Bundesärztekammer
Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

Stellungnahme der Bundesärztekammer gem. § 91 Abs. 8a SGB V zum Entwurf des Abschlussberichts "Protonentherapie bei der Indikation Prostatakarzinom" des Unterausschusses "Methodenbewertung im stationären Bereich" (Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gem. § 137c SGB V)

Die Bundesärztekammer nimmt zum Entwurf des Abschlussberichts des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 7 SGB V "Krankenhausbehandlung", Methode: Protonentherapie, Indikation: Prostatakarzinom, vom 23.03.2006 zur Sitzung des Unterausschusses "Methodenbewertung" am 21.04.2006 wie folgt Stellung:

Fasst man die Ergebnisse der Evaluationsstudien zusammen, lässt sich u.E. eine uneingeschränkte generalisierende Aussage zu Wirksamkeit und Verträglichkeit der Protonentherapie beim Prostatakarzinom schwerlich treffen. Der therapeutische Nutzen einer Dosiseskalation von Protonen vs. Photonen kann auf Grundlage der vorliegenden Studien nicht beurteilt werden.
Nach evidenzbasierten Bewertungsgesichtspunkten hätte die radikale Prostatektomie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom aufgrund der derzeitigen Studienlage eine Priorität, als weitere (derzeit nachgeordnete) Behandlungsoptionen kämen die externe perkutane Strahlentherapie (EBRT) bzw. dreidimensionale konformale Strahlentherapie (3D-CRT), jeweils als Photonenstrahlung, sowie – bei günstigen prognostischen Merkmalen – die permanente interstitielle Brachytherapie in Frage. Für diese drei Therapiemöglichkeiten existieren Vergleichsdaten aus retrospektiven Kohortenstudien.
Auch für die EBRT ist die bessere therapeutische Wirksamkeit höherer Strahlendosen bekannt (hier: 78 vs. 68,4 Gy, retrospektive Kohortenstudie von Kupelian et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys 58:25-33; 2004). Für die 3D-CRT geben mehrere randomisierte kontrollierte Dosiseskalationsstudien Hinweise (im Sinne statistischer Trends in zwei Studien) für eine bessere Wirkung der höheren Strahlendosen bei vergleichbaren Nebenwirkungen; ein zweifelsfreier Beleg für eine Überlegenheit höherer Strahlendosen bei der 3D-CRT steht jedoch noch aus. Für die 3D-CRT existieren im Unterschied zur Protonentherapie umfangreichere Daten aus verschiedenen nicht-randomisierten bzw. retrospektiven Studien. Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) mittels Photonen stellt ein weiteres Verfahren zur Dosiseskalation und zur Hyperfraktionierung dar; bisher sind keine gesicherten Aussagen zur therapeutischen Wertigkeit der IMRT beim Prostatakarzinom möglich.

Einzelheiten zur Studienbewertung sind dem Anhang zu entnehmen.

Vor dem Hintergrund von § 137c SGB V als Rechtsgrundlage im Hinblick auf eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung ist darauf hinzuweisen, dass ein direkter Vergleich der Protonentherapie gegenüber alternativen strahlentherapeutischen Boost-Verfahren (wie z.B. Photonen-Boost mittels 3D-CRT oder IMRT) aufgrund von Studiendaten derzeit nicht möglich ist. Auch steht zur Wirksamkeits- und Verträglichkeitsbewertung der Protonentherapie beim Prostatakarzinom nur eine beschränkte Datenbasis aus wenigen US-Zentren zur Verfügung.

Die Bundesärztekammer plädiert daher für eine vermittelnde Position zwischen den Beschlussvorschlägen der DKG- und der GKV-Seite. Unseres Erachtens ist zur Frage, ob die Protonentherapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms als Leistung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung anerkannt wird, weder eine pauschale Befürwortung noch eine pauschale Ablehnung sachdienlich.
Vor dem Hintergrund der Studie von Zietman et al. (2005) sollte Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom im Einzelfall eine individuelle Therapieentscheidung mit Möglichkeit eines Protonenboosts zur Dosiseskalation ermöglicht werden. Voraussetzung hierfür wäre, dass eine radikale Prostatektomie als grundsätzlich prioritäre Behandlungsoption ausscheidet, und andere strahlentherapeutische Verfahren mit breiterer Erfahrungsbasis und Verfügbarkeit wie EBRT bzw. 3D-CRT – sowie bei günstigen prognostischen Merkmalen ggf. auch eine permanente interstitielle Brachytherapie – nach Patienteninformation und –beratung über Nutzen und Risiken und abgestimmter Entscheidung von Patient und Arzt nicht angewandt werden sollen. Hierbei sollten auch potentielle Nebenwirkungen der verschiedenen Therapieverfahren gegeneinander abgewogen werden, im Falle der Protonentherapie sollte insbesondere eine offenbar erhöhte Rate (mäßiggradiger) rektaler Nebenwirkungen Berücksichtigung finden. – Eine "nicht-aktive" Behandlung, wie von der GKV-Seite erwähnt, ist in Deutschland wohl nur für sehr wenige Patienten als Vorgehensoption realisierbar.
Fragen der Wirtschaftlichkeit der Protonentherapie im Sinne eines Protonenboosts bei vorgängiger Photonenanwendung sind unseres Erachtens im Vergleich zu einem Photonenboost mittels 3D-CRT oder IMRT derzeit nicht hinreichend sicher abschätzbar.

Zur weiteren Beurteilung der Photonentherapie als Behandlungsoption beim Prostatakarzinom verweisen wir auf die Stellungnahme der DEGRO, in welcher Studien zur Protonentherapie beim Prostatakarzinom mit kurativer Intention generell befürwortet werden. Vor diesem Hintergrund wäre an eine begrenzte Zulassung der Protonentherapie im Rahmen einer Evaluationsstudie gemäß § 21 Abs. 4 der Verfahrensordnung des G-BA zu denken. Durch eine randomisierte kontrollierte Prüfstudie könnte die Protonentherapie im Sinne einer

Dosiseskalation mittels Protonenboost gegenüber einer 3D-CRT (oder einer 3D-CRT mit Boost durch intensitätsmodulierte Photonen) evaluiert werden. Allerdings wäre für eine solche Interventionsstudie ein längerer Zeitraum als die in der Verfahrensordnung des G-BA vorgesehenen 3 Jahre notwendig; es müsste eine Nachbeobachtungsphase von mindestens 5, besser 7 Jahren veranschlagt werden; darüber hinaus müsste die Evaluation anhand von Surrogat-Endpunkten wie z.B. der PSA-anstiegsfreien Überlebenszeit erfolgen, um nicht noch längere Katamnesezeiträume vorsehen zu müssen.

Fazit:
Insgesamt spricht sich die Bundesärztekammer dafür aus, die Protonentherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom als nachgeordnete Behandlungsoption auch weiterhin Patienten im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung zu ermöglichen. Die Durchführung von klinischen Studien zumindest im Sinne von § 21 Abs. 4 der G-BA-Verfahrensordnung wäre wünschenswert.

Berlin, den 13.04.2006

Dr. med. Regina Klakow-Franck, M.A.
Dezernentin

Für die Literaturauswertung:

Dr. med. Hermann Wetzel, M.Sc.
Referent

Anhang:

Die systematische Literaturrecherche der G-BA-Arbeitsgruppe ergab zwei HTA-Dokumente aus Kanada (AHFMR, 2000) und Schweden (SBU, 2003), ein systematisches Review (Brundage et al., 2002), zwölf narrative Übersichtsarbeiten und zwei Leitlinien (Ontario/Kanada 2002, DEGRO 1998). Aus den Jahren 1982 bis 2005 fanden sich 15 Primärpublikationen, darunter zwei zweiarmige prospektive randomisierte kontrollierte Studien zur Strahlentherapie mit Dosiseskalation durch Anwendung von Protonen (Shipley et al., 1985; Zietman et al., 2005), jedoch keine Untersuchungen, welche eine Leerbedingung wie z.B. Watchful Waiting bzw. Expectant Management (oder eine Standardreferenzbedingung) vorsahen. Bei den restlichen Primärpublikationen handelt es sich um Untersuchungen zu retrospektiven Fallserien ohne Vergleichsgruppen aus den Jahren 1990 bis 2004 (darunter als umfangreichste mit vergleichsweise länstem Follow-up: Slater et al., 2004, aus dem Loma Linda University Medical Center).

In den HTA-Dokumenten wird keine Empfehlung für die Protonentherapie beim Prostatakarzinom abgegeben; eine detaillierte Auseinandersetzung zur Wertigkeit der Protonentherapie erfolgt nicht. Auch das französische CEDIT erwähnt in seinen HTA-Empfehlungen aus dem Jahr 2002 den Anwendungsbereich des Prostatakarzinoms nicht. Im NCCHTA-Bericht von Hummel et al. aus dem Jahr 2003 wird die Protonentherapie beim Prostatakarzinom im Rahmen der dreidimensionalen konformalen Strahlentherapie (3D-CRT) mit Dosiseskalation abgehandelt; eine Empfehlung zur Anwendung eines Protonenboosts wird nicht ausgesprochen.
Im systematischen Review von Brundage et al. (2002) wird die Protonentherapie als Behandlungsoption beim Prostatakarzinom nicht berücksichtigt. In einem weiteren systematischen Review von Nilsson et al. (Acta Oncol 43:316-381; 2004) wird die therapeutische Wertigkeit der Protonentherapie offen gelassen: "The role of proton therapy remains to be determined" (s. dort S. 364).
In den beiden ausgewerteten Leitlinien, darunter eine Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (allerdings aus dem Jahr 1998) wird die Protonentherapie nicht erwähnt.
In den im Entwurf des Abschlussberichts genannten narrativen Übersichtsarbeiten werden Ergebnisse zur Anwendung der Protonentherapie beim Prostatakarzinom erwähnt; soweit aus dem Abschlussbericht erkennbar, werden jedoch keine dezidierten Behandlungsempfehlungen abgegeben.

In den beiden entscheidungsrelevanten randomisierten kontrollierten Studien wird nicht eine alleinige Protonentherapie appliziert, sondern eine Dosiseskalation durch Protonen-Boost in Kombination mit einer Photonentherapie.

Nach Shipley et al. (1995) findet sich bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom kein Vorteil der höheren Strahlendosis (insgesamt 75,6 GyE) mit einem

25,2 GyE-Protonenboost gegenüber einer niedrigeren Strahlendosis (67,2 Gy; Photonenboost von 16,8 Gy) hinsichtlich den Ergebnisparametern Gesamtüberleben und Tumorkontrolle nach 5 bzw. 8 Jahren. Unter der höheren Strahlendosis fanden sich nach 8 Jahren mehr rektale und urethrale Nebenwirkungen, in einer Subgruppenanalyse wurde bei einem Gleason-Score $\geq$ 4 ein Vorteil der höheren Strahlendosis beobachtet.

Nach Zietman et al. (2005) weist beim lokal begrenztem Prostatakarzinom mit einem PSA-Initialwert < 15 ng/ml die höhere Strahlendosis mit einem 28,8 GyE-Protonenboost auf insgesamt 79,2 GyE versus einer niedrigeren Strahlendosis mit einem 19,8 GyE-Protonenboost auf insgesamt 70,2 GyE, jeweils auf der Grundlage einer Photonenbestrahlung mit 50,4 Gy, über eine mediane Nachbeobachtungsdauer von 5,5 Jahren einen Vorteil hinsichtlich der Zielgrößen lokale Tumorkontrollrate und PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit (hier ca. 20% absolute / ca. 50% relative Risikoreduktion) auf; eine solche Überlegenheit zeigt sich jedoch nicht bei der Gesamt-Überlebenszeit. Hinsichtlich der Verträglichkeit zeigten sich bei schweren Nebenwirkungen (RTOG $\geq$ 3) keine Unterschiede zwischen den Strahlendosen, bei mäßig- bis höhergradigen Nebenwirkungen (RTOG $\geq$ 2) fanden sich jedoch Unterschiede zu Ungunsten des stärkeren Protonen-Boosts mit höherer Akut- und Spättoxizität bzgl. rektaler Nebenwirkungen.
Akzeptiert man Surrogat-Parameter wie z.B. die PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit als relevante Endpunkte, so wurde durch die Untersuchung von Zietman et al. (2005) die bessere Wirksamkeit einer höheren Strahlendosis von 79,2 GyE im Vergleich zu einer niedrigeren in Höhe von 70,2 GyE bei allerdings noch vergleichsweise kurzer Nachbeobachtungsdauer und begrenzten Stichprobenumfängen belegt. Die Frage, ob diese Überlegenheit der höheren Strahlendosis hinsichtlich der Zielgrößen lokale Tumorkontrollrate und PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit auf eine Dosiseskalation oder auf die Anwendung von Protonen als wirksames Prinzip zurückgeht, lässt sich mangels Vergleichsbasis nicht eindeutig beantworten. Auch ist eine vergleichende Wirksamkeitsabschätzung der Protonentherapie zu alternativen Therapieoptionen wie z.B. der radikalen Prostatektomie oder anderen strahlentherapeutischen Verfahren mangels paralleler Referenzgruppe nicht möglich. Überdies bezieht sich die Studie von Zietman et al. (2005) nur auf das lokal begrenzte Prostatakarzinom mit bzgl. des PSA-Initialwerts (noch) relativ guten prognostischen Merkmalen.
Die Studie von Zietman et al. (2005) konnte wegen ihres nur wenige Monate zurückliegenden Publikationsdatums in den o.g. HTA-Berichten und systematischen Übersichtsarbeiten noch nicht berücksichtigt werden.

Bei der Publikation von Slater et al. (2004) handelt es sich um eine große retrospektive Fallserie mit kombinierter Protonen/Photonentherapie oder alleiniger Protonenbestrahlung; die wegen Fehlens einer Vergleichsbedingung hinsichtlich der Wirksamkeit der Protonenanwendung nicht aussagekräftig ist.