



Stellungnahme der Bundesärztekammer

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

Berlin, 18.06.2008

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

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

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

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

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

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

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

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

Die Bundesärztekammer nimmt zur geplanten Richtlinienänderung wie folgt Stellung:

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

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

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

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

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

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

Aus mehreren umfangreichen retrospektiven Kohortenstudien liegen Daten zur Wirksamkeit der PBT gegenüber den beiden wichtigsten Vergleichstherapieverfahren der RP und der EBRT vor [z.B. 3, 4]. Dabei zeigte sich, dass die PBT über einen Nachbeobachtungszeitraum von sieben Jahren hinsichtlich der Zielgrößen Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben sowie des Surrogatparameters PSA-Rezidiv eine vergleichbare klinische Wirksamkeit entfaltete; aus nicht-vergleichenden Studien liegen retrospektive Beobachtungsdaten zur PBT über eine Nachbeobachtungsdauer von 12 Jahren insbesondere zur biochemischen Zielgröße PSA-Rezidiv vor. Untersuchungen zu Nebenwirkungen der Behandlungsverfahren ergaben differentielle Muster unerwünschter Begleitwirkungen.

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

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

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

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

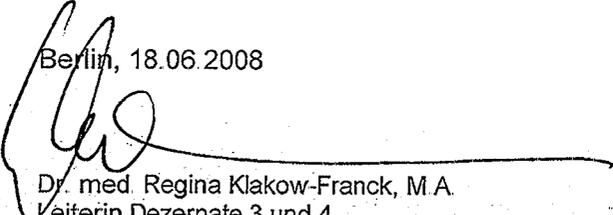
Es erscheint sinnvoll, angesichts der Vielfalt der Patientenkonstellationen bezüglich Vorerkrankungen, Risikofaktoren und Behandlungspräferenzen ein umfangreicheres Arsenal an potenziellen Therapieverfahren zur Verfügung zu haben. Unseres Erachtens sollte vor diesem Hintergrund die PBT als eine mögliche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

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

Fazit:

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

Berlin, 18.06.2008



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

Literatur:

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