therapie ist, dass Sie eigentlich keine thermischen Qualitäten anwenden und dadurch auch die Umgebung, die ja für weitere Behandlungen und für Salvage-Therapien wichtig wäre, dann eigentlich wesentlich weniger betroffen wird. Die Salvage-Therapie wird auch bei dieser Behandlungsmethode zu einem gewissen Prozentsatz notwendig sein. Aber nehmen wir zum Beispiel das Chirurgische her: Sie haben bei dieser Behandlung dann bessere Voraussetzungen für das funktionelle und onkologische Ergebnis, weil Sie wesentlich weniger Probleme für die Umgebungsstrukturen gestalten. Auch für die Bestrahlung ist es letztendlich wichtig, dass ein guter Teil der Prostata zumindest dafür empfänglich bleibt. Also, für die Salvage-Therapie hat es gegenüber anderen fokalen Therapien, die ja schon seit Jahren angewendet werden, Vorteile.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Ich muss jetzt ein bisschen Wasser in den Wein gießen, weil wir uns heute mit einer ganz umschriebenen Fragestellung, die Sie durch die NUB-Anfrage an das InEK initiiert haben, zu beschäftigen haben. Es geht nicht – dies wollte ich einfach noch einmal sagen – um eine Nutzenbewertung, sondern es geht im Moment ausschließlich um folgende Frage: Sind die Anforderungen nach § 137h erfüllt, also neues wissenschaftliches Konzept bzw. invasives Hochrisiko-Medizinprodukt? Ich wollte das nur einfach noch einmal in Erinnerung rufen. Natürlich ist die ganze Diskussion spannend. Sie wissen wie wir alle, dass sich der G-BA schon sehr viel mit der

Therapie des Prostatakarzinoms beschäftigt hat. Aber es geht jetzt hier nicht um eine Nutzenbewertung, sondern im Prinzip allein um die Beantwortung dieser schmalen Fragestellung. – GKV-SV.

**GKV-SV:** Danke schön für die Klarstellung. Das hilft wahrscheinlich auch den Ausführenden. – Ich habe eine Frage primär an Herrn Spaniol. Es wurde in verschiedenen Ausführungen in den Vordergrund gestellt, dass das Wesentliche und das Besondere dieser Form der Behandlung mit Padeliporfin die fokale, begrenzte Behandlung des Prostatakarzinoms ist. Es wurde an anderer Stelle darauf abgehoben, dass es hierbei einzig auf die Wirkung des Medikaments Padeliporfin ankommt.

Ich habe jetzt an Herrn Spaniol konkret die Frage: Würden Sie die Behauptung, diese Besonderheit der fokalen und begrenzten Auswirkung auf den Tumor komme durch die alleinige Gabe von Padeliporfin zustande, so aufrechterhalten wollen?

**Herr Dr. Spaniol (LLLS):** Die photodynamische Therapie braucht Licht und einen Photosensitizer. Insofern muss ich sagen: Nein, die Begrenzung kommt nicht nur durch den Photosensitizer, sondern das Licht muss zur Verfügung gestellt werden, um den Photosensitizer zu aktivieren.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** GKV.

**GKV-SV:** Ergänzende Frage: Muss das Licht zur Verfügung gestellt werden?

**Herr Dr. Spaniol (LLLS):** Das Licht aktiviert den Photosensitizer, und der Photosensitizer wirkt nur dort, wo er auch aktiviert wurde.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ist die Frage hinlänglich beantwortet?

**GKV-SV:** Ja.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Weitere Nachfragen, insbesondere im Hinblick auf die durch uns zu klärende Frage? – GKV.

**GKV:** Ohne die Frage der Nutzenbewertung, die wir ja nicht vornehmen, aufgreifen zu wollen, haben Sie doch, an die KBV gewandt, einige Dinge gesagt, die das therapeutische Konzept betreffen. Auf der einen Seite sagen Sie, dass die photodynamische Therapie vom Wirkprinzip her etabliert sei; man kenne das von anderen Organen und Organsystemen, beispielsweise eben der Blase, dem Luftballon. Auf der anderen Seite haben Sie aber dargestellt, dass diese fokale Behandlung eben nicht ausschließlich aufgrund des Medikaments wirkt, sondern durch die lokale, fokale Aktivierung in dem Organ, wie wir gerade gelernt haben, und dass dies tatsächlich einen anderen Behandlungsansatz in der Prostata selber im Vergleich zu den vorhandenen, etablierten Therapien bedeutet, beispielsweise die Brachytherapie, die Bestrahlungstherapien, die radikalen chirurgischen Interventionen. Würden Sie dem widersprechen, oder würden Sie sagen, das haben Sie tatsächlich so gesagt?

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Herr Professor Stief.

**Herr Prof. Dr. Stief (LMU):** Tut mir leid, da habe ich mich nicht klar ausgedrückt. – Beim Beispiel Harnblase ist es natürlich nicht so, dass der Patient das Mittel in diesem Fall in die Harnblase gefüllt bekommt und anschließend der ganze Patient in Licht getaucht wird. Vielmehr haben wir selbstverständlich eine Lichtquelle in die Harnblase eingebracht und haben letztendlich gezielt in der Harnblase den Photosensitizer aktiviert.

**GKV:** Das war nicht meine Frage. Mir geht es um die Feststellung, dass Sie sagen, es ist kein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept.

**Herr Prof. Dr. Stief (LMU):** Absolut, das ist so.

**GKV:** Die Anwendung dieses Verfahrens, dieses fokalen, lokal begrenzten Verfahrens in der Prostata – – Auf der anderen Seite stellen Sie gegenüber der KBV fest, dass das Verfahren eben für die Behandlung der Prostata so neu ist, dass die möglicherweise vermiedenen Nebenwirkungen, beispielsweise Inkontinenz oder Impotenz, im Vergleich zu den anderen Therapien, die man in der Prostata anwendet, vermieden werden können.

Kurz gesagt, ich möchte darauf hinaus, dass wir uns natürlich nicht nur das Konzeptionelle angucken, das Wirkprinzip angucken, sondern uns auch ganz konkret ansehen und auch ansehen müssen, weil es so in der Verfahrensordnung steht, wie Sie richtig verwiesen haben, wie es indikationsbezogen zu bewerten ist.

Indikationsbezogen haben Sie uns gerade als Vergleichstherapien, die dadurch eben abgelöst werden können, denen gegenüber diese fokale photodynamische Therapie besser sein soll, eben keine photodynamischen Therapien genannt, sondern vollkommen andere, nämlich die etablierten Therapien. Dazu hätte ich jetzt gern noch einmal ein klärendes Statement, was nun stimmt.

**Herr Prof. Dr. Stief (LMU):** Das Statement ist: Das Therapieprinzip ist ural. Die Denke ist: Ich gebe eine Substanz systemisch und aktiviere sie dort, wo es einfach tumorspezifisch attraktiv ist. Wir haben an der LMU schon einmal vor 20 Jahren mit einem anderen Photosensitizer versucht – auch das ist publiziert –, Prostatakarzinom selektiv auszulöschen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ich will ein bisschen ordnend eingreifen. Die Frage ist noch nicht hinlänglich beantwortet. Wollen Sie erst noch einmal Herrn Sroka, der sich gemeldet hat, die Möglichkeit dazu geben? – Dann wieder die GKV.

**Herr Dr. Sroka (Klinikum Uni München):** Zum einen ist festzuhalten: Die Substanz an sich ist selektiv und reichert sich im Bereich des Tumors an. Das Wirkprinzip wird durch Zugabe von Licht erzeugt, wobei das Licht spezifisch auf diese Substanz entsprechend einwirken soll. Es kann aber durchaus auch weißes Licht sein, weil dort auch diese Wellenlängen vorhanden sind, sodass diese Photoaktivierung der Substanz zur Verfügung steht. Solche Verfahren haben wir seit 20, 30 Jahren in unserem Labor durchgeführt, und vor 20 Jahren haben wir auch eine Studie am Prostatakarzinom gemacht und konnten dort genau diese selektive Zerstörung der Prostatakarzinomzellen deutlich zeigen. Andere Belege in der Literatur liegen schon 25 Jahre zurück; allerdings habe ich sie eingegeben. Von daher brauche ich darauf nicht zu referenzieren.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** GKV für eine erneute Klärung.

**GKV:** Die Tatsache, dass vor 20 Jahren mal Studien durchgeführt worden sind, die offenkundig nicht dazu geführt haben, dass sich die Therapie im Prostatakarzinom etabliert hat, würde ich gerne einfach so stehen lassen. Die Frage, die aus meiner Sicht immer noch nicht hinreichend beantwortet ist, lautet, ob die photodynamische Therapie, so wie es von Herrn Wirth dargestellt wurde, sich nun hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils und der erreichbaren therapeutischen Ziele wesentlich von den anderen Therapien, die etabliert sind – Brachytherapie, Active Surveillance, Strahlentherapie oder Prostatektomie –, unterscheidet oder nicht. Das ist die entscheidende Frage.

Wenn Sie jetzt sagen, Sie bleiben dabei, dass sich die photodynamische Therapie von diesen anderen Therapien unterscheidet und tatsächlich etwas Gutes für die Patienten bedeuten könnte, ohne jetzt die Detailtiefe dieses Guten weiter quantifizieren zu wollen, dann sagen Sie jetzt bitte Ja.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Wer möchte Ja oder Nein sagen? – Herr Professor Wirth.

**Herr Prof. Dr. Wirth (Uniklinikum Dresden):** Da ich direkt angesprochen wurde, versuche ich natürlich, da etwas zu tun. – Eines ist ganz klar: Das Wirkprinzip ist nicht neu, sondern das ist schon lange vorhanden. Was neu ist, ist die Substanz, die sich im Tumor entsprechend anreichert. Außerdem ist neu, dass wir einen Beweis haben, dass es wirklich funktioniert. Das ist neu.

Jetzt wollen Sie noch wissen, dass es sich von anderen Therapien unterscheidet. – Natürlich unterscheidet es sich von anderen. Sie machen eine fokale Therapie. Diese Therapie wurde in den letzten Jahren noch deutlich verbessert, weil wir heute durch die multiparametrische MRT, Magnetresonanztomografie, sehr viel besser in der Lage sind, zu identifizieren, wo der Tumor ist. Gleichzeitig können wir durch unsere Biopsiemethoden auch genau definieren, wo wir den Krebs biopsiert haben, und da den Krebs gezielt behandeln. Damit ist die Methode auch noch einmal im Vergleich zur Studie effektiver geworden. Um Ihnen das zu erläutern: Wir haben jetzt deshalb eine Methode zur Verfügung, die sich von der Brachytherapie unterscheidet, die sich von der konventionellen Strahlentherapie und sich natürlich von der Operation und ganz besonders von der aktiven Überwachung unterscheidet, die ja hier auch schon ausführlich erklärt wurde.

Noch einmal: Neu ist das Medikament, nicht neu ist das Wirkprinzip. Es ist neu, dass wir eine Studie haben, dass es funktioniert und dass es angewendet werden kann.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank für die Klärung dieser Frage. Ich sehe ein Signal, dass das ausreichend geklärt ist. – Ich habe manche angedeuteten Wortmeldungen eben übergangen. Wenn sie nicht zwingend erforderlich sind, würde ich das Wort noch einmal an die KBV geben.

**KBV:** Nur noch einmal eine Frage an Herrn Sroka: Habe ich Sie richtig verstanden, das Padeliporfin reichert sich gezielt in dem Tumor an? Ich dachte, dass sich das im Körper verteilt und eben nur dann durch die lokale Aktivierung der Effekt hervorgerufen wird, aber sonst keine Anreicherung stattfindet.

**Herr Dr. Sroka (Klinikum Uni München):** Ich bin eben von allgemeinen Photosensitizern ausgegangen, die sich tatsächlich selektiv anreichern können. Padeliporfin reichert sich insbesondere im Gefäßsystem an, und dort, wo es im Gefäßsystem ist, in diesem Falle in der Nähe des Prostatakarzinoms, wird es dann auch aktiviert. Es hat keine Wirkungen in einem anderen System, weil es in der Dosis, in der es gegeben wird, unschädlich ist.

**KBV:** Aber es reichert sich nicht gezielt in dem Tumor an? Vorhin hatten Sie gesagt, es reiche sich im Tumor an. Das war mir neu. Vielleicht habe ich etwas überlesen.

**Herr Dr. Sroka (Klinikum Uni München):** Da bin ich von Photosensitizern ausgegangen, die wir zusätzlich noch untersuchen.

**Herr Prof. Dr. Wirth (Uniklinikum Dresden):** Ich glaube, das ist ein Missverständnis. Es reichert sich nicht in den Tumorzellen per se an; aber Tumoren sind besser durchblutet als andere Organe. Das ist das Missverständnis, das hier passiert ist. Wir weisen ja auch einen Tumor in der Prostata im MRT durch die besondere Durchblutung nach. Das ist meines Erachtens das Missverständnis. Ich hoffe, ich

habe das damit geklärt. Damit ist es natürlich indirekt eine Anreicherung in dem Bereich, den wir behandeln wollen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Herr Spaniol.

**Herr Dr. Spaniol (LLLS):** Da würde ich auch gern noch ganz kurz einhaken. – Die photodynamische Therapie in der Prostata, wie wir sie machen, ist eine reine Vasookklusion, das heißt, ein Gefäßverschluss, und es geht eben nicht gezielt nur auf Tumorzellen. – Dies zum Wirkprinzip.

Aber ich wollte noch einmal etwas klarstellen, was auch die Wirkungsweise anbelangt. Der Photosensitizer wird von Licht niedriger Leistung aktiviert – jetzt noch einmal in Richtung GKV –; aber die Wirkung ergibt sich nur durch den aktivierten Photosensitizer. Es ist sozusagen ein physikalischer Effekt, dass ein Farbstoffmolekül ein Photon absorbiert, und alles, was die Wirkung auf das Gewebe betrifft, ist eine chemische, biologische Reaktion. Um das noch einmal klarzustellen: Der Laser per se hat keinerlei Wirkung auf das Organ, auf die Funktion des Organs, auf Veränderungen im Organ.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Das ist jetzt der zweite Teil der durch uns zu klärenden Frage. – GKV.

**GKV:** Da würde ich dann gern noch einmal anschließen; dann bleibe ich bei Ihnen, Herr Spaniol. Soweit ich das jetzt verstanden habe, wurde ja eben noch einmal gesagt: Es gibt keine Anreicherung in den Tumorzellen, sondern es gibt eine Anreicherung da, wo sich Blutgefäße anreichern. Da, wo das Gewebe durchblutet wird, ist die systemische Gabe des Padeliporfin dann geeignet, dort auch vorhanden zu sein, und Gewebe wird im Rahmen dieser physikalischen, phototoxischen, sauerstoffgenerierenden Reaktion des Medikamentes dort geschädigt und verändert, wo das Licht auftritt. – Habe ich das richtig verstanden, Herr Spaniol?

**Herr Dr. Spaniol (LLLS):** Nicht per se, wo das Licht auftritt, weil das Licht keine Reaktion im Gewebe bewirkt, sondern dort – – Für uns ist das ein sehr wichtiger Unterschied.

Die Wirkungsweise geht von einem Medikament aus; aber das Medikament, das im gesamten Blutkreislauf ist, wirkt nur dort, wo es vorher von Licht aktiviert wurde.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** GKV.

**GKV:** Ist das so zu verstehen, dass der G-BA eigentlich ein AMNOG-Verfahren hätte durchführen müssen?

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Herr Dr. Natz.

**Herr Dr. Natz (LLLS):** Gut, das ist eine andere Entscheidung, es gelten andere Kriterien. Wenn etwas Methode ist und nicht dem § 35a SGB V unterliegt, dann muss es nicht zwingend unter das Verfahren des § 137h fallen, weil die Kriterien andere sind.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ist die Frage ausreichend beantwortet, GKV? – Gut. Weitere Fragen? – Patientenvertretung.

**PatV:** Uns interessiert natürlich immer auch die Patientensicherheit, die auch in der Fragestellung, ob das Verfahren neu ist oder nicht, relevant ist. Gibt es im Vergleich zu früheren Anwendungen dieser Photosensitizer zusätzliche bemerkenswerte Nebenwirkungen, die hier noch eine Rolle spielen, oder kann man sagen, das Nebenwirkungsspektrum birgt keine Überraschungen? – Danke.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Herr Professor Stief.

**Herr Prof. Dr. Stief (LMU):** Wir waren Teil der großen europäischen Zulassungsstudie. Sie hatten wohl elf Zentren in Deutschland; wir waren eines dieser elf Zentren. Wir haben in München 13 Patienten eingeschlossen und zehn davon aktiv behandelt. Wir haben, um es auf den Punkt zu bringen, überhaupt nichts gesehen. Wir sind wirklich überkritisch mit Nebenwirkungen: Wir haben dort gar nichts gesehen, obwohl wir sicherlich in München – das Klinikum ist einfach ein ganz großes Ding – durch die langen Wege vom und zum OP, vom und zum Aufwachraum mehr Lichtexpositionen hatten, als wir es gern gehabt hätten: überhaupt nichts, keine Hauthypersensibilisierung, nichts an den Augen, null. So ist es letztendlich auch publiziert, dass es, um es noch vorsichtig zu sagen, eine extrem nebenwirkungsarme Therapieoption bei Prostatakarzinom ist.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Wenn ich mich einmischen darf: Wenn man die EMA-Unterlagen anguckt, ist darin durchaus aufgeführt, in welchem Prozentsatz unerwünschte Wirkungen aufgetreten sind, und um dies noch zu komplettieren: Es ist auch so – das hätte mich jetzt noch interessiert –, dass es ja die Auflage gibt, weiter zu beobachten, weil es noch keine Daten jenseits von zwei Jahren gibt. Wenn ich es richtig verstanden habe, gibt es die Auflage, dass Sie eine Beobachtungsstudie anschließen, die Sie dann auch entsprechend vorlegen müssen. Das würde mich jetzt einfach interessieren; ich weiß, dass das nicht unser eigentliches Thema ist. Man verzeihe mir das jetzt trotzdem, weil mich das einfach so interessiert.

**Herr Prof. Dr. Stief (LMU):** Es ist schön, Frau Vorsitzende, dass Sie fragen. Wir sind nicht gezwungen, aber dazu angehalten, jetzt die Fünfjahresdaten zu sammeln. Wir sammeln diese Daten gerade, wir haben sie gerade an die Studienzentrale zurückgemeldet. Wir haben wiederum nichts beobachtet, null.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Null kann nicht sein.

**Herr Prof. Dr. Stief (LMU):** Das weiß ich als kritischer Mediziner. Aber wir haben einfach nichts beobachtet.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Sagen wir einmal, es gibt natürlich in den Zulassungsunterlagen die Angaben über die aufgetretenen unerwünschten Wirkungen. – Herr Professor Wirth.

**Herr Prof. Dr. Wirth (Uniklinikum Dresden):** Es gibt natürlich keine Methode, die eine Wirkung aufweist, aber keine Nebenwirkungen hat. Ich glaube, das ist immer klar. Es gibt auch dort Nebenwirkungen. Sie hängen im Wesentlichen von Training desjenigen ab, der es macht. Wenn jemand gut trainiert ist wie in München, Mediziner, die sich schon lange mit dieser Form der Therapie befasst haben, sind die Nebenwirkungen natürlich gering. Null gibt es nie. Aber das ist ein Unterschied zur Strahlentherapie bei dieser Form der Therapie. Wenn die Therapie beendet ist und die Gewebenekrose oder das Absterben des Gewebes abgeschlossen ist, dann ist diese Therapienebenwirkung abgeschlossen. Das trifft zum Beispiel für eine Strahlentherapie überhaupt nicht zu. Da haben wir Nebenwirkungen, die immer weitergehen. Wir Urologen können ein Lied von Nebenwirkungen der Strahlentherapie im Bereich des Urogenitaltraktes singen, die teilweise furchtbar sind. Das ist eine ganz andere Methode.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. Das heißt, die Antwort auf meine Frage war: Diese Beobachtungsstudie läuft zurzeit.

**Herr Dr. Spaniol (LLLS):** Genau. Dann sage ich noch kurz ein Wort dazu: Ja, die Auflage der Europäischen Arzneimittelagentur war, eine Follow-up-Studie zu machen, fünf Jahre weitere Follow-up-Zeit, wobei wir alle Zentren in Europa – das sind über 40 Zentren – eingeschlossen haben, wo wir dies weiter

beobachten. Jetzt sind gerade die Vierjahresdaten veröffentlicht worden, also die Daten vom Zeitpunkt vier Jahre nach Behandlung.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Jetzt wieder – man verzeihe mir diesen kleinen Ausflug – zurück zu der durch uns zu klärenden, in der Tat diffizilen Frage hinsichtlich § 137h. Gibt es dazu weitere Fragen? – Wenn das nicht der Fall ist, will ich mich ganz herzlich bedanken. Vielen Dank!

Schluss der Anhörung: 11:47 Uhr