

Zusammenfassende Dokumentation



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**Beratungsverfahren nach § 135 Absatz 1 Satz 1,
§ 137c Absatz 1 SGB V und § 136 Absatz 1 Satz 1
Nummer 2 SGB V**

**Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten
Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil**

Stand: 17. September 2020 (vorläufige Version)

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

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassende Dokumentation		1
A Tragende Gründe und Beschluss		5
A-1 Tragende Gründe zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung		5
A-1.1 Rechtsgrundlage.....		5
A-1.2 Eckpunkte der Entscheidung		5
A-1.3 Würdigung der Stellungnahmen		25
A-1.4 Bürokratiekostenermittlung		25
A-1.5 Verfahrensablauf		26
A-1.6 Fazit.....		28
A-2 Tragende Gründe zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung		29
A-2.1 Rechtsgrundlage.....		29
A-2.2 Eckpunkte der Entscheidung		29
A-2.3 Würdigung der Stellungnahmen		49
A-2.4 Bürokratiekostenermittlung		50
A-2.5 Verfahrensablauf.....		51
A-2.6 Fazit.....		52
A-3 Tragende Gründe zum Beschluss über eine Qualitätssicherungs-Richtlinie zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil (Erstfassung).....		54
A-3.1 Rechtsgrundlage.....		54
A-3.2 Eckpunkte der Entscheidung		54
A-3.2.1 Zu § 1: Rechtsgrundlage und § 2: Ziele		55
A-3.2.2 Zu § 3 Methode		55

A-3.2.3	Zu § 4: Indikationsstellung	56
A-3.2.4	Zu § 5 Informierte Entscheidung	56
A-3.2.5	Zu § 6: Eingriffsbezogene Qualitätssicherung	56
A-3.2.6	Zu § 7: Nachweisverfahren	58
A-3.2.7	Zu § 8 Konkrete Stellen gemäß § 2 Absatz 3 Nummer 4 und § 6 Absatz 3 QFD-RL	59
A-3.2.8	Zu § 9 Überprüfung der Einhaltung der Qualitätsanforderungen	59
A-3.2.9	Zu § 10 Folgen der Nichterfüllung von Mindestanforderungen	59
A-3.2.10	Zu § 11 Veröffentlichung und Transparenz	60
A-3.2.11	Zu § 12 Übergangsregelung	60
A-3.3	Antrags- und Mitberatungsrecht der Länder	60
A-3.4	Beteiligungsrechte	60
A-3.5	Würdigung der Stellungnahmen	60
A-3.6	Bürokratiekostenermittlung	61
A-3.7	Verfahrensablauf	67
A-3.8	Fazit	67
B	Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA	1
B-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen	1
B-2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens	1
B-3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	1
B-4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen	2
B-4.1	Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde	2
B-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	4
B-6	Schriftliche Stellungnahmen	5

B-6.1	Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel B-4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen	5
B-6.1.1	Auswertung von Stellungnahmen zur Änderung der MVV- und KHMe-RL: Interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.....	5
B-6.1.2	Allgemeine Positionierung und Hinweise zur Änderung der MVV- und KHMe-RL.....	5
B-6.1.3	Auswertung von Stellungnahmen zur QS-Richtlinie: Interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.....	9
B-6.1.3.1	Allgemeine Positionierung und Hinweise zur QS-Richtlinie	9
B-6.1.3.2	§ 3 Methode	19
B-6.1.3.3	Indikationsstellung.....	20
B-6.1.3.4	Weitere Regelungen der QS-RL.....	51
B-6.1.3.5	Patienteninformation	58
B-7	Mündliche Stellungnahmen.....	66
B-7.1	Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten	66
B-7.2	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen	68
B-8	Würdigung der Stellungnahmen	77
B-9	Anhang: Stellungnahmen	77
B-9.1	Schriftliche Stellungnahmen	77
B-9.2	Mündliche Stellungnahmen.....	77
B-9.2.1	Wortprotokoll der Anhörung.....	77

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V
EAU	European Association of Urology
EBRT	Perkutane Strahlentherapie
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDR	High-Dose-Rate
HTA	Health-Technology-Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHG	Krankenhausfinanzierungsgesetz
KHMe-RL	Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung
LDR	Low-Dose-Rate
MVV-RL	Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PREFERE	Präferenzbasierte randomisierte Studie zur Evaluation von vier Behandlungsmodalitäten beim Prostatakarzinom mit niedrigem oder „frühem intermediären“ Risiko
PSA	Prostata-spezifisches-Antigen
QFD-RL	Qualitätsförderungs- und Durchsetzungs-Richtlinie
RARP	Roboter-assistierte radikale Prostatektomie
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RP	Radikale Prostatektomie
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
SIOG	International Society of Geriatric Oncology
SR	Systematischer Review
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	Weltgesundheitsorganisation

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Tragende Gründe zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung *

A-1.1 Rechtsgrundlage

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

Das Verfahren zur Bewertung ist im 2. Kapitel der Verfahrensordnung des G BA geregelt. Mit Schreiben vom 24. April 2002 hat der Verband der Angestellten Krankenkassen e.V (VdAK) die Bewertung der interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie (im Folgenden LDR-Brachytherapie) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom gemäß § 135 Abs. 1 SGB V beantragt. Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2003 den Antrag angenommen und das zugehörige Beratungsverfahren eingeleitet. In seiner Sitzung am 22. Dezember 2004 hat das Plenum die Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 139a Absatz 3 Nr. 1 SGB V zur Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom veranlasst.

Am 17. Dezember 2009 hat das Plenum beschlossen, das Beratungsverfahren bis zum 3. März 2020 auszusetzen.

Mit Beschluss vom 21. September 2017 wurden die Beratungen zur Bewertung der Methode der LDR- Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V wiederaufgenommen. Die Wiederaufnahme der Beratungen bereits vor Ablauf der Fristen erfolgte vor dem Hintergrund der Einstellung der aussetzungs begründenden PREFE-RE-Studie (Präferenzbasierte randomisierte Studie zur Evaluation von vier Behandlungsmodalitäten beim Prostatakarzinom mit niedrigem oder „frühem intermediären“ Risiko) zum 31. Dezember 2016. Dadurch kam es nicht zur Generierung weiterer Erkenntnisse zum Stellenwert der LDR-Brachytherapie bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Per Beschluss vom 8. Februar 2018 erfolgte ein ergänzender Auftrag an das IQWiG in Form eines Rapid Reports die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Anwendung der LDR-Brachytherapie durchzuführen.

A-1.2 Eckpunkte der Entscheidung

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil berücksichtigt die Ergebnisse der Abschlussberichte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) N04-02, N10-01 und N17-04 und die Auswertung der beim G-BA anlässlich der am 12. Februar 2018 im Bundesanzeiger erfolgten erneuten Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur sowie die Stellungnahmen, die vor der abschließenden Entscheidung des G-BA eingeholt wurden.

*Bezeichnung der Richtlinie am 14.12.2020 berichtigt

Zudem berücksichtigt die Bewertung Evidenzsynthesen im Kontext von nationalen und internationalen Leitlinien, Health-Technology-Assessment (HTA-Berichten) sowie systematische Reviews (SR), die auch im aktuellen IQWiG-Bericht angeführt werden.

A-1.2.1 Medizinischer Hintergrund

Das Prostatakarzinom ist eine bösartige Veränderung der Prostata (Vorsteherdrüse) des Mannes, die mit Fortschreiten der Erkrankung das unmittelbar benachbarte Gewebe (Samenblasen, Harnblase, Dickdarm) infiltrieren und Fernmetastasen bilden kann. Gemessen an der Neuerkrankungsrate stellt das Prostatakarzinom in Deutschland mit 23,0 % aller Krebserkrankungen die häufigste Tumorerkrankung des Mannes dar. Nach einer Schätzung des Robert Koch-Instituts wurde im Jahr 2014 in Deutschland bei ca. 57.370 Männern die Diagnose erstmals gestellt.¹ Als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms wird das Alter angesehen.^{2,3} So tritt das Prostatakarzinom mit einem medianen Erkrankungsalter von 72 Jahren überwiegend im fortgeschrittenen Lebensalter in Erscheinung, wohingegen es vor dem 45. bis 50. Lebensjahr kaum auftritt.^{4,5}

Die S3-Leitlinie zur Behandlung des Prostatakarzinoms weist u. a. darauf hin, dass das Prostatakarzinom unbehandelt meist einen langsamen „natürlichen“ Verlauf hat, sodass nur Männer mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 – 15 Jahren von einer kurativen Therapie profitieren.

A-1.2.1.1 Diagnostik und Stadieneinteilung

Anlass zu einer weiterführenden Diagnostik eines Prostatakarzinoms ist in aller Regel ein mehrfach erhöhter PSA-Wert oder ein verdächtiger rektaler Tastbefund. Die wichtigste Untersuchung zur weiteren Klärung ist die Stanzbiopsie der Prostata, bei der unter bildgebender Kontrolle Gewebezylinder aus der Drüse entnommen werden.

Die Stadieneinteilung soll gemäß aktueller S3-Leitlinie⁶ anhand der aktuellen UICC-Klassifikation erfolgen. Ein lokal begrenztes Prostata-Karzinom liegt vor, wenn der Tumor die Organkapsel nicht überschritten hat (entspricht Stadien T 1-2 N0 M0). Innerhalb dieser Gruppe unterscheidet man Tumore mit unterschiedlichem Risiko für eine Progression. Anhand von PSA-Wert in ng/ml und Gleason-Score (Ausmaß der Entdifferenzierung der Prostatazellen,

¹ Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: RKI; 2017.

² Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: RKI; 2017.

³ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

⁴ Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: RKI; 2017.

⁵ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

⁶ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

reicht von 6-10, wobei 10 dem höchsten Grad der Entdifferenzierung entspricht) werden folgende Risikogruppen unterschieden, z. B. nach d'Amico⁷ :

- **niedriges Risiko:** PSA ≤ 10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT-Kategorie 1c, 2a
- **intermediäres Risiko:** PSA > 10 bis 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b
- **hohes Risiko:** PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score ≥ 8 oder cT-Kategorie 2c

Der G-BA entscheidet in diesem Verfahren ausschließlich über die Anwendung der LDR-Brachytherapie als Monotherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil.

Seit der neuen WHO-Klassifikation von Tumoren des Harntrakts und der männlichen Geschlechtsorgane 2016 wird auf Vorschlag der International Society of Urology (ISUP) basierend auf den Arbeiten von Epstein J.I. et al, 2015 nicht mehr nur das Gleason-Grading verwendet, sondern ein WHO-Grad 1-5, welcher auf dem Gleason-Score nach aktueller ISUP-Version basiert.^{8,9,10,11,12}

A-1.2.1.2 Behandlung

Die aktuelle S3- Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie 2018 empfiehlt bei kurativer Intention die radikale Prostatektomie (RP) und die perkutane Strahlentherapie (EBRT) als lokale Therapieoptionen bzw. die Aktive Überwachung für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, unabhängig von dem vorliegenden Tumor-Risikoprofil. Für lokal begrenzte Tumoren mit einem niedrigen Risikoprofil ist gemäß S3-Leitlinie die interstitielle LDR-Brachytherapie als Monotherapie eine weitere primäre Therapieoption. Als Alternative für Patienten, für die möglicherweise eine kurative Therapie nicht in Frage kommt, weist die Leitlinie auf die Möglichkeit von „Watchful Waiting“ hin.¹³

A-1.2.1.3 Methode

Im Unterschied zur perkutanen Strahlentherapie wird bei der permanenten interstitiellen LDR-Brachytherapie die Strahlenquelle (in der Regel Jod-125 oder Palladium-103) in das zu bestrahlende Organ in Form reiskorngroßer Körnchen, sogenannter Seeds, eingebracht.¹⁴ Durch gezielte Verteilung der dauerhaft in der Prostata verbleibenden

⁷ D'Amico, A.V., et al., Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA, 1998. 280(11): p. 969-974. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749478>

⁸ Epstein JI, et al. Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2017 Apr;41(4):e1-e7. doi: 10.1097/PAS.0000000000000820.

⁹ Kristiansen G, et al. Grading of prostate cancer. Pathologe. 2016 Jul;37(4):352-4. doi: 10.1007/s00292-016-0185-5. Review. German.

¹⁰ Egevad L, et al. International Society of Urologic Pathology (ISUP) grading of prostate cancer – An ISUP consensus on contemporary grading. APMS. 2016 Jun;124(6):433-5. doi: 10.1111/apm.12533.

¹¹ Epstein JI, et al. The 2014 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol. 2016 Feb;40(2):244-52. doi: 10.1097/PAS.0000000000000530.

¹² Epstein JI, et al. A Contemporary Prostate cancer grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. Eur Urol. 2016 Mar;69(3):428-35. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.046. Epub 2015 Jul 10.

¹³ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

¹⁴ Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, Kouloulis V. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. Adv Urol 2009; 2009: 327945.

Seeds soll ein größtmöglicher Bestrahlungseffekt im Tumorgewebe bei gleichzeitiger größtmöglicher Schonung der umgebenden Organe (insbesondere Rektum und Harnblase) erreicht werden. Im Hinblick auf das Auftreten von Harninkontinenz und erektiler Dysfunktion soll dieses Vorgehen im Vergleich zu einer operativen Behandlung zu weniger Therapienebenwirkungen führen.

A-1.2.2 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

A-1.2.2.1 Zusammenfassung der Evidenz vor den Beschlüssen zur Aussetzung¹⁵

Das IQWiG wurde insgesamt dreimal mit der Bewertung der medizinisch-wissenschaftlich publizierten Literatur zur LDR-Brachytherapie beauftragt – im Rahmen der Bewertungsverfahren nach § 135 Absatz 1 Satz 1 und § 137c Absatz 1 SGB V, die in 2009 und 2013 die zuvor referenzierten Aussetzungsbeschlüsse zum Ergebnis hatten, sowie im Rahmen der aktuellen Wiederaufnahme der Beratungen nachdem die aussetzungsbegründende PREFERE-Studie gescheitert war (siehe auch Kapitel A 1.5). Ziel der Beauftragungen war jeweils die vergleichende Nutzenbewertung der permanenten interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit dem operativen Standardverfahren, der perkutanen Strahlentherapie und dem Verfahren des kontrollierten Zuwartens („Active Surveillance“) hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Der erste IQWiG-Abschlussbericht vom März 2007 (N04-02) basiert auf der Auswertung von 11 Studien, keine davon war randomisiert. Er kam in seinem Fazit zu der Feststellung:

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

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

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

Die im Rahmen der zwischenzeitlich parallel aufgenommenen Bewertung nach § 137c SGB V durchgeführte Update-Recherche des IQWiG (N10-01) mit Veröffentlichung im Januar 2011 lieferte eine randomisierte Studie mit kleiner Fallzahl und 19 zusätzliche nicht randomisierte kontrollierte Studien zur LDR-Brachytherapie. Weiter wurde festgestellt:

„Die im Abschlussbericht N04-02 beschriebenen Hinweise auf Vorteile der LDR-Brachytherapie im Hinblick auf bestimmte Aspekte der Lebensqualität beziehungsweise gestörter Organfunktionen werden durch die neuen Studien im Wesentlichen bestätigt und weiter ergänzt. Allerdings fanden sich zusätzlich auch Hinweise auf Nachteile der LDR-Brachytherapie. Die Qualität der vorhandenen Studien und ihre mangelnde Interpretierbarkeit

¹⁵ vgl. Tragende Gründe und Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 über eine Änderung der MVV-RL und eine Änderung der KHMe-RL vom 19. Dezember 2013

sind nach wie vor nicht ausreichend, um den Nutzen oder Schaden der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den sonstigen Behandlungsoptionen belastbar zu beschreiben.“

Bis auf Giberti et al. 2009¹⁶ lagen zur LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom keine randomisierten kontrollierten Studien mit adäquaten Kontrollbedingungen vor. Die Bewertung des Nutzens musste somit aufgrund der vorhandenen Datenlage unter einer gewissen Unsicherheit stattfinden.

Der G-BA kam zu dem Schluss, dass die LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den Standardtherapien, insbesondere im Vergleich zur Prostatektomie, noch nicht hinreichend wissenschaftlich evaluiert war. Sowohl perkutane Strahlentherapie als auch LDR-Brachytherapie waren bis dahin weniger aussagekräftig gegenüber einer Kontrollbedingung wie der radikalen Prostatektomie (Standard) oder der zunächst abwartenden Beobachtungsstrategie der sog. „Active Surveillance“ bzw. dem „Watchful Waiting“ evaluiert worden. Im Hinblick auf die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsspezifische Mortalität ließen sich somit zur permanenten LDR-Brachytherapie keine eindeutigen Rückschlüsse auf einen Vor- oder Nachteil im Vergleich zu anderen Therapieoptionen ziehen.

Der Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 nach § 135 SGB V (Methoden vertragsärztliche Versorgung) zur Aussetzung der Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 Spiegelstrich 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses für 10 Jahre erfolgte mit der Maßgabe, dass im Rahmen der vom G-BA festgelegten Anforderungen aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen beschafft werden. Ziel war die Gewinnung wissenschaftlicher Daten zum Nutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Rahmen einer Studie. In der randomisierten, kontrollierten Studie sollten der Beginn einer Folgetherapie nach Ersttherapie und Tod als primäre Endpunkte erfasst werden. Zusätzlich sollte der Surrogat-Endpunkt des PSA-Rezidivs erfasst werden. Die Studie war so zu konzipieren, dass nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für den G-BA vorliegen, um dem G-BA eine zusätzliche Entscheidungsgrundlage auf höchstem Evidenzniveau zu beschaffen.¹⁷ Anlage zu den Tragenden Gründen zum Beschluss war ein vom GKV-SV vorgelegtes Studienkonzept zu einer „Präferenzbasierten Studie zur Evaluation der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom“. Anhand dieser Studienkonzeption ging der G-BA zum damaligen Zeitpunkt davon aus, dass im Rahmen einer solchen Studie wissenschaftliche Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gewonnen werden könnten, mit deren Hilfe er eine Richtlinienentscheidung mit höherer Ergebnissicherheit treffen können.

Dieselbe aussetzungsbegründende Studienkonzeption (PREFERE-Studie, siehe auch Kapitel A-1.2.2.2) war dann auch Grundlage des am 19. Dezember 2013 gefassten Aussetzungsbeschlusses nach § 137c Absatz 1 SGB V i.V.m. 2. Kapitel §14 Absatz 1 Verfahrensordnung hinsichtlich der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung. Diese Aussetzung sollte aufgrund der mittlerweile geplanten Studie und ihrer hohen Teilnehmerzahl sowie einer verlängerten Nachbeobachtung bis Ende 2030 erfolgen.¹⁸

A-1.2.2.2 Die aussetzungsbegründende PREFERE-Studie

A-1.2.2.2.1 Konzept und Design

In der aufgrund der o.g. Aussetzung des Verfahrens geplanten PREFERE-Studie sollten radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, interstitielle Brachytherapie und aktive Überwachung von Patienten mit Prostatakarzinom im deutschen Versorgungskontext

¹⁶ Giberti et al. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospektive study. World J Urol 2009; 27: 607-612.

¹⁷ vgl. Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 zur Aussetzung der Beschlussfassung

¹⁸ <https://www.g-ba.de/beschluesse/1886/>

miteinander verglichen werden. Vorgesehen war eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 13 Jahren.

Die Rekrutierung der 2013 begonnenen Studie gestaltete sich jedoch schleppend und wurde daher am 5. Dezember 2016 wegen zu niedriger Fallzahl abgebrochen. Die Behandlung und Dokumentation bereits eingeschlossener Patienten soll prüfplangemäß fortgesetzt werden.¹⁹ Bisher wurden keine Ergebnisse publiziert. Dem G-BA liegt ein Ergebnisbericht der PREFERE-Studienleitung vor.

In den methodischen Anforderungen an das Studiendesign hatte der G-BA auch festgelegt, dass die Patientenpräferenzen nach standardisierter Aufklärung über die verschiedenen Therapiealternativen soweit wie möglich im Rahmen der Randomisierung zu berücksichtigen ist. Um die Rekrutierung zu erleichtern, konnten daher Teilnehmer vor der Randomisierung bis zu zwei der vier Therapiestrategien abwählen, die für sie auf keinen Fall in Frage kamen. Sie wurden anschließend hinsichtlich der Behandlung zwischen den von ihnen präferierten Therapieoptionen randomisiert. Durch die unterschiedlichen Kombinationsmöglichkeiten bei der Randomisierung bestand die Studie also letztendlich aus 11 Teilstudien.

Um die Patienten im Rahmen der PREFERE-Studie zu informieren, wurden Schulungsunterlagen (Patientenbroschüre und Spielfilm-Video) erstellt, die ausgewogene und leitlinienbasierte Informationen über die Erkrankung und die verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stellten sowie über die Notwendigkeit der Randomisierung bei Studienteilnahme aufklärten.

A-1.2.2.2 Ergebnisse der PREFERE-Studie

Der Projekt-Abschlussbericht (Version 2.6) mit Stand 31.03.2019 zur PREFERE fasst die Ergebnisse wie folgt zusammen²⁰:

„[...] Von April 2013 bis Anfang Dezember 2016 stimmten insgesamt 459 Patienten in 69 Prüfzentren in Deutschland einer Studienteilnahme zu und wurden für eine referenzpathologische Abklärung ausgewählt. 20% (87/444) erfüllten die histologischen Einschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie nicht. Dieses Ergebnis weist damit auf die grundsätzliche Bedeutung einer Referenzpathologie, insbesondere bei einer abwartenden Strategie, hin. Letztlich konnten 345 Patienten randomisiert werden. 12% (n = 42) ließen sich 4-armig, 17% (n = 59) 3-armig und 71% (n = 244) 2-armig randomisieren.

Aus den parallel erhobenen Screening-Ergebnissen, wonach ein Großteil der Patienten die *radikale Prostatektomie* (RP) bevorzugte und nicht für die Randomisation bereit war, ist die RP bei den randomisierten Patienten unterrepräsentiert. Aus dem Präferenzmuster der gewählten Optionen geht hervor, dass die verbliebenen Patienten die *Active Surveillance* (AS) und die *LDR-Brachytherapie/ permanente-Seed-Implantation* (PSI) bevorzugten.

Die Screening-Ergebnisse belegen weiterhin, dass 80% der ansonsten geeigneten Patienten [...] letztlich keine Teilnahme an der klinischen Studie wünschte bzw. sich selbst für eine der Therapieoptionen entscheiden wollte oder dies getan hatte. Letzteres ist vermutlich unter anderem ein Effekt der sehr gut angenommenen Aufklärungsmaterialien. Viele Männer fühlten sich durch die patientenzentrierte Aufklärung gut informiert über Behandlungsmöglichkeiten und entschieden sich eher für eine dieser Optionen, statt sich randomisieren zu lassen.

Die Qualitätssicherung aller vier Strategien zeigte prinzipiell gute Ergebnisse für die RP und auch für die *perkutane Radiotherapie* (RT), bei der jedoch eine nicht akzeptable Verlängerung der Behandlungszeit bei 28% der Patienten festgestellt wurde. In der PSI-Gruppe ergab sich

¹⁹ <https://www.prefere-zentrale.de/index.php> [abgerufen am 18.02.2019]

²⁰ Der Text für diesen Abschnitt wurde aus dem Projekt-Abschlussbericht (Version 2.6), Stand 31.03.2019 übernommen. Sonstige Änderungen/Ergänzungen sind *kursiv* gekennzeichnet.

eine lückenhafte Berichtsqualität, insbesondere war die mangelnde Dokumentation der Postimplantationsdosimetrie auffällig, wenn mehrere Therapieinstitutionen involviert waren und die Zuständigkeit für die CT-Kontrolle sowie deren Durchführung unklar schien. Unter AS zeigten sich deutliche Mängel in der Nachsorge-Adhärenz, vor allem die Re-Biopsie wurde von den Patienten oft abgelehnt.

Aufgrund des Abbruchs der Rekrutierung im Dezember 2016 basieren die hier vorgelegten Ergebnisse auf einer medianen Nachbeobachtungszeit der Patienten von 21 Monaten. Hinsichtlich der onkologischen Ergebnisse (z.B. krankheitsspezifisches Versterben, PSA-Progress) zeigen sich bei den primär kurativen Therapiestrategien bisher keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Auffällig war, dass die AS innerhalb von 24 Monaten wegen Progression (56/130 Patienten) oder aus anderen Gründen (13/130 Patienten) deutlich häufiger abgebrochen wurde (51%) als in der Literatur berichtet. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Gleason 6 und 7a mit höheren Abbrüchen bei Gleason 7a.

Eine Toxizität Grad 3/4 wurde in allen Armen sehr selten beobachtet. Die allgemeine Lebensqualität (LQ) nahm in den aktiven Therapiearmen während der Therapiephase ab und stieg danach wieder an. Unter AS blieb die Lebensqualität in den ersten Monaten nach Diagnose weitgehend stabil, nahm aber ebenfalls im Zeitverlauf kontinuierlich ab und entspricht nach 2 Jahren etwa der nach primär kurativer Therapie, Männer in der AS-Gruppe berichteten durchgängig niedrigere Nebenwirkungen hinsichtlich körperlicher Einschränkungen, am häufigsten wurden Nebenwirkungen in den beiden Strahlentherapiegruppen berichtet.“

A-1.2.2.3 Weitere randomisierte, kontrollierte Studienansätze zur LDR-Brachytherapie

Im Vorfeld der PREFERE-Studie sind schon andere randomisierte Studien abgebrochen worden, die auch im aktuellen IQWiG-Bericht genannt werden. So war zum Beispiel die SPIRIT-Studie („Surgery Versus Internal Radiation in Treating Patients With Stage II Prostate Cancer“ – Beginn: 2001) als Vergleich zwischen radikaler Prostatektomie und Brachytherapie konzipiert worden. Aufgrund von Rekrutierungsproblemen infolge der geforderten Randomisierung wurde die Studie nach 2 Jahren abgebrochen. Von 263 Patienten, die eine umfangreiche Aufklärung über die Therapiealternativen erhielten, stimmten nur 34 einer Randomisierung zu, die ursprüngliche Fallzahlplanung sah 1.980 Patienten vor.^{21,22}

Beispielhaft sei auch die START-Studie („A Phase III Study of Active Surveillance Therapy Against Radical Treatment in Patients Diagnosed With Favourable Risk Prostate Cancers“) angeführt. In der 2007 begonnenen START-Studie sollte randomisiert ein Therapiearm mit aktiver Überwachung (Active Surveillance) und einer mit Intervention (präferenzbasiert entweder radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie oder Brachytherapie) verglichen werden. Gemäß Eintrag vom 17.05.2011 in der Studiendatenbank ClinicalTrials.gov wurde diese Studie aufgrund mangelnder Rekrutierung von Patienten ebenfalls vorzeitig beendet.²³ Als weiteren Versuch zur Durchführung eines RCT ist die SABRE-Studie zu nennen („Surgery against brachytherapy: a randomised evaluation“). Darin sollten bei 400 Patienten die Brachytherapie mit radikaler Prostatektomie verglichen werden, deren Rekrutierung ab Mai

²¹ <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00023686>

²² Crook JM, Gomez-Iturriga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: surgical prostatectomy versus interstitial radiation intervention trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(4): 362-368.

²³ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00499174>

2009 mit einer Nachbeobachtung bis zu 10 Jahren geplant war. Sie musste ebenfalls vorzeitig abgebrochen werden.^{24,25}

Ungeachtet dessen soll hier aber auch betont werden, dass anhand der ProtecT-Studie (Operation vs. Bestrahlung vs. Active Surveillance) deutlich wird, dass die Möglichkeit eines RCT bei dieser Indikation nicht als grundsätzlich ausgeschlossen anzunehmen ist. Aus den Erfahrungen mittlerweile mehrerer abgebrochener RCT zur LDR-Brachytherapie wurde deutlich, dass mit Blick auf die benötigte Stichprobengröße und Nachbeobachtungszeit in Bezug auf die Mortalität die Generierung weiterer Erkenntnisse zur Brachytherapie auf dem höchsten Evidenzlevel bis auf Weiteres faktisch nicht möglich erscheint.

Nach dem Scheitern der aussetzungsbegründenden PREFERE-Studie liegen die erhofften zusätzlichen Erkenntnisse weiterhin nicht vor. Die Bewertung des Nutzens muss daher auf der Grundlage der vorhandenen wissenschaftlichen Daten stattfinden. Daher wurde zunächst das IQWiG mit der Update-Recherche zur Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Anwendung der Brachytherapie beauftragt.

A-1.2.2.4 IQWiG-Bewertung nach Wiederaufnahme der Beratungen

In der in 2018 abgeschlossenen Aktualisierungsrecherche (N17-04) durch das IQWiG – dem dritten Bericht/ Rapid Report des IQWiG (siehe auch Kapitel A-1.2.2.1) – konnten zwei weitere verwertbare Studien sowie eine weitere verwertbare Folgepublikation zu einer bereits zuvor eingeschlossenen Studie identifiziert werden. Darin kommt das IQWiG zu folgendem Schluss:

„Für die Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben fanden sich im Vergleich zur vorangegangenen IQWiG-Nutzenbewertung N10-01 keine weiteren Daten. Somit ergab sich in den beiden für die kurative Zielsetzung der Low-Dose-Rate-Brachytherapie zentralen Endpunkten weiterhin kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden im Vergleich zu allen untersuchten Behandlungsoptionen (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, beobachtende Strategien). Dies ist jedoch nicht mit einer Gleichwertigkeit der Interventionen gleichzusetzen.

Für das krankheitsfreie Überleben lagen weiterhin keine verwertbaren Daten vor und die Ergebnisse zum Surrogat PSA-basiertes rezidivfreies Überleben erlauben nach wie vor keine belastbare Aussage.

Alle weiteren untersuchten Endpunkte wurden als therapiebedingte Ereignisse eingestuft, aus denen sich isoliert kein Nutzen ergeben kann. Auch in diesem Bereich ergaben sich keine wesentlichen Änderungen gegenüber der vorangegangenen Nutzenbewertung.

Eine Abwägung der unerwünschten Therapienebenwirkungen der LDR-Brachytherapie gegen einen möglichen Nutzen hinsichtlich Gesamtüberleben oder krankheitsfreiem Überleben ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.“

A-1.2.2.5 Ergänzende Evidenz nach Wiederaufnahme der Beratungen

Während der Beratungen ist eine randomisierte kontrollierte Studie von Giberti 2017²⁶ zum Vergleich LDR-Brachytherapie versus roboter-assistierter radikale Prostatektomie (RARP) identifiziert worden, die nicht im IQWiG-Bericht N17-04 abgebildet war. Die RARP wird in der Regel laparoskopisch durchgeführt, wobei die Prostata – wenn möglich – nervschonend herauspräpariert wird. In der Giberti-Studie (2017) wurden Endpunkte zum PSA-basierten

²⁴ Southampton University Hospitals NHS Trust (UK). SABRE 1: surgery against brachytherapy; a randomised evaluation [online]. In: ISRCTN Registry. 08.02.2016 [Zugriff: 24.04.2018]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN88144169>.

²⁵ University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. Implant radiation therapy or surgery in treating patients with prostate cancer: study details [online]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01098331> [Zugriff: 24.04.2018].

²⁶ Giberti et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. Can J Urol 2017; 24: 8728-8733.

rezidivfreien Überleben und zu den Therapienebenwirkungen bei 165 Prostatakrebs-Patienten mit niedrigem Risikoprofil über einen Zeitraum von zwei Jahren untersucht. Nach zwei Jahren zeigten sich in der Studie bezüglich des Endpunkts PSA-basiertes rezidivfreies Überleben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten der Brachytherapie und der RARP. Hinsichtlich der Therapienebenwirkungen bestätigen die Ergebnisse zur Harninkontinenz (statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Brachytherapie) die Befunde des IQWiG-Berichts N17-04. Bezüglich der Harntraktprobleme wurden signifikante Unterschiede zuungunsten der Brachytherapie gefunden. Die Ergebnisse zu den sexuellen Funktionen zeigten, dass RARP-Patienten eine signifikant verbesserte erektile Funktion berichteten im Vergleich zu Brachytherapie-Patienten. Insgesamt führt diese zusätzliche Studie zu keinen grundsätzlichen Änderungen in der Betrachtung des Stellenwertes der LDR-Brachytherapie. Die RARP ist nicht zentraler Gegenstand dieses Bewertungsverfahrens.

A-1.2.2.6 Auswertung der ersten Einschätzungen im Rahmen der Wiederaufnahme des Verfahrens

Das Bewertungsverfahren zur LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom wurde vom G-BA am 21. September 2017 nach vorheriger Aussetzung wiederaufgenommen. Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA wurde mit der Veröffentlichung des Beratungsthemas im Rahmen der Wiederaufnahme der Beratungen vor allem Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen und Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit gegeben, sich auf der Grundlage eines Fragebogens zu dem Beratungsthema zu äußern (sogenannte erste Einschätzungen).

Insgesamt zeigen die vom G-BA eingeholten ersten Einschätzungen von medizinischen Experten und Fachgesellschaften eine breite Befürwortung der LDR-Brachytherapie als Behandlungsalternative beim lokal begrenzten Prostatakarzinom, was mit den im nachfolgenden angeführten nationalen und internationalen Leitlinienempfehlungen korrespondiert. In diesem Zusammenhang wird insbesondere auch auf das vergleichsweise vorteilhafte Nebenwirkungsprofil mit Blick auf Kontinenz als auch Sexual- und Darmfunktion sowie die international bereits bestehende vielfache Anwendung des Verfahrens mit entsprechenden positiven Erfahrungswerten verwiesen.

A-1.2.2.7 Stellenwert des Endpunkts Mortalität beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Zu den weiteren Behandlungsmöglichkeiten beim lokal begrenzten Prostatakarzinom sind seit Beginn der Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Brachytherapie Erkenntnisse mit hoher Ergebnissicherheit generiert worden. So verglich zum Beispiel eine 2016 publizierte Langzeitstudie die radikale Prostatektomie, perkutane Bestrahlung und aktive Überwachung miteinander. Es zeigte sich in dieser in Großbritannien durchgeführten ProtecT-Studie²⁷ nach 10 Jahren eine nur geringe Mortalität am lokal begrenzten Prostatakarzinom – von 1643 randomisierten Patienten starben 169, davon 17 am Prostatakarzinom. Dies war unabhängig davon, ob als Behandlungsoption die radikale Prostatektomie (0,9 Todesfälle/1000 Personenjahre; 95 % KI 0,4 – 2,2), perkutane Bestrahlung (0,7 Todesfälle/1000 Personenjahre; 95 % KI 0,3 – 2,0), oder aktive Überwachung (1,5 Todesfälle/1000 Personenjahre; 95 % KI 0,7 – 3,0) durchgeführt wurde. Allerdings kam es bei aktiver Überwachung häufiger zur Entwicklung von Metastasen und Krankheitsprogression.

In den systematischen Recherchen des IQWiG konnte keine Studie identifiziert werden, die das Gesamtüberleben oder das krankheitsspezifische Überleben nach Durchführung einer LDR-Brachytherapie berichtete und eine belastbare Aussage zu Effekten der

²⁷ Hamdy FC et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1415-24.

Therapieoptionen zuließ, denn die Recherchen beschränkten sich auf Studien mit einer Vergleichsgruppe. Wenngleich eine solche Studie auf Evidenzlevel III zum Gesamtüberleben und krankheitsspezifischen Überleben im Bericht enthalten ist, unterliegen deren Ergebnisse zur Brachytherapie mit niedrigen Mortalitätsraten nach Einschätzung des IQWiG methodischen Limitationen.²⁸ Fachleute gehen davon aus, dass ähnlich viele Männer nach Behandlung mit LDR-Brachytherapie versterben wie bei der perkutanen Strahlentherapie²⁹. In diversen Beispielen kürzlich publizierter einarmiger Beobachtungsstudien zeigten sich im Langzeitverlauf krankheitsspezifische Mortalitätsraten um 1 Prozent bei Patienten mit niedrigem Risiko, bei denen eine Brachytherapie durchgeführt wurde.^{30,31,32} Ähnliche Mortalitätsraten zeigten sich in der ProtecT-Studie in einem Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren.

Die von der Behandlungsoption unabhängige niedrige Prostatakarzinom-spezifische Mortalitätsrate in den vorgenannten Studien korrespondiert mit der epidemiologischen Datenlage des Robert-Koch Instituts³³ (vgl. Kapitel A-1.2.3.2).

A-1.2.2.8 Weitere patientenrelevante Aspekte

Aufgrund der in der ProtecT-Studie nachgewiesenen niedrigen Mortalität bei verschiedenen Behandlungsformen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms finden die unerwünschten Wirkungen der primären Therapie besondere Berücksichtigung. Während die krankheitsspezifischen Überlebensraten in der ProtecT-Studie in den Behandlungsgruppen vergleichbar waren (s.o.), zeigten sich in der Analyse patientenberichteter Endpunkte signifikante behandlungsspezifische Unterschiede.

Durch die in einigen Gesundheitssystemen verbreitete Verwendung des PSA-Testes zur Früherkennung ist der Anteil der lokal begrenzten Tumoren deutlich gestiegen. Bislang ungeklärt ist, ob die Anforderungen an die Therapie identisch sind mit denen an die Therapie fortgeschrittener Karzinome, die das Leben des Patienten unmittelbar bedrohen. Bei Tumorerkrankungen mit sehr geringer Mortalität rücken die Auswirkungen auf die Morbidität in den Vordergrund. Die Entwicklung einer metastasierten Erkrankung ist für den Patienten relevant auch ohne unmittelbar lebensbedrohlich zu sein, denn diese bedeutet weitere Therapie, Nebenwirkungen und menschliches Leid. Auch der Beschluss zur Aussetzung hatte als primären Endpunkt für die durchzuführende Studie eine Kombination aus Tod jeglicher Ursache oder Beginn einer Folgetherapie vorgesehen. Erst im weiteren Verlauf der Studienplanung wurde dieser geändert in einen alleinigen Mortalitätsparameter (Zeit bis zum Versterben am Prostatakarzinom).

Die Krankheitsprogression wird gemäß nationaler S3-Leitlinie klinisch durch wiederholte Kontrollen des PSA-Wertes überwacht.³⁴ Erst bei Anstiegen des PSA-Wertes werden weitere diagnostische und ggf. therapeutische Verfahren durchgeführt. In der einzigen vollständig

²⁸ Vgl. Rapid Report N10-01

²⁹ Vgl. IQWiG Bericht P19-02: Patienteninformation zur interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Addendum zum Auftrag N17-04, Version 1.1

³⁰ Langley S. et al. Long-term oncological outcomes and toxicity in 597 men aged ≤ 60 years at time of low-dose-rate brachytherapy for localized prostate cancer. *BJU Int* 2018; 121: 38-45

³¹ Lazarev S. et al. Low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: outcomes at > 10 years of follow-up. *BJU Int* 2018; 121: 781-790

³² Morris J. et al. Population-based 10-year oncological outcomes after low-dose-rate brachytherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. *Cancer*. 2013; 119: 1537-1546.

³³ Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11th ed. Berlin: RKI; 2017. Internet: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html

³⁴ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 04.11.2019)

abgeschlossenen randomisierten kontrollierten Studie zur Brachytherapie mit onkologischen Endpunkten, die vom IQWiG identifiziert wurde, zeigten sich vergleichbare 5-Jahresraten zum PSA-basierten krankheitsfreien Überleben nach Brachytherapie und radikaler Prostatektomie.³⁵ In einer vom IQWiG zwar identifizierten, aber wegen der Vergleichsintervention nicht berücksichtigten randomisierten kontrollierten Studie zeigte sich nach 2 Jahren ähnliche Raten zum PSA-basierten rezidivfreien Überleben der Brachytherapie im Vergleich zur roboterassistierten Prostatektomie.³⁶ Auch in den vom IQWiG identifizierten nicht-randomisierten Studien, in denen das krankheitsfreie Überleben anhand des PSA-Wertes untersucht wurde, fanden sich keine klaren Unterschiede nach einer Behandlung mit Brachytherapie im Vergleich zu einer Behandlung mit Prostatektomie oder mit perkutaner Strahlentherapie.^{37,38,39,40,41,42}

Das IQWiG kommt in seinem Bericht zu dem Ergebnis, dass der Endpunkt PSA-basiertes rezidivfreies Überleben als ein nicht validiertes Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität für den Vergleich der verschiedenen Behandlungsoptionen einzustufen sei und hat demzufolge keine ausreichend belastbaren Schlussfolgerungen im Hinblick auf einen Vor- oder Nachteil der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den anderen Behandlungsoptionen gezogen. Hingegen wird das PSA-basierte rezidivfreie Überleben in der nationalen und internationalen urologischen Fachwelt als Endpunkt für die Erfassung der Wirksamkeit einer Therapie des Prostatakarzinoms bzw. den Therapieerfolg verwendet (siehe auch Kapitel A-1.2.2.9 Ergebnisse weiterer Evidenzsynthesen). Da die gemäß S3-Leitlinie durchzuführenden weiteren diagnostischen Maßnahmen bei Vorliegen eines biochemischen Rezidivs (Stanzbiopsie und ggf. Knochenszintigraphie vor Durchführung einer Salvagetherapie) durch den PSA-Verlauf beeinflusst werden, invasiv sind und somit den Gesundheitszustand des Patienten unmittelbar beeinflussen, hat der G-BA das PSA-basierte rezidivfreie Überleben in Ermangelung von belastbaren Daten zur Mortalität für die Bewertung berücksichtigt.

Im Rahmen einer Gesamtbewertung und Abwägung ist zu berücksichtigen, dass der Patient die unerwünschten Wirkungen der Therapie unmittelbar nach Durchführung erlebt, während das Risiko am Prostatakarzinom zu sterben – wenn überhaupt – erst nach vielen Jahren eintritt.

In den IQWiG-Berichten finden sich beim Vergleich mit der radikalen Prostatektomie statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Brachytherapie bezüglich Harninkontinenz und sexueller Probleme. Beim Vergleich mit der Radiotherapie zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Brachytherapie bezüglich urogenitaler Toxizität und Häufigkeit der Katheterisierung, jedoch zugunsten der Brachytherapie bezüglich Darmtraktproblemen.

³⁵ Giberti et al. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. *World J Urol* 2009; 27: 607-612.

³⁶ Giberti et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. *Can J Urol* 2017. 24: 8728-8733.

³⁷ Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000; 57(3): 263–267.

³⁸ D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Am Med Assoc* 1998; 280(11): 969–974.

³⁹ D'Amico AV, Tempany CM, Schultz D, Cormack RA, Hurwitz M, Beard C et al. Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2003; 62(6): 1063–1067.

⁴⁰ Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy >=72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(1): 25–33.

⁴¹ Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick SD, Behar RJ et al. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: A 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy* 2005; 4(1): 34–44.

⁴² Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 517–522.

Somit zeigen sich nach Durchführung einer Brachytherapie bei vergleichbaren Auswirkungen auf die Mortalität weniger Nebenwirkungen als bei der operativen Therapie. Im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie zeigt sich ein anderes Nebenwirkungsprofil (mehr Harn- dafür weniger Darmtraktprobleme). Die vom IQWiG nicht berücksichtigte Studie von Giberti 2017 (Brachytherapie vs. roboterassistierter Prostatektomie) bekräftigt die Ergebnisse zur Harninkontinenz, jedoch sind die Ergebnisse zur Harntraktfunktion und der sexuellen Funktion gegenläufig.

A-1.2.2.9 Ergebnisse weiterer Evidenzsynthesen

Die im Rahmen der IQWiG-Literaturrecherche identifizierten aktuellen systematischen Übersichten (SR) und Health-Technology-Assessment-Berichte (HTA) unterscheiden sich vom methodischen Vorgehen des vorliegenden Rapid Reports dahingehend, dass nicht nur RCT und prospektiv-vergleichende Kohortenstudien, sondern auch weitere Beobachtungsstudien verschiedener Evidenzlevel Eingang gefunden haben, also insgesamt eine breitere Evidenzgrundlage berücksichtigt worden ist.^{43,44,45} Im Rahmen der IQWiG-Bewertungen wurde zu diesen systematischen Übersichten Stellung genommen.

Während die Arbeit von Awad et al. 2018 mit 46 eingeschlossenen Publikationen und 16 129 Patienten auf den Vergleich der Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie sowie der Kombinationsbehandlung aus beiden beschränkt ist, umfassen Ramsay et al. 2015 und Lardas et al. 2017 alle Behandlungsoptionen (Active Surveillance, radikale Prostatektomie, Brachytherapie und perkutane Strahlentherapie). Dabei schließt Lardas et al. 2017 drei RCT und 15 nicht-randomisierte vergleichende Studien mit insgesamt 13604 Patienten ein. Im IQWiG-Report wird insbesondere die nach Auffassung des Instituts umfangreichste und methodisch aufwändigste Übersichtsarbeit, der HTA-Bericht des National Institute for Health Research von Ramsay et al. 2015 diskutiert, in dem auch nahezu alle Studien des IQWiG-Reports enthalten sind. Lediglich van Tol-Geerdink 2013⁴⁶ ist aufgrund des frühen Recherchedatums noch nicht erfasst. Durch die zusätzliche Berücksichtigung von weiteren Beobachtungsstudien einschließlich retrospektiver Studien sowie weiteren Kontrollinterventionen (zum Beispiel Kryotherapie oder sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie) ist der Studienpool dieses HTA mit insgesamt 40 Studien und 26129 Patienten (zwei RCTs und 38 nicht-randomisierte vergleichende Studien) allerdings deutlich umfangreicher.

Es zeigen sich in den vorgenannten Evidenzsynthesen – ähnlich wie in den IQWiG-Berichten – nach Durchführung einer Brachytherapie weniger Nebenwirkungen (Harninkontinenz, erektile Dysfunktion) als bei der operativen Therapie. Im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie zeigt sich ein anderes Nebenwirkungsprofil (mehr Miktions- dafür weniger Darmtraktprobleme). Zur Brachytherapie wird weiterhin ausgeführt, dass Lebensqualitätseinbußen hinsichtlich urogenitaler irritativer Symptomatik eher transients Natur sind; demnach berichteten Brachytherapiepatienten eines RCT⁴⁷ im ersten Jahr negative Folgen auf die Lebensqualität, die im Langzeitverlauf nicht mehr vorhanden waren (Fünf-Jahres-Messung).⁴⁸ Überdies waren aufgrund der langen Krankheitsverläufe und der relativ geringen Sterblichkeit des lokal begrenzten Prostatakarzinoms Daten zur Mortalität

⁴³ Awad MA, Gaither TW, Osterberg EC, Murphy GP, Baradaran N, Breyer BN. Prostate cancer radiation and urethral strictures: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 02.01.2018 [Epub ahead of print].

⁴⁴ Lardas M, Liew M, Van den Bergh RC, De Santis M, Bellmunt J, Van den Broeck T et al. Quality of life outcomes after primary treatment for clinically localised prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2017; 72(6): 869-885.

⁴⁵ Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jayakody S et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015; 19(49): 1-490.

⁴⁶ Van Tol-Geerdink JJ, Leer JWH, Van Oort IM, Van Lin EJNT, Weijerman PC, Vergunst H et al. Quality of life after prostate cancer treatments in patients comparable at baseline. *Br J Cancer* 2013; 108(9): 1784-1789.

⁴⁷ Giberti 2009

⁴⁸ Lardas M, Liew M, Van den Bergh RC, De Santis M, Bellmunt J, Van den Broeck T et al. Quality of life outcomes after primary treatment for clinically localised prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2017; 72(6): 869-885.

auch in den identifizierten HTA und Übersichtsarbeiten nur eingeschränkt verfügbar. Auf Limitationen der verwendeten Studiendesigns weisen die Autoren hin.

Das IQWiG hat darüber hinaus verschiedene nationale und internationale Leitlinien identifiziert. Zur interstitiellen LDR-Brachytherapie fanden sich in den aktuellen Leitlinien für die jeweiligen Risikoprofile (niedriges, mittleres / intermediäres und hohes Risikoprofil) zumeist separate Empfehlungen oder Statements.^{49, 50, 51, 52} Hierzu zählen die deutsche S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), die Leitlinie vom britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE), dem US-amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN) der European Association of Urology (EAU), European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) und International Society of Geriatric Oncology (SIOG).

Für Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil (PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, Gleason-Score 6, WHO-Grad 1 und cT-Kategorie 1c, 2a) wird die LDR-Brachytherapie als Monotherapie in den vorgenannten Leitlinien als eine von mehreren primären Behandlungsoptionen aufgeführt. Dabei wird die Indikation teils auf Patienten mit einem Prostatavolumen von < 45 oder < 50 ml beziehungsweise einem International Prostate Symptom Score von < 12 (Deutsches Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Europäische Fachgesellschaften) eingeschränkt. Anders als die Ergebnisse des IQWiG-Berichts basieren diese Empfehlungen oder Statements überwiegend auf Ergebnissen zum Surrogatendpunkt PSA-basiertes rezidivfreies Überleben sowie zu Symptomen, Funktionsstörungen, Beeinträchtigungen und zu den unerwünschten Therapieebenenwirkungen und Komplikationen. Zudem sind als Datenquelle auch retrospektive Beobachtungsstudien herangezogen worden. Dabei weisen mehrere Leitlinien auf den Mangel an Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien hin (Deutsches Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Europäische Fachgesellschaften und NICE).

Somit haben die langjährigen nationalen und internationalen Leitlinienempfehlungen zur Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom auch unter Berücksichtigung neuerer Publikationen weiterhin in der Fachwelt Bestand (siehe auch Aussetzungsbeschlüsse von 2009 und 2013).^{53,54,55}

Auf Basis einer eingeschränkten Aussagesicherheit der vorliegenden Datenlage wird die LDR-Brachytherapie als eine Behandlungsoption bei lokal-begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil angesehen.

⁴⁹ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

⁵⁰ Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer; part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017; 71(4): 618-629.

⁵¹ National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and treatment [online]. 01.2014 [Zugriff: 20.03.2018]. (NICE Clinical Guideline; Band 175). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175/evidence/full-guideline-pdf-191710765>.

⁵² National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer; version 1.2018 [online]. 14.02.2018. URL: <https://www.nccn.org>.

⁵³ https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1189/2009-12-17-RMvV-Brachy_ZD.pdf

⁵⁴ https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2617/2013-12-19_KHMe-RL_Brachytherapie_ZD.pdf

⁵⁵ https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2617/2013-12-19_KHMe-RL_Brachytherapie_ZD.pdf

https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1189/2009-12-17-RMvV-Brachy_ZD.pdf

A-1.2.2.10 Zusammenfassende Bewertung und Abwägung der Ergebnisse zum Nutzen aus Sicht des G-BA

Insgesamt ist seit dem Beschluss zur Aussetzung keine Evidenz mit höchster Ergebnissicherheit zur Mortalität mit einem ausreichend langen Nachbeobachtungszeitraum hinzugekommen. Versuche, weitere randomisiert-kontrollierte Studien durchzuführen, mussten wegen Rekrutierungsschwierigkeiten abgebrochen werden. Für alle Behandlungsoptionen weist die Datenlage als Basis für eine informierte Entscheidung durch Patienten und behandelnde Ärztinnen und Ärzte Restunsicherheiten auf. Es erscheint vor dem Hintergrund der abgebrochenen RCTs angemessen, im Rahmen eines gründlichen Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) auch Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen für die zusammenfassende Bewertung des Nutzens heranzuziehen.

Je nach Zielgröße, die zugrunde gelegt wird, basieren die Aussagen auf systematischen Reviews mit Studien unterschiedlicher Evidenzlevel. Zum PSA-basierten rezidivfreien Überleben und zur Lebensqualität können Aussagen getroffen werden, die das Evidenzlevel I erreichen (RCT); zur Mortalität basieren die Aussagen auf Evidenzlevel III-IV (beobachtende Studien) und zum Nebenwirkungsprofil auf Evidenzlevel I-IV. Dabei entsprechen die Zuordnungen der Evidenzklassifizierung nach 2. Kapitel § 11 Absatz 3 der VerfO.

Unter Berücksichtigung der medizinischen Notwendigkeit (vgl. insbesondere Kapitel A-1.2.3.4), die sich nach einer umfassenden patientenbezogenen Nutzen-Schadens-Abwägung auf Basis der vorliegenden Erkenntnislage bezüglich der LDR-Brachytherapie und möglicher Therapiealternativen ergibt, kommt der G-BA in der zusammenfassenden Bewertung zu dem Ergebnis, dass die Voraussetzungen zur Anerkennung des Nutzens gegeben sind.

A-1.2.3 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Die LDR-Brachytherapie als Monotherapie zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil stellt bei geeigneten Patienten aufgrund der oben dargestellten spezifischen Besonderheiten eine notwendige Alternative zum bisherigen Standard dar.

A-1.2.3.1 Relevanz der medizinischen Problematik

Das Prostatakarzinom ist anhand der aktuellen Zahlen aus dem Jahre 2014 mit 23,0% aller neu diagnostizierten Krebserkrankungen die häufigste Krebserkrankung des Mannes und für die Betroffenen häufig mit körperlichen und seelischen Belastungen verbunden. Jährlich erkranken 57.370 Männer in Deutschland neu, und 13.704 Patienten sterben an den Folgen eines Prostatakarzinoms. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei ca. 72 Jahren. Bereits 2014 lebten 494.800 Männer mit einer bis zu 10 Jahre zurückliegenden Diagnose eines Prostatakrebses in Deutschland.⁵⁶

Prostatakrebs löste als Diagnose den bis Mitte der 1990er Jahre in den Erkrankungsdaten führenden Lungenkrebs ab, auch die Raten an Magenkrebs und Darmkrebs hat Prostatakrebs mit der Zeit deutlich überschritten.

Ein Grund für die Entwicklung der Neuerkrankungszahlen ist die steigende Lebenserwartung. Wenngleich die Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms und die den Verlauf beeinflussenden Faktoren im Wesentlichen unbekannt sind, stellt zunehmendes Alter einen wichtigen Risikofaktor dar. Auch familiäre Häufungen und Testosteron spielen eine Rolle, wohingegen ein normales Gewicht und ausreichende Bewegung das Risiko verringern könnten.⁵⁷

Angesichts der demografischen Entwicklung, steigender Lebenserwartung und Screening-Möglichkeiten ist auch zukünftig von hohen Zahlen an Neudiagnosen auszugehen.

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

A-1.2.3.2 Spontanverlauf der Erkrankung

Der Spontanverlauf des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist variabel. In Abhängigkeit von Ausdehnung, histologischem Befund und Risikofaktoren kann es zu einem langsam progredienten oder rascher voranschreitenden Verlauf kommen. Je nach PSA-Wert und Gleason-Score werden drei Risikogruppen mit verschieden hohem Progressionsrisiko (niedrig, intermediär und hoch) unterschieden, für die unterschiedliche Therapieoptionen infrage kommen. Neben einer zeitnahen lokalen Therapie mit kurativer Intention ist auch eine aktive Überwachung (active surveillance) oder ein Abwarten und eine sekundäre symptomorientierte Therapie (watchful waiting, palliative Strategie) als Therapiekonzept akzeptiert.⁵⁸

Durch Screening-Maßnahmen kann die Diagnose oft bereits in einem früheren Tumorstadium erfolgen (vgl. Kapitel A-1.2.1). Männer, die an Prostatakrebs sterben, sind im Durchschnitt zum

⁵⁶ Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11th ed. Berlin: RKI; 2017. Internet: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html

⁵⁷ Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11th ed. Berlin: RKI; 2017. Internet: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html

⁵⁸ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

Zeitpunkt ihres Todes 79 Jahre alt. Das hohe mediane Diagnosealter von 72 Jahren und die günstigen relativen 5-Jahres-Überlebensraten von 91% und relativen 10-Jahres-Überlebensaussichten von 90% (alle Stadien) führen im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen zu einem relativ geringen Anteil krebserkrankter verlorener Lebensjahre. Im Vergleich dazu verursacht beispielsweise Lungenkrebs bei Männern neunmal mehr verlorene Lebensjahre.⁵⁹ So ist die Prognose des lokal begrenzten Prostatakarzinoms insgesamt günstig einzuschätzen.

Die Patienten, die mit einem klinisch lokalisierten Prostatakarzinom (T1-T2, Nx, M0) in die ProtecT-Studie eingeschlossen worden waren, zeigten eine niedrige Prostatakarzinom-spezifische Sterberate nach 10 Jahren: es waren gemäß ITT-Auswertung in der Behandlungsgruppe Aktive Beobachtung vs. Prostatektomie vs. perkutane Strahlentherapie insgesamt 8/545 vs. 5/553 vs. 4/545 Prostatakarzinom-bedingte Sterbefälle aufgetreten.⁶⁰ Die Unterschiede zwischen diesen Gruppen waren nicht signifikant. Allerdings kam es bei aktiver Überwachung häufiger zur Entwicklung von Metastasen und Krankheitsprogression. Ca. 55 % der Patienten im aktiven Beobachtungsarm hatten innerhalb der Beobachtungszeit eine Intervention (radikale Therapie) erhalten. Daher kann abgeleitet werden, dass gute krankheitsspezifische Überlebensraten in frühen Krankheitsstadien unter klinisch kontrollierten Bedingungen ggf. auch ohne sofortige Lokalthherapie erreicht werden können.

Auch die S3-Leitlinie geht davon aus, dass nicht alle Männer, die im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom entwickeln, mit einer tumorbedingten Einschränkung ihrer Lebenserwartung oder ihrer Lebensqualität rechnen müssen. Sie diskutiert die Problematik von Übertherapie definierter Therapien in der Gruppe der Patienten mit Tumoren mit niedrigem Rückfallrisiko.

A-1.2.3.3 Diagnostische oder therapeutische Alternativen

Therapeutische Alternativen der Anwendung einer LDR-Brachytherapie als Monotherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil sind die radikale Prostatektomie und die perkutane Strahlentherapie. Bei geeigneten Patienten kann unter bestimmten, kontrollierten Bedingungen auch eine aktive Beobachtung angezeigt sein.⁶¹

Wenn eine kurativ intendierte Behandlung des Patienten nicht in Frage kommt, kann eine Beobachtungsstrategie, z. B. als „Watchful Waiting“, angewendet werden.

In die Auswahlentscheidung der individuell für den einzelnen Patienten am besten geeigneten Therapieoption fließen eine ganze Reihe von Faktoren ein. Dazu zählen u. a. Patientenpräferenzen, eine eingeschränkte Lebenserwartung durch Alter oder Komorbiditäten und eine Erkrankung mit hohem Progressionsrisiko.

Aufgrund von Unsicherheit und Ängsten bei vorhandener Krebserkrankung kann eine abwartende Strategie für den Patienten eine Belastung sein. Dem stehen die Nebenwirkungen bei aktiver Therapie gegenüber.

Aktive Therapieverfahren, für die ein gleichwertiges Behandlungsergebnis wie die radikale Prostatektomie hinsichtlich Kuration angenommen werden kann und die gleichzeitig Vorteile in Bezug auf andere Endpunkte (wie Kontinenz, Sexualfunktion und Enddarmfunktion) zeigen, stellen relevante therapeutische Alternativen bei patientenindividuell hochgradig unterschiedlicher Risikoakzeptanz und -präferenz dar, für die sich damit auch die medizinische Notwendigkeit der Brachytherapie begründet.

⁵⁹https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Thema_des_Monats/Archiv2017/2017_11_Thema_des_Monats_inhalt.html

⁶⁰ Hamdy FC et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1415-24.

⁶¹ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom werden zur Therapieplanung und Aufklärung insbesondere folgende Aussagen getroffen.⁶²

- *Patienten mit einem lokal begrenzten, klinisch nicht-metastasierten Prostatakarzinom sollen über das Konzept einer zeitnahen lokalen Therapie mit kurativer Intention einschließlich des Konzepts der Aktiven Überwachung (Active Surveillance) sowie abwartendes Verhalten/ langfristige Beobachtung und sekundäre symptomorientierte Therapie (Watchful Waiting) aufgeklärt werden. (konsensbasierte Empfehlung)*
- *Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, die für eine kurative Behandlung in Frage kommen, sollen die unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen einer sofortigen lokalen Therapie gegen das Risiko einer nicht rechtzeitigen Behandlung im Falle einer Strategie der Aktiven Überwachung (Active Surveillance) abgewogen werden (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1+)⁶³.*
- *Nichtkurativ intendierte palliative Strategien sind Watchful Waiting und Androgen-deprivation sowie medikamentöse, operative und Bestrahlungsmaßnahmen zur Symptomvorbeugung und -behandlung. Folgende Faktoren sind bei der Entscheidung ausschlaggebend und vom behandelnden Arzt zu beachten:*
 - *Patientenpräferenz;*
 - *eingeschränkte Lebenserwartung durch Alter oder Komorbiditäten;*
 - *Erkrankung mit hohem Progressionsrisiko (Expertenkonsens, Level of Evidence 4).*

Weiterhin werden zur lokalen Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in der S3-Leitlinie neben der Active Surveillance fünf Therapieansätze differenziert. Die unterschiedlichen Behandlungsstrategien zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms werden auch in Kapitel A-1.2.1 dargestellt. Die S3-Leitlinie trifft u.a. folgende Aussagen bzw. Empfehlungen dazu:

- *Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, für die eine kurativ intendierte Behandlung in Frage kommt, sollen nicht nur über Behandlungsverfahren wie radikale Prostatektomie und perkutane Strahlentherapie sowie Brachytherapie,*

⁶² Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

⁶³ Evidenzgraduierung nach SIGN: 1++: Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias); 1+: Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias); 1-: Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias); 2++: Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist; 2+: Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist; 2-: Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist; 3: Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien; 4: Expertenmeinung.

Graduierung der Empfehlungen: Empfehlungsgrad A: Starke Empfehlung; Empfehlungsgrad B: Empfehlung; Empfehlungsgrad 0: Empfehlung offen; Statement: Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet; Expertenkonsens: Als Expertenkonsens werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können.

sondern auch über Aktive Überwachung (Active Surveillance) informiert werden (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 4).

- Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen (Statement, Level of Evidence 1+).
- Die perkutane Strahlentherapie ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom aller Risikogruppen (Statement, Level of Evidence für niedriges und mittleres Risiko 1+, für hohes Risiko 2+).
- Die interstitielle LDR-Monotherapie ist eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil (Statement, Level of Evidence 2+).
- Patienten mit Prostatakarzinom sollen über das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung und über Vor- und Nachteile einer Lymphadenektomie aufgeklärt werden (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 4).
- Bei Patienten mit Prostatakarzinom und einem niedrigen Risiko (cT1c und PSA < 10 und Gleason ≤ 6) kann auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden (Empfehlungsgrad 0, Level of Evidence 4).
- Andere interventionelle Verfahren werden laut S3-Leitlinie entweder nicht empfohlen (alleinige Hyperthermie, Kryotherapie) oder als experimentell eingestuft, so dass sie nur unter kontrollierten prospektiven Studienbedingungen Einsatz finden sollen (HIFU-Ganzdrüsen-Therapie, Fokale Therapien als Behandlung eines Teils der Prostata).

Für Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil (PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, Gleason-Score 6, WHO-Grad 1 und cT-Kategorie bis 2a) wird die LDR-Brachytherapie als Monotherapie nicht nur in der deutschen S3-Leitlinie sondern auch in diversen internationalen Leitlinien^{64,65,66} als eine von mehreren primären Behandlungsoptionen empfohlen (siehe auch Kapitel A-1.2.2.9).

⁶⁴ Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer; part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. Eur Urol 2017; 71(4): 618-629.

⁶⁵ National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and treatment [online]. 01.2014 [Zugriff: 20.03.2018]. (NICE Clinical Guideline; Band 175). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175/evidence/full-guideline-pdf-191710765>.

⁶⁶ National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer; version 1.2018 [online]. 14.02.2018. URL: <https://www.nccn.org>.

A-1.2.3.4 Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität

In Anbetracht der in Kapitel A-1.2.3.3 diskutierten Aspekte zum Stellenwert der therapeutischen Alternativen erscheint eine abschließende Definition bzw. die Berücksichtigung von besonderen Anforderungen an spezifische Patientengruppen, für die eine Brachytherapie notwendig sein könnte, schwierig. In der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie zum Prostatakarzinom finden sich bis auf die Einteilung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms nach niedrigem, mittlerem und hohem Risiko keine gesonderten Therapieempfehlungen für bestimmte Patientengruppen. Die Faktoren Alter und mutmaßliche Lebenserwartung finden jedoch Eingang in die Indikationsstellung. Dies ist begründet durch den im Allgemeinen langsam progredienten Verlauf der Erkrankung, wobei die durch eine Therapie gewonnenen Lebensjahre gegen einen Verlust an Lebensqualität durch Therapiefolgen abzuwägen sind.

Entscheidungsrelevant ist, dass alle in Frage kommenden Therapieverfahren mit einem spezifischen Nebenwirkungspotential verbunden sind, welches in jeweils unterschiedlicher Form die krankheitsspezifische Lebensqualität relevant beeinflusst. Hier eine Gewichtung vorzunehmen, kann nur gelingen, wenn man die individuellen Wertvorstellungen und Präferenzen des informierten Patienten bei der Therapiewahl mit einbezieht.

Das spezifische, häufig für den Patienten vorteilhafte Nebenwirkungsprofil der Brachytherapie gegenüber der Prostatektomie mit Blick auf Erhalt von Kontinenz und Sexualfunktion und gegenüber der perkutanen Strahlentherapie mit Blick auf die Darmfunktion lassen sich als relevante Lebensqualitätsaspekte bewerten. Die LDR-Brachytherapie stellt eine primäre Behandlungsoption dar, insbesondere für Patienten, die eine radikale Prostatektomie als zu belastend ablehnen und für die auch eine mehrwöchige perkutane Strahlentherapie nicht in Frage kommt. Gegenüber letzterer können die Einzeitigkeit des Eingriffs bei Abwägung von Vor- und Nachteilen bzgl. des Nebenwirkungsprofils nach umfassender Aufklärung ausschlaggebend für die Entscheidung zur LDR-Brachytherapie sein.

In Bezug auf die Strategie einer aktiven Überwachung (Active Surveillance) ist zu bemerken, dass bei dieser in Abhängigkeit der Ergebnisse der körperlichen Untersuchung, des Ultraschalls und der PSA-Werte ggf. wiederholt invasive Biopsien durchgeführt werden müssen. Zudem kann die häufig mit ihr verbundene psychische Belastung nicht vollständig außer Acht gelassen werden.

A-1.2.4 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit

Die LDR-Brachytherapie kann nach Abwägung von Befund, Allgemeinzustand und Patientenpräferenzen eine primäre Therapieoption für die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms darstellen. Die interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ist für die vertragsärztliche Versorgung geeignet und ambulant durchführbar. Dabei stellt die interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom aufgrund der oben dargestellten Besonderheiten eine notwendige Alternative zum bisherigen Standard dar.

A-1.2.5 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der LDR-Brachytherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne LDR-Brachytherapie sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der LDR-Brachytherapie für die Patienten zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden.

Da dem G-BA für eine umfassende Prüfung der Wirtschaftlichkeit der LDR-Brachytherapie keine ausreichenden Daten zum deutschen Versorgungskontext vorliegen, kann eine Bewertung der Wirtschaftlichkeit nicht vorgenommen werden. Gleichwohl ergeben sich für den G-BA keine Anhaltspunkte, die gegen die Wirtschaftlichkeit des Einsatzes der LDR-Brachytherapie sprechen.

A-1.2.6 Gesamtbewertung

Insgesamt ist seit dem Beschluss zur Aussetzung keine weitere Evidenz anhand von RCT mit höchster Ergebnissicherheit zur Mortalität mit einem ausreichend langen Nachbeobachtungszeitraum zum Nutzenbeleg der LDR-Brachytherapie erbracht worden oder hinzugekommen.

Die Beispiele der abgebrochenen Studien, u.a. PREFERE, SPIRIT-, SABRE- und START-Studie illustrieren die Schwierigkeiten der Durchführung einer Studie höchster Evidenzstufe, weshalb weiterer Erkenntniszuwachs aus randomisierten vergleichenden Studien zu patientenrelevanten Endpunkten, wie u. a. Mortalität, in der vorliegenden Indikation in naher Zukunft nicht erwartbar ist. Es ist auch nicht mit dem Mittel der Erprobung davon auszugehen, dass dieses Evidenzniveau in absehbarer Zeit erreichbar ist. Es erscheint vor diesem Hintergrund angemessen, im Rahmen eines gründlichen Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerfO Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Hierzu hat der G-BA neben dem IQWiG-Bericht (siehe auch Kapitel A-1.2.2.4) weitere Evidenzsynthesen in Form von HTA, SR und Leitlinien, insbesondere auch die deutsche S-3-Leitlinie genutzt (siehe auch Kapitel A-1.2.2.9).

Insgesamt zeigt sich bei diesem Krankheitsbild eine sehr niedrige prostatakarzinomspezifische Mortalität. Im Ergebnis der Betrachtung von Nutzen (siehe auch Kapitel A-1.2.2) und medizinischer Notwendigkeit (siehe auch Kapitel A-1.2.3) lässt sich mit der Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein PSA-basiertes rezidivfreies Überleben erreichen, das mit anderen kurativen Therapien (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie) vergleichbar ist (siehe auch Kapitel A-1.2.2.8, A-1.2.2.9). Das Nebenwirkungsprofil der LDR-Brachytherapie zeigt Vorteile im Hinblick auf Erhalt der Kontinenz und Sexualfunktion sowie Darmfunktion (siehe auch Kapitel A-1.2.2.8, A-1.2.2.9).

In der zusammenfassenden Bewertung erkennt der G-BA den Nutzen der Methode als hinreichend belegt sowie deren medizinische Notwendigkeit als gegeben an.

In der Gesamtbewertung kommt der G-BA zu dem Schluss, dass therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom gegeben sind.

Der G-BA sieht die gesetzlich vorgegebenen Kriterien als erfüllt an und erkennt die interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom nach § 135 Absatz 1 SGB V an.

Vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheit hat der G-BA Beratungen über eine Richtlinie nach §136 SGB V zur interstitiellen LDR-Brachytherapie aufgenommen, die zeitgleich mit dem Beschluss zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche

Versorgung (MVV-RL) und Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) beschlossen wird.

A-1.3 Würdigung der Stellungnahmen

Der Unterausschuss Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in Delegation für das Plenum nach § 3 Absatz 1 Satz 2 Geschäftsordnung und 1. Kapitel § 10 Absatz 1 Satz 1 Verfahrensordnung in seiner Sitzung am 23. April 2020 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren gemäß § 91 Absatz 5 und Absatz 5a SGB V, § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V, § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V sowie § 92 Absatz 7d Satz 2 SGB V zum jeweiligen Beschlussentwurf über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) und der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MW-RL) sowie einer Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung bezüglich der Methode interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom einzuleiten. Hiermit wurde den Stellungnahmeberechtigten Gelegenheit zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme gegeben.

Das Stellungnahmeverfahren wurde mit einer Frist von 4 Wochen bis zum 22. Mai 2020 eingeleitet. Darüber hinaus wurde am 25. Juni 2020 vom UA MB eine Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat die Stellungnahmen ausgewertet und in die Entscheidungen einbezogen.

Aufgrund der schriftlich und mündlich vorgetragenen Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten Beschlussinhalten wurde der Titel des Beschlusses klarstellend um die Wörter „mit niedrigem Risikoprofil“ ergänzt.

Das Stellungnahmeverfahren ist in der Zusammenfassenden Dokumentation zum gegenständlichen Beratungsverfahren dokumentiert. Die Dokumentation des Verfahrens ist auf der Internetseite des G-BA abrufbar.

A-1.4 Bürokratiekostenermittlung

Die Beschlussfassung zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ist mit einem Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V verknüpft, welcher Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Anwendung der Interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom regelt und mit dem neue Informationspflichten für die Leistungserbringer verbunden sein werden. Eine Identifikation der Informationspflichten und die Quantifizierung der diesbezüglich entstehenden Bürokratiekosten ist im Rahmen des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die Behandlung mit interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom vorgesehen.

A-1.5 Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten
	24.04.2002	Antrag des VdAK auf Bewertung der Brachytherapie gem. § 135 SGB V
Bundesausschuss Ärzte / Krankenkassen	20.02.2003	Einleitung des Beratungsverfahrens
	07.10.2003	Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger
G-BA	22.12.2004	Beauftragung des IQWiG, die Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der Brachytherapie gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V vorzunehmen
	19.03.2007	Veröffentlichung des Abschlussberichts durch das IQWiG
UA Ärztliche Behandlung	21.05.2008	Einleitung Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V (Gelegenheit für die Bundesärztekammer, eine Stellungnahme vor der abschließenden Entscheidung des G-BA zur Brachytherapie gem. § 135 SGB V abzugeben)
	17.06.2009	Antrag vom GKV-SV zur interstitiellen LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom gem. § 137c SGB V
G-BA	18.06.2009	Aufforderung an den GKV-SV, gemeinsam mit dem IQWiG eine Studienkonzeption für Modellvorhaben zu entwickeln, in dessen Rahmen der Nutzen der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom gem. § 135 SGB V evaluiert werden soll
UA MB	05.11.2009	Einleitung eines erneuten Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V (Gelegenheit für die Bundesärztekammer, eine Stellungnahme vor der abschließenden Entscheidung des G-BA zur Brachytherapie gem. § 135 SGB V abzugeben)
Plenum	12.11.2009	Annahme des Antrags gem. § 137c SGB V und Beauftragung des UA MB

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten
UA MB	03.12.2009	Abschließende Beratungen zum Antrag gem. § 135 SGB V
G-BA	17.12.2009	Beschlussfassung zum Antrag gem. § 135 SGB V: Aussetzung bis 03.03.2020 (voraus. Verlängerung um 5 Jahre)
	12.02.2010	Prüfung des Beschlusses zum Antrag gem. § 135 SGB V durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V
	03.03.2010	Veröffentlichung im Bundesanzeiger des Beschlusses zum Antrag gem. § 135 SGB V
	04.03.2010	In-Kraft-Treten des Beschlusses gem. § 135 SGB V
UA MB	26.04.2010	Beauftragung des IQWiG mit Rapid Report
	31.12.2016	Abbruch der PREFERE-Studie
Plenum	21.09.2017	Wiederaufnahme der Beratungen nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V und § 137c Absatz 1 SGB V
UA MB	08.02.2018	Beauftragung des IQWiG mit Rapid Report
UA MB	24.01.2019	Auftragsgemäße Annahme des IQWiG-Abschlussberichts N17-04 (i.S.e. Plausibilitätsprüfung), gemäß 2. Kapitel § 8 Abs. 1 lit. b) Spiegelstrich 3 VerfO
UA MB	13.06.2019	Beauftragung des IQWiG zur Erstellung einer Patienteninformation gemäß §§ 139b Abs. 1 S. 1 i.V.m. 139a Absatz 3 SGB V.
UA MB	13.02.2020	Auftragsgemäße Annahme des IQWiG-Abschlussberichtes (Patienteninformation, Addendum P19-02, Version 1.1)
UA MB	23.04.2020	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs. 7d SGB V
UA MB	25.06.2020	Mündliche Anhörung und Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten
UA MB	13.08.2020	Abschließende Würdigung der Stellungnahmen und abschließende Beratungen über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung
Plenum	17.09.2020	Abschließende Beratung und Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung.
	TT.MM.JJJJ	Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit / Auflage
	TT.MM.JJJJ	ggf. weitere Schritte gemäß VerfO soweit sie sich aus dem Prüfergebnis gemäß § 94 Abs. 1 SGB V des BMG ergeben
	TT.MM.JJJJ	Veröffentlichung im Bundesanzeiger
	TT.MM.JJJJ	Inkrafttreten

A-1.6 Fazit

Im Ergebnis des umfassenden Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO erkennt der G-BA den Nutzen der interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil sowie deren medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V an. In der MVV-RL wird in Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) die interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom aufgenommen.

A-2 Tragende Gründe zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung*

A-2.1 Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Die Bewertung der LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom gemäß § 137c Absatz 1 SGB V wurde mit Datum vom 17. Juni 2008 durch den GKV-Spitzenverband (GKV-SV) beantragt. Das Plenum hat in seiner Sitzung am 12. November 2009 den Antrag angenommen und das zugehörige Beratungsverfahren eingeleitet. Per Beschluss vom 26. April 2010 erfolgte ein Auftrag an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 139a Absatz 3 Nr. 1 SGB V zur Erstellung eines Rapid Reports über die LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom als Update zum IQWiG-Bericht N04-02.

Am 19. Dezember 2013 hat das Plenum beschlossen, das Beratungsverfahren bis zum 31. Dezember 2030 auszusetzen.

Mit Beschluss vom 21. September 2017 wurden die Beratungen zur Bewertung der Methode der LDR- Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom nach § 137c SGB V wiederaufgenommen. Die Wiederaufnahme der Beratungen bereits vor Ablauf der Fristen erfolgte vor dem Hintergrund der Einstellung der aussetzungsbegründenden PREFERE-Studie (Präferenzbasierte randomisierte Studie zur Evaluation von vier Behandlungsmodalitäten beim Prostatakarzinom mit niedrigem oder „frühem intermediären“ Risiko) zum 31. Dezember 2016. Dadurch kam es nicht zur Generierung weiterer Erkenntnisse zum Stellenwert der LDR-Brachytherapie bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Per Beschluss vom 8. Februar 2018 erfolgte ein ergänzender Auftrag an das IQWiG in Form eines Rapid Reports die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Anwendung der LDR-Brachytherapie durchzuführen.

A-2.2 Eckpunkte der Entscheidung

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil berücksichtigt die Ergebnisse der Abschlussberichte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) N04-02, N10-01 und N17-04 und die Auswertung der beim G-BA anlässlich der am 12. Februar 2018 im Bundesanzeiger erfolgten erneuten Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur sowie die Stellungnahmen, die vor der abschließenden Entscheidung des G-BA eingeholt wurden.

Zudem berücksichtigt die Bewertung Evidenzsynthesen im Kontext von nationalen und internationalen Leitlinien, Health-Technology-Assessment (HTA-Berichten) sowie systematische Reviews (SR), die auch im aktuellen IQWiG-Bericht angeführt werden.

*Bezeichnung der Richtlinie am 14.12.2020 berichtigt

A-2.2.1 Medizinischer Hintergrund

Das Prostatakarzinom ist eine bösartige Veränderung der Prostata (Vorsteherdrüse) des Mannes, die mit Fortschreiten der Erkrankung das unmittelbar benachbarte Gewebe (Samenblasen, Harnblase, Dickdarm) infiltrieren und Fernmetastasen bilden kann. Gemessen an der Neuerkrankungsrate stellt das Prostatakarzinom in Deutschland mit 23,0 % aller Krebserkrankungen die häufigste Tumorerkrankung des Mannes dar. Nach einer Schätzung des Robert Koch-Instituts wurde im Jahr 2014 in Deutschland bei ca. 57.370 Männern die Diagnose erstmals gestellt.⁶⁷ Als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms wird das Alter angesehen.^{68,69} So tritt das Prostatakarzinom mit einem medianen Erkrankungsalter von 72 Jahren überwiegend im fortgeschrittenen Lebensalter in Erscheinung, wohingegen es vor dem 45. bis 50. Lebensjahr kaum auftritt.^{70,71}

Die S3-Leitlinie zur Behandlung des Prostatakarzinoms weist u. a. darauf hin, dass das Prostatakarzinom unbehandelt meist einen langsamen „natürlichen“ Verlauf hat, sodass nur Männer mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 – 15 Jahren von einer kurativen Therapie profitieren.

A-2.2.1.1 Diagnostik und Stadieneinteilung

Anlass zu einer weiterführenden Diagnostik eines Prostatakarzinoms ist in aller Regel ein mehrfach erhöhter PSA-Wert oder ein verdächtiger rektaler Tastbefund. Die wichtigste Untersuchung zur weiteren Klärung ist die Stanzbiopsie der Prostata, bei der unter bildgebender Kontrolle Gewebezylinder aus der Drüse entnommen werden.

Die Stadieneinteilung soll gemäß aktueller S3-Leitlinie⁷² anhand der aktuellen UICC-Klassifikation erfolgen. Ein lokal begrenztes Prostata-Karzinom liegt vor, wenn der Tumor die Organkapsel nicht überschritten hat (entspricht Stadien T 1-2 N0 M0). Innerhalb dieser Gruppe unterscheidet man Tumore mit unterschiedlichem Risiko für eine Progression. Anhand von PSA-Wert in ng/ml und Gleason-Score (Ausmaß der Entdifferenzierung der Prostatazellen, reicht von 6-10, wobei 10 dem höchsten Grad der Entdifferenzierung entspricht) werden folgende Risikogruppen unterschieden, z. B. nach d'Amico⁷³:

- **niedriges Risiko:** PSA ≤ 10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT-Kategorie 1c, 2a

⁶⁷ Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: RKI; 2017.

⁶⁸ Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: RKI; 2017.

⁶⁹ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

⁷⁰ Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: RKI; 2017.

⁷¹ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

⁷² Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

⁷³ D'Amico, A.V., et al., Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA, 1998. 280(11): p. 969-974. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749478>

- **intermediäres Risiko:** PSA > 10 bis 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b
- **hohes Risiko:** PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score ≥ 8 oder cT-Kategorie 2c

Der G-BA entscheidet in diesem Verfahren ausschließlich über die Anwendung der LDR-Brachytherapie als Monotherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil.

Seit der neuen WHO-Klassifikation von Tumoren des Harntrakts und der männlichen Geschlechtsorgane 2016 wird auf Vorschlag der International Society of Urology (ISUP) basierend auf den Arbeiten von Epstein J.I. et al, 2015 nicht mehr nur das Gleason-Grading verwendet, sondern ein WHO-Grad 1-5, welcher auf dem Gleason-Score nach aktueller ISUP-Version basiert.^{74,75,76,77,78}

A-2.2.1.2 Behandlung

Die aktuelle S3- Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie 2018 empfiehlt bei kurativer Intention die radikale Prostatektomie (RP) und die perkutane Strahlentherapie (EBRT) als lokale Therapieoptionen bzw. die Aktive Überwachung für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, unabhängig von dem vorliegenden Tumor-Risikoprofil. Für lokal begrenzte Tumoren mit einem niedrigen Risikoprofil ist gemäß S3-Leitlinie die interstitielle LDR-Brachytherapie als Monotherapie eine weitere primäre Therapieoption. Als Alternative für Patienten, für die möglicherweise eine kurative Therapie nicht in Frage kommt, weist die Leitlinie auf die Möglichkeit von „Watchful Waiting“ hin.⁷⁹

A-2.2.1.3 Methode

Im Unterschied zur perkutanen Strahlentherapie wird bei der permanenten interstitiellen LDR-Brachytherapie die Strahlenquelle (in der Regel Jod-125 oder Palladium-103) in das zu bestrahlende Organ in Form reiskorngroßer Körnchen, sogenannter Seeds, eingebracht.⁸⁰ Durch gezielte Verteilung der dauerhaft in der Prostata verbleibenden Seeds soll ein größtmöglicher Bestrahlungseffekt im Tumorgewebe bei gleichzeitiger größtmöglicher Schonung der umgebenden Organe (insbesondere Rektum und Harnblase) erreicht werden. Im Hinblick auf das Auftreten von Harninkontinenz und erektiler Dysfunktion soll dieses Vorgehen im Vergleich zu einer operativen Behandlung zu weniger Therapie Nebenwirkungen führen.

⁷⁴ Epstein JI, et al. Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2017 Apr;41(4):e1-e7. doi: 10.1097/PAS.0000000000000820.

⁷⁵ Kristiansen G, et al. Grading of prostate cancer. *Pathologe.* 2016 Jul;37(4):352-4. doi: 10.1007/s00292-016-0185-5. Review. German.

⁷⁶ Egevad L, et al. International Society of Urologic Pathology (ISUP) grading of prostate cancer – An ISUP consensus on contemporary grading. *APMIS.* 2016 Jun;124(6):433-5. doi: 10.1111/apm.12533.

⁷⁷ Epstein JI, et al. The 2014 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016 Feb;40(2):244-52. doi: 10.1097/PAS.0000000000000530.

⁷⁸ Epstein JI, et al. A Contemporary Prostate cancer grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol.* 2016 Mar;69(3):428-35. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.046. Epub 2015 Jul 10.

⁷⁹ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

⁸⁰ Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, Kouloulis V. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. *Adv Urol* 2009; 2009: 327945.

A-2.2.2 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

A-2.2.2.1 Zusammenfassung der Evidenz vor den Beschlüssen zur Aussetzung⁸¹

Das IQWiG wurde insgesamt dreimal mit der Bewertung der medizinisch-wissenschaftlich publizierten Literatur zur LDR-Brachytherapie beauftragt – im Rahmen der Bewertungsverfahren nach § 135 Absatz 1 Satz 1 und § 137c Absatz 1 SGB V, die in 2009 und 2013 die zuvor referenzierten Aussetzungsbeschlüsse zum Ergebnis hatten, sowie im Rahmen der aktuellen Wiederaufnahme der Beratungen nachdem die aussetzungsbegründende PREFERE-Studie gescheitert war (siehe auch Kapitel A-2.5). Ziel der Beauftragungen war jeweils die vergleichende Nutzenbewertung der permanenten interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit dem operativen Standardverfahren, der perkutanen Strahlentherapie und dem Verfahren des kontrollierten Zuwartens („Active Surveillance“) hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Der erste IQWiG-Abschlussbericht vom März 2007 (N04-02) basiert auf der Auswertung von 11 Studien, keine davon war randomisiert. Er kam in seinem Fazit zu der Feststellung:

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

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

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

Die im Rahmen der zwischenzeitlich parallel aufgenommenen Bewertung nach § 137c SGB V durchgeführte Update-Recherche des IQWiG (N10-01) mit Veröffentlichung im Januar 2011 lieferte eine randomisierte Studie mit kleiner Fallzahl und 19 zusätzliche nicht randomisierte kontrollierte Studien zur LDR-Brachytherapie. Weiter wurde festgestellt:

„Die im Abschlussbericht N04-02 beschriebenen Hinweise auf Vorteile der LDR-Brachytherapie im Hinblick auf bestimmte Aspekte der Lebensqualität beziehungsweise gestörter Organfunktionen werden durch die neuen Studien im Wesentlichen bestätigt und weiter ergänzt. Allerdings fanden sich zusätzlich auch Hinweise auf Nachteile der LDR-Brachytherapie. Die Qualität der vorhandenen Studien und ihre mangelnde Interpretierbarkeit sind nach wie vor nicht ausreichend, um den Nutzen oder Schaden der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den sonstigen Behandlungsoptionen belastbar zu beschreiben.“

Bis auf Giberti et al. 2009⁸² lagen zur LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom keine randomisierten kontrollierten Studien mit adäquaten

⁸¹ vgl. Tragende Gründe und Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 über eine Änderung der MVV-RL und eine Änderung der KHMe-RL vom 19. Dezember 2013

⁸² Giberti et al. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospektive study. World J Urol 2009; 27: 607-612.

Kontrollbedingungen vor. Die Bewertung des Nutzens musste somit aufgrund der vorhandenen Datenlage unter einer gewissen Unsicherheit stattfinden.

Der G-BA kam zu dem Schluss, dass die LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den Standardtherapien, insbesondere im Vergleich zur Prostatektomie, noch nicht hinreichend wissenschaftlich evaluiert war. Sowohl perkutane Strahlentherapie als auch LDR-Brachytherapie waren bis dahin weniger aussagekräftig gegenüber einer Kontrollbedingung wie der radikalen Prostatektomie (Standard) oder der zunächst abwartenden Beobachtungsstrategie der sog. „Active Surveillance“ bzw. dem „Watchful Waiting“ evaluiert worden. Im Hinblick auf die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsspezifische Mortalität ließen sich somit zur permanenten LDR-Brachytherapie keine eindeutigen Rückschlüsse auf einen Vor- oder Nachteil im Vergleich zu anderen Therapieoptionen ziehen.

Der Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 nach § 135 SGB V (Methoden vertragsärztliche Versorgung) zur Aussetzung der Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 Spiegelstrich 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses für 10 Jahre erfolgte mit der Maßgabe, dass im Rahmen der vom G-BA festgelegten Anforderungen aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen beschafft werden. Ziel war die Gewinnung wissenschaftlicher Daten zum Nutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Rahmen einer Studie. In der randomisierten, kontrollierten Studie sollten der Beginn einer Folgetherapie nach Ersttherapie und Tod als primäre Endpunkte erfasst werden. Zusätzlich sollte der Surrogat-Endpunkt des PSA-Rezidivs erfasst werden. Die Studie war so zu konzipieren, dass nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für den G-BA vorliegen, um dem G-BA eine zusätzliche Entscheidungsgrundlage auf höchstem Evidenzniveau zu beschaffen.⁸³ Anlage zu den Tragenden Gründen zum Beschluss war ein vom GKV-SV vorgelegtes Studienkonzept zu einer „Präferenzbasierten Studie zur Evaluation der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom“. Anhand dieser Studienkonzeption ging der G-BA zum damaligen Zeitpunkt davon aus, dass im Rahmen einer solchen Studie wissenschaftliche Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gewonnen werden könnten, mit deren Hilfe er eine Richtlinienentscheidung mit höherer Ergebnissicherheit treffen können.

Dieselbe aussetzungsbegründende Studienkonzeption (PREFERE-Studie, siehe auch Kapitel A-2.2.2.2) war dann auch Grundlage des am 19. Dezember 2013 gefassten Aussetzungsbeschlusses nach § 137c Absatz 1 SGB V i.V.m. 2. Kapitel §14 Absatz 1 Verfahrensordnung hinsichtlich der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung. Diese Aussetzung sollte aufgrund der mittlerweile geplanten Studie und ihrer hohen Teilnehmerzahl sowie einer verlängerten Nachbeobachtung bis Ende 2030 erfolgen.⁸⁴

A-2.2.2.2 Die aussetzungsbegründende PREFERE-Studie

A-2.2.2.2.1 Konzept und Design

In der aufgrund der o.g. Aussetzung des Verfahrens geplanten PREFERE-Studie sollten radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, interstitielle Brachytherapie und aktive Überwachung von Patienten mit Prostatakarzinom im deutschen Versorgungskontext miteinander verglichen werden. Vorgesehen war eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 13 Jahren.

Die Rekrutierung der 2013 begonnenen Studie gestaltete sich jedoch schleppend und wurde daher am 5. Dezember 2016 wegen zu niedriger Fallzahl abgebrochen. Die Behandlung und

⁸³ vgl. Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 zur Aussetzung der Beschlussfassung

⁸⁴ <https://www.g-ba.de/beschluesse/1886/>

Dokumentation bereits eingeschlossener Patienten soll prüfplangemäß fortgesetzt werden.⁸⁵ Bisher wurden keine Ergebnisse publiziert. Dem G-BA liegt ein Ergebnisbericht der PREFERE-Studienleitung vor.

In den methodischen Anforderungen an das Studiendesign hatte der G-BA auch festgelegt, dass die Patientenpräferenzen nach standardisierter Aufklärung über die verschiedenen Therapiealternativen soweit wie möglich im Rahmen der Randomisierung zu berücksichtigen ist. Um die Rekrutierung zu erleichtern, konnten daher Teilnehmer vor der Randomisierung bis zu zwei der vier Therapiestrategien abwählen, die für sie auf keinen Fall in Frage kamen. Sie wurden anschließend hinsichtlich der Behandlung zwischen den von ihnen präferierten Therapieoptionen randomisiert. Durch die unterschiedlichen Kombinationsmöglichkeiten bei der Randomisierung bestand die Studie also letztendlich aus 11 Teilstudien.

Um die Patienten im Rahmen der PREFERE-Studie zu informieren, wurden Schulungsunterlagen (Patientenbroschüre und Spielfilm-Video) erstellt, die ausgewogene und leitlinienbasierte Informationen über die Erkrankung und die verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stellten sowie über die Notwendigkeit der Randomisierung bei Studienteilnahme aufklärten.

A-2.2.2.2 Ergebnisse der PREFERE-Studie

Der Projekt-Abschlussbericht (Version 2.6) mit Stand 31.03.2019 zur PREFERE fasst die Ergebnisse wie folgt zusammen⁸⁶:

„[...] Von April 2013 bis Anfang Dezember 2016 stimmten insgesamt 459 Patienten in 69 Prüfzentren in Deutschland einer Studienteilnahme zu und wurden für eine referenzpathologische Abklärung ausgewählt. 20% (87/444) erfüllten die histologischen Einschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie nicht. Dieses Ergebnis weist damit auf die grundsätzliche Bedeutung einer Referenzpathologie, insbesondere bei einer abwartenden Strategie, hin. Letztlich konnten 345 Patienten randomisiert werden. 12% (n = 42) ließen sich 4-armig, 17% (n = 59) 3-armig und 71% (n = 244) 2-armig randomisieren.

Aus den parallel erhobenen Screening-Ergebnissen, wonach ein Großteil der Patienten die *radikale Prostatektomie* (RP) bevorzugte und nicht für die Randomisation bereit war, ist die RP bei den randomisierten Patienten unterrepräsentiert. Aus dem Präferenzmuster der gewählten Optionen geht hervor, dass die verbliebenen Patienten die *Active Surveillance* (AS) und die *LDR-Brachytherapie/ permanente-Seed-Implantation* (PSI) bevorzugten.

Die Screening-Ergebnisse belegen weiterhin, dass 80% der ansonsten geeigneten Patienten [...] letztlich keine Teilnahme an der klinischen Studie wünschte bzw. sich selbst für eine der Therapieoptionen entscheiden wollte oder dies getan hatte. Letzteres ist vermutlich unter anderem ein Effekt der sehr gut angenommenen Aufklärungsmaterialien. Viele Männer fühlten sich durch die patientenzentrierte Aufklärung gut informiert über Behandlungsmöglichkeiten und entschieden sich eher für eine dieser Optionen, statt sich randomisieren zu lassen.

Die Qualitätssicherung aller vier Strategien zeigte prinzipiell gute Ergebnisse für die RP und auch für die *perkutane Radiotherapie* (RT), bei der jedoch eine nicht akzeptable Verlängerung der Behandlungszeit bei 28% der Patienten festgestellt wurde. In der PSI-Gruppe ergab sich eine lückenhafte Berichtsqualität, insbesondere war die mangelnde Dokumentation der Postimplantationsdosimetrie auffällig, wenn mehrere Therapieinstitutionen involviert waren und die Zuständigkeit für die CT-Kontrolle sowie deren Durchführung unklar schien. Unter AS

⁸⁵ <https://www.prefere-zentrale.de/index.php> [abgerufen am 18.02.2019]

⁸⁶ Der Text für diesen Abschnitt wurde aus dem Projekt-Abschlussbericht (Version 2.6, Stand 31.03.2019) übernommen. Sonstige Änderungen/Ergänzungen sind *kursiv* gekennzeichnet.

zeigten sich deutliche Mängel in der Nachsorge-Adhärenz, vor allem die Re-Biopsie wurde von den Patienten oft abgelehnt.

Aufgrund des Abbruchs der Rekrutierung im Dezember 2016 basieren die hier vorgelegten Ergebnisse auf einer medianen Nachbeobachtungszeit der Patienten von 21 Monaten. Hinsichtlich der onkologischen Ergebnisse (z.B. krankheitsspezifisches Versterben, PSA-Progress) zeigen sich bei den primär kurativen Therapiestrategien bisher keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Auffällig war, dass die AS innerhalb von 24 Monaten wegen Progression (56/130 Patienten) oder aus anderen Gründen (13/130 Patienten) deutlich häufiger abgebrochen wurde (51%) als in der Literatur berichtet. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Gleason 6 und 7a mit höheren Abbrüchen bei Gleason 7a.

Eine Toxizität Grad 3/4 wurde in allen Armen sehr selten beobachtet. Die allgemeine Lebensqualität (LQ) nahm in den aktiven Therapiearmen während der Therapiephase ab und stieg danach wieder an. Unter AS blieb die Lebensqualität in den ersten Monaten nach Diagnose weitgehend stabil, nahm aber ebenfalls im Zeitverlauf kontinuierlich ab und entspricht nach 2 Jahren etwa der nach primär kurativer Therapie, Männer in der AS-Gruppe berichteten durchgängig niedrigere Nebenwirkungen hinsichtlich körperlicher Einschränkungen, am häufigsten wurden Nebenwirkungen in den beiden Strahlentherapiegruppen berichtet.“

A-2.2.2.3 Weitere randomisierte, kontrollierte Studienansätze zur LDR-Brachytherapie

Im Vorfeld der PREFERE-Studie sind schon andere randomisierte Studien abgebrochen worden, die auch im aktuellen IQWiG-Bericht genannt werden. So war zum Beispiel die SPIRIT-Studie („Surgery Versus Internal Radiation in Treating Patients With Stage II Prostate Cancer“ – Beginn: 2001) als Vergleich zwischen radikaler Prostatektomie und Brachytherapie konzipiert worden. Aufgrund von Rekrutierungsproblemen infolge der geforderten Randomisierung wurde die Studie nach 2 Jahren abgebrochen. Von 263 Patienten, die eine umfangreiche Aufklärung über die Therapiealternativen erhielten, stimmten nur 34 einer Randomisierung zu, die ursprüngliche Fallzahlplanung sah 1.980 Patienten vor.^{87,88}

Beispielhaft sei auch die START-Studie („A Phase III Study of Active Surveillance Therapy Against Radical Treatment in Patients Diagnosed With Favourable Risk Prostate Cancers“) angeführt. In der 2007 begonnenen START-Studie sollte randomisiert ein Therapiearm mit aktiver Überwachung (Active Surveillance) und einer mit Intervention (präferenzbasiert entweder radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie oder Brachytherapie) verglichen werden. Gemäß Eintrag vom 17.05.2011 in der Studiendatenbank ClinicalTrials.gov wurde diese Studie aufgrund mangelnder Rekrutierung von Patienten ebenfalls vorzeitig beendet.⁸⁹ Als weiteren Versuch zur Durchführung eines RCT ist die SABRE-Studie zu nennen („Surgery against brachytherapy: a randomised evaluation“). Darin sollten bei 400 Patienten die Brachytherapie mit radikaler Prostatektomie verglichen werden, deren Rekrutierung ab Mai 2009 mit einer Nachbeobachtung bis zu 10 Jahren geplant war. Sie musste ebenfalls vorzeitig abgebrochen werden.^{90,91}

Ungeachtet dessen soll hier aber auch betont werden, dass anhand der ProtecT-Studie (Operation vs. Bestrahlung vs. Active Surveillance) deutlich wird, dass die Möglichkeit eines RCT bei dieser Indikation nicht als grundsätzlich ausgeschlossen anzunehmen ist. Aus den Erfahrungen mittlerweile mehrerer abgebrochener RCT zur LDR-Brachytherapie wurde deutlich, dass mit Blick auf die benötigte Stichprobengröße und Nachbeobachtungszeit in Bezug auf die Mortalität die Generierung weiterer Erkenntnisse zur Brachytherapie auf dem höchsten Evidenzlevel bis auf Weiteres faktisch nicht möglich erscheint.

Nach dem Scheitern der aussetzungsbegründenden PREFERE-Studie liegen die erhofften zusätzlichen Erkenntnisse weiterhin nicht vor. Die Bewertung des Nutzens muss daher auf der Grundlage der vorhandenen wissenschaftlichen Daten stattfinden. Daher wurde zunächst das IQWiG mit der Update-Recherche zur Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Anwendung der Brachytherapie beauftragt.

⁸⁷ <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00023686>

⁸⁸ Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: surgical prostatectomy versus interstitial radiation intervention trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(4): 362-368.

⁸⁹ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00499174>

⁹⁰ Southampton University Hospitals NHS Trust (UK). SABRE 1: surgery against brachytherapy; a randomised evaluation [online]. In: ISRCTN Registry. 08.02.2016 [Zugriff: 24.04.2018]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN88144169>.

⁹¹ University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. Implant radiation therapy or surgery in treating patients with prostate cancer: study details [online]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01098331> [Zugriff: 24.04.2018].

A-2.2.2.4 IQWiG-Bewertung nach Wiederaufnahme der Beratungen

In der in 2018 abgeschlossenen Aktualisierungsrecherche (N17-04) durch das IQWiG – dem dritten Bericht/ Rapid Report des IQWiG (siehe auch Kapitel A-2.2.2.1) – konnten zwei weitere verwertbare Studien sowie eine weitere verwertbare Folgepublikation zu einer bereits zuvor eingeschlossenen Studie identifiziert werden. Darin kommt das IQWiG zu folgendem Schluss:

„Für die Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben fanden sich im Vergleich zur vorangegangenen IQWiG-Nutzenbewertung N10-01 keine weiteren Daten. Somit ergab sich in den beiden für die kurative Zielsetzung der Low-Dose-Rate-Brachytherapie zentralen Endpunkten weiterhin kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden im Vergleich zu allen untersuchten Behandlungsoptionen (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, beobachtende Strategien). Dies ist jedoch nicht mit einer Gleichwertigkeit der Interventionen gleichzusetzen.

Für das krankheitsfreie Überleben lagen weiterhin keine verwertbaren Daten vor und die Ergebnisse zum Surrogat PSA-basiertes rezidivfreies Überleben erlauben nach wie vor keine belastbare Aussage.

Alle weiteren untersuchten Endpunkte wurden als therapiebedingte Ereignisse eingestuft, aus denen sich isoliert kein Nutzen ergeben kann. Auch in diesem Bereich ergaben sich keine wesentlichen Änderungen gegenüber der vorangegangenen Nutzenbewertung.

Eine Abwägung der unerwünschten Therapienebenwirkungen der LDR-Brachytherapie gegen einen möglichen Nutzen hinsichtlich Gesamtüberleben oder krankheitsfreiem Überleben ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.“

A-2.2.2.5 Ergänzende Evidenz nach Wiederaufnahme der Beratungen

Während der Beratungen ist eine randomisierte kontrollierte Studie von Giberti 2017⁹² zum Vergleich LDR-Brachytherapie versus roboter-assistierter radikale Prostatektomie (RARP) identifiziert worden, die nicht im IQWiG-Bericht N17-04 abgebildet war. Die RARP wird in der Regel laparoskopisch durchgeführt, wobei die Prostata – wenn möglich – nervschonend herauspräpariert wird. In der Giberti-Studie (2017) wurden Endpunkte zum PSA-basierten rezidivfreien Überleben und zu den Therapienebenwirkungen bei 165 Prostatakrebs-Patienten mit niedrigem Risikoprofil über einen Zeitraum von zwei Jahren untersucht. Nach zwei Jahren zeigten sich in der Studie bezüglich des Endpunkts PSA-basiertes rezidivfreies Überleben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten der Brachytherapie und der RARP. Hinsichtlich der Therapienebenwirkungen bestätigen die Ergebnisse zur Harninkontinenz (statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Brachytherapie) die Befunde des IQWiG-Berichts N17-04. Bezüglich der Harntraktprobleme wurden signifikante Unterschiede zuungunsten der Brachytherapie gefunden. Die Ergebnisse zu den sexuellen Funktionen zeigten, dass RARP-Patienten eine signifikant verbesserte erektile Funktion berichteten im Vergleich zu Brachytherapie-Patienten. Insgesamt führt diese zusätzliche Studie zu keinen grundsätzlichen Änderungen in der Betrachtung des Stellenwertes der LDR-Brachytherapie. Die RARP ist nicht zentraler Gegenstand dieses Bewertungsverfahrens.

A-2.2.2.6 Auswertung der ersten Einschätzungen im Rahmen der Wiederaufnahme des Verfahrens

Das Bewertungsverfahren zur LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom wurde vom G-BA am 21. September 2017 nach vorheriger Aussetzung wiederaufgenommen. Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA wurde mit der Veröffentlichung des

⁹² Giberti et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. Can J Urol 2017; 24: 8728-8733.

Beratungsthemen im Rahmen der Wiederaufnahme der Beratungen vor allem Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen und Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit gegeben, sich auf der Grundlage eines Fragebogens zu dem Beratungsthema zu äußern (sogenannte erste Einschätzungen).

Insgesamt zeigen die vom G-BA eingeholten ersten Einschätzungen von medizinischen Experten und Fachgesellschaften eine breite Befürwortung der LDR-Brachytherapie als Behandlungsalternative beim lokal begrenzten Prostatakarzinom, was mit den im nachfolgenden angeführten nationalen und internationalen Leitlinienempfehlungen korrespondiert. In diesem Zusammenhang wird insbesondere auch auf das vergleichsweise vorteilhafte Nebenwirkungsprofil mit Blick auf Kontinenz als auch Sexual- und Darmfunktion sowie die international bereits bestehende vielfache Anwendung des Verfahrens mit entsprechenden positiven Erfahrungswerten verwiesen.

A-2.2.2.7 Stellenwert des Endpunkts Mortalität beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Zu den weiteren Behandlungsmöglichkeiten beim lokal begrenzten Prostatakarzinom sind seit Beginn der Aussetzung des Beratungsverfahrens zur Brachytherapie Erkenntnisse mit hoher Ergebnissicherheit generiert worden. So verglich zum Beispiel eine 2016 publizierte Langzeitstudie die radikale Prostatektomie, perkutane Bestrahlung und aktive Überwachung miteinander. Es zeigte sich in dieser in Großbritannien durchgeführten ProtecT-Studie⁹³ nach 10 Jahren eine nur geringe Mortalität am lokal begrenzten Prostatakarzinom – von 1643 randomisierten Patienten starben 169, davon 17 am Prostatakarzinom. Dies war unabhängig davon, ob als Behandlungsoption die radikale Prostatektomie (0,9 Todesfälle/1000 Personenjahre; 95 % KI 0,4 – 2,2), perkutane Bestrahlung (0,7 Todesfälle/1000 Personenjahre; 95 % KI 0,3 – 2,0), oder aktive Überwachung (1,5 Todesfälle/1000 Personenjahre; 95 % KI 0,7 – 3,0) durchgeführt wurde. Allerdings kam es bei aktiver Überwachung häufiger zur Entwicklung von Metastasen und Krankheitsprogression.

In den systematischen Recherchen des IQWiG konnte keine Studie identifiziert werden, die das Gesamtüberleben oder das krankheitsspezifische Überleben nach Durchführung einer LDR-Brachytherapie berichtete und eine belastbare Aussage zu Effekten der Therapieoptionen zuließ, denn die Recherchen beschränkten sich auf Studien mit einer Vergleichsgruppe. Wenngleich eine solche Studie auf Evidenzlevel III zum Gesamtüberleben und krankheitsspezifischen Überleben im Bericht enthalten ist, unterliegen deren Ergebnisse zur Brachytherapie mit niedrigen Mortalitätsraten nach Einschätzung des IQWiG methodischen Limitationen.⁹⁴ Fachleute gehen davon aus, dass ähnlich viele Männer nach Behandlung mit LDR-Brachytherapie versterben wie bei der perkutanen Strahlentherapie⁹⁵. In diversen Beispielen kürzlich publizierter einarmiger Beobachtungsstudien zeigten sich im Langzeitverlauf krankheitsspezifische Mortalitätsraten um 1 Prozent bei Patienten mit niedrigem Risiko, bei denen eine Brachytherapie durchgeführt wurde.^{96,97,98} Ähnliche

⁹³ Hamdy FC et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1415-24.

⁹⁴ Vgl. Rapid Report N10-01

⁹⁵ Vgl. IQWiG Bericht P19-02: Patienteninformation zur interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Addendum zum Auftrag N17-04, Version 1.1

⁹⁶ Langley S. et al. Long-term oncological outcomes and toxicity in 597 men aged ≤ 60 years at time of low-dose-rate brachytherapy for localized prostate cancer. *BJU Int* 2018; 121: 38-45

⁹⁷ Lazarev S. et al. Low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: outcomes at > 10 years of follow-up. *BJU Int* 2018; 121: 781-790

⁹⁸ Morris J. et al. Population-based 10-year oncological outcomes after low-dose-rate brachytherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. *Cancer*. 2013; 119: 1537-1546.

Mortalitätsraten zeigten sich in der ProtecT-Studie in einem Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren.

Die von der Behandlungsoption unabhängige niedrige Prostatakarzinom-spezifische Mortalitätsrate in den vorgenannten Studien korrespondiert mit der epidemiologischen Datenlage des Robert-Koch Instituts⁹⁹ (vgl. Kapitel A-2.2.3.2).

A-2.2.2.8 Weitere patientenrelevante Aspekte

Aufgrund der in der ProtecT-Studie nachgewiesenen niedrigen Mortalität bei verschiedenen Behandlungsformen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms finden die unerwünschten Wirkungen der primären Therapie besondere Berücksichtigung. Während die krankheitsspezifischen Überlebensraten in der ProtecT-Studie in den Behandlungsgruppen vergleichbar waren (s.o.), zeigten sich in der Analyse patientenberichteter Endpunkte signifikante behandlungsspezifische Unterschiede.

Durch die in einigen Gesundheitssystemen verbreitete Verwendung des PSA-Testes zur Früherkennung ist der Anteil der lokal begrenzten Tumoren deutlich gestiegen. Bislang ungeklärt ist, ob die Anforderungen an die Therapie identisch sind mit denen an die Therapie fortgeschrittener Karzinome, die das Leben des Patienten unmittelbar bedrohen. Bei Tumorerkrankungen mit sehr geringer Mortalität rücken die Auswirkungen auf die Morbidität in den Vordergrund. Die Entwicklung einer metastasierten Erkrankung ist für den Patienten relevant auch ohne unmittelbar lebensbedrohlich zu sein, denn diese bedeutet weitere Therapie, Nebenwirkungen und menschliches Leid. Auch der Beschluss zur Aussetzung hatte als primären Endpunkt für die durchzuführende Studie eine Kombination aus Tod jeglicher Ursache oder Beginn einer Folgetherapie vorgesehen. Erst im weiteren Verlauf der Studienplanung wurde dieser geändert in einen alleinigen Mortalitätsparameter (Zeit bis zum Versterben am Prostatakarzinom).

Die Krankheitsprogression wird gemäß nationaler S3-Leitlinie klinisch durch wiederholte Kontrollen des PSA-Wertes überwacht.¹⁰⁰ Erst bei Anstiegen des PSA-Wertes werden weitere diagnostische und ggf. therapeutische Verfahren durchgeführt. In der einzigen vollständig abgeschlossenen randomisierten kontrollierten Studie zur Brachytherapie mit onkologischen Endpunkten, die vom IQWiG identifiziert wurde, zeigten sich vergleichbare 5-Jahresraten zum PSA-basierten krankheitsfreien Überleben nach Brachytherapie und radikaler Prostatektomie.¹⁰¹ In einer vom IQWiG zwar identifizierten, aber wegen der Vergleichsintervention nicht berücksichtigten randomisierten kontrollierten Studie zeigte sich nach 2 Jahren ähnliche Raten zum PSA-basierten rezidivfreien Überleben der Brachytherapie im Vergleich zur roboterassistierten Prostatektomie.¹⁰² Auch in den vom IQWiG identifizierten nicht-randomisierten Studien, in denen das krankheitsfreie Überleben anhand des PSA-Wertes untersucht wurde, fanden sich keine klaren Unterschiede nach einer Behandlung mit

⁹⁹ Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11th ed. Berlin: RKI; 2017. Internet: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html

¹⁰⁰ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 04.11.2019)

¹⁰¹ Giberti et al. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. *World J Urol* 2009; 27: 607-612.

¹⁰² Giberti et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. *Can J Urol* 2017. 24: 8728-8733.

Brachytherapie im Vergleich zu einer Behandlung mit Prostatektomie oder mit perkutaner Strahlentherapie.^{103,104,105,106,107,108}

Das IQWiG kommt in seinem Bericht zu dem Ergebnis, dass der Endpunkt PSA-basiertes rezidivfreies Überleben als ein nicht validiertes Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität für den Vergleich der verschiedenen Behandlungsoptionen einzustufen sei und hat demzufolge keine ausreichend belastbaren Schlussfolgerungen im Hinblick auf einen Vor- oder Nachteil der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den anderen Behandlungsoptionen gezogen. Hingegen wird das PSA-basierte rezidivfreie Überleben in der nationalen und internationalen urologischen Fachwelt als Endpunkt für die Erfassung der Wirksamkeit einer Therapie des Prostatakarzinoms bzw. den Therapieerfolg verwendet (siehe auch Kapitel A-2.2.2.9 Ergebnisse weiterer Evidenzsynthesen). Da die gemäß S3-Leitlinie durchzuführenden weiteren diagnostischen Maßnahmen bei Vorliegen eines biochemischen Rezidivs (Stanzbiopsie und ggf. Knochenszintigraphie vor Durchführung einer Salvagetherapie) durch den PSA-Verlauf beeinflusst werden, invasiv sind und somit den Gesundheitszustand des Patienten unmittelbar beeinflussen, hat der G-BA das PSA-basierte rezidivfreie Überleben in Ermangelung von belastbaren Daten zur Mortalität für die Bewertung berücksichtigt.

Im Rahmen einer Gesamtbewertung und Abwägung ist zu berücksichtigen, dass der Patient die unerwünschten Wirkungen der Therapie unmittelbar nach Durchführung erlebt, während das Risiko am Prostatakarzinom zu sterben – wenn überhaupt – erst nach vielen Jahren eintritt.

In den IQWiG-Berichten finden sich beim Vergleich mit der radikalen Prostatektomie statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Brachytherapie bezüglich Harninkontinenz und sexueller Probleme. Beim Vergleich mit der Radiotherapie zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Brachytherapie bezüglich urogenitaler Toxizität und Häufigkeit der Katheterisierung, jedoch zugunsten der Brachytherapie bezüglich Darmtraktproblemen. Somit zeigen sich nach Durchführung einer Brachytherapie bei vergleichbaren Auswirkungen auf die Mortalität weniger Nebenwirkungen als bei der operativen Therapie. Im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie zeigt sich ein anderes Nebenwirkungsprofil (mehr Harn- dafür weniger Darmtraktprobleme). Die vom IQWiG nicht berücksichtigte Studie von Giberti 2017 (Brachytherapie vs. roboterassistierter Prostatektomie) bekräftigt die Ergebnisse zur Harninkontinenz, jedoch sind die Ergebnisse zur Harntraktfunktion und der sexuellen Funktion gegenläufig.

¹⁰³ Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000; 57(3): 263–267.

¹⁰⁴ D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Am Med Assoc* 1998; 280(11): 969–974.

¹⁰⁵ D'Amico AV, Tempany CM, Schultz D, Cormack RA, Hurwitz M, Beard C et al. Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2003; 62(6): 1063–1067.

¹⁰⁶ Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy >=72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(1): 25–33.

¹⁰⁷ Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick SD, Behar RJ et al. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: A 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy* 2005; 4(1): 34–44.

¹⁰⁸ Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 517–522.

A-2.2.2.9 Ergebnisse weiterer Evidenzsynthesen

Die im Rahmen der IQWiG-Literaturrecherche identifizierten aktuellen systematischen Übersichten (SR) und Health-Technology-Assessment-Berichte (HTA) unterscheiden sich vom methodischen Vorgehen des vorliegenden Rapid Reports dahingehend, dass nicht nur RCT und prospektiv-vergleichende Kohortenstudien, sondern auch weitere Beobachtungsstudien verschiedener Evidenzlevel Eingang gefunden haben, also insgesamt eine breitere Evidenzgrundlage berücksichtigt worden ist.^{109,110,111} Im Rahmen der IQWiG-Bewertungen wurde zu diesen systematischen Übersichten Stellung genommen.

Während die Arbeit von Awad et al. 2018 mit 46 eingeschlossenen Publikationen und 16 129 Patienten auf den Vergleich der Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie sowie der Kombinationsbehandlung aus beiden beschränkt ist, umfassen Ramsay et al. 2015 und Lardas et al. 2017 alle Behandlungsoptionen (Active Surveillance, radikale Prostatektomie, Brachytherapie und perkutane Strahlentherapie). Dabei schließt Lardas et al. 2017 drei RCT und 15 nicht-randomisierte vergleichende Studien mit insgesamt 13604 Patienten ein. Im IQWiG-Report wird insbesondere die nach Auffassung des Instituts umfangreichste und methodisch aufwändigste Übersichtsarbeit, der HTA-Bericht des National Institute for Health Research von Ramsay et al. 2015 diskutiert, in dem auch nahezu alle Studien des IQWiG-Reports enthalten sind. Lediglich van Tol-Geerdink 2013¹¹² ist aufgrund des frühen Recherchedatums noch nicht erfasst. Durch die zusätzliche Berücksichtigung von weiteren Beobachtungsstudien einschließlich retrospektiver Studien sowie weiteren Kontrollinterventionen (zum Beispiel Kryotherapie oder sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie) ist der Studienpool dieses HTA mit insgesamt 40 Studien und 26129 Patienten (zwei RCTs und 38 nicht-randomisierte vergleichende Studien) allerdings deutlich umfangreicher.

Es zeigen sich in den vorgenannten Evidenzsynthesen – ähnlich wie in den IQWiG-Berichten – nach Durchführung einer Brachytherapie weniger Nebenwirkungen (Harninkontinenz, erektile Dysfunktion) als bei der operativen Therapie. Im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie zeigt sich ein anderes Nebenwirkungsprofil (mehr Miktions- dafür weniger Darmtraktprobleme). Zur Brachytherapie wird weiterhin ausgeführt, dass Lebensqualitätseinbußen hinsichtlich urogenitaler irritativer Symptomatik eher transients Natur sind; demnach berichteten Brachytherapiepatienten eines RCT¹¹³ im ersten Jahr negative Folgen auf die Lebensqualität, die im Langzeitverlauf nicht mehr vorhanden waren (Fünf-Jahres-Messung).¹¹⁴ Überdies waren aufgrund der langen Krankheitsverläufe und der relativ geringen Sterblichkeit des lokal begrenzten Prostatakarzinoms Daten zur Mortalität auch in den identifizierten HTA und Übersichtsarbeiten nur eingeschränkt verfügbar. Auf Limitationen der verwendeten Studiendesigns weisen die Autoren hin.

Das IQWiG hat darüber hinaus verschiedene nationale und internationale Leitlinien identifiziert. Zur interstitiellen LDR-Brachytherapie fanden sich in den aktuellen Leitlinien für die jeweiligen Risikoprofile (niedriges, mittleres / intermediäres und hohes Risikoprofil) zumeist

¹⁰⁹ Awad MA, Gaither TW, Osterberg EC, Murphy GP, Baradaran N, Breyer BN. Prostate cancer radiation and urethral strictures: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 02.01.2018 [Epub ahead of print].

¹¹⁰ Lardas M, Liew M, Van den Bergh RC, De Santis M, Bellmunt J, Van den Broeck T et al. Quality of life outcomes after primary treatment for clinically localised prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2017; 72(6): 869-885.

¹¹¹ Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jayakody S et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015; 19(49): 1-490.

¹¹² Van Tol-Geerdink JJ, Leer JWH, Van Oort IM, Van Lin EJNT, Weijerman PC, Vergunst H et al. Quality of life after prostate cancer treatments in patients comparable at baseline. *Br J Cancer* 2013; 108(9): 1784-1789.

¹¹³ Giberti 2009

¹¹⁴ Lardas M, Liew M, Van den Bergh RC, De Santis M, Bellmunt J, Van den Broeck T et al. Quality of life outcomes after primary treatment for clinically localised prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2017; 72(6): 869-885.

separate Empfehlungen oder Statements.^{115, 116, 117, 118} Hierzu zählen die deutsche S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), die Leitlinie vom britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE), dem US-amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN) der European Association of Urology (EAU), European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) und International Society of Geriatric Oncology (SIOG).

Für Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil (PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, Gleason-Score 6, WHO-Grad 1 und cT-Kategorie 1c, 2a) wird die LDR-Brachytherapie als Monotherapie in den vorgenannten Leitlinien als eine von mehreren primären Behandlungsoptionen aufgeführt. Dabei wird die Indikation teils auf Patienten mit einem Prostatavolumen von < 45 oder < 50 ml beziehungsweise einem International Prostate Symptom Score von < 12 (Deutsches Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Europäische Fachgesellschaften) eingeschränkt. Anders als die Ergebnisse des IQWiG-Berichts basieren diese Empfehlungen oder Statements überwiegend auf Ergebnissen zum Surrogatendpunkt PSA-basiertes rezidivfreies Überleben sowie zu Symptomen, Funktionsstörungen, Beeinträchtigungen und zu den unerwünschten Therapienebenwirkungen und Komplikationen. Zudem sind als Datenquelle auch retrospektive Beobachtungsstudien herangezogen worden. Dabei weisen mehrere Leitlinien auf den Mangel an Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien hin (Deutsches Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Europäische Fachgesellschaften und NICE).

Somit haben die langjährigen nationalen und internationalen Leitlinienempfehlungen zur Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom auch unter Berücksichtigung neuerer Publikationen weiterhin in der Fachwelt Bestand (siehe auch Aussetzungsbeschlüsse von 2009 und 2013).^{119,120,121}

Auf Basis einer eingeschränkten Aussagesicherheit der vorliegenden Datenlage wird die LDR-Brachytherapie als eine Behandlungsoption bei lokal-begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil angesehen.

A-2.2.2.10 Zusammenfassende Bewertung und Abwägung der Ergebnisse zum Nutzen aus Sicht des G-BA

Insgesamt ist seit dem Beschluss zur Aussetzung keine Evidenz mit höchster Ergebnissicherheit zur Mortalität mit einem ausreichend langen Nachbeobachtungszeitraum hinzugekommen. Versuche, weitere randomisiert-kontrollierte Studien durchzuführen, mussten wegen Rekrutierungsschwierigkeiten abgebrochen werden. Für alle Behandlungsoptionen weist die Datenlage als Basis für eine informierte Entscheidung durch Patienten und behandelnde Ärztinnen und Ärzte Restunsicherheiten auf. Es erscheint vor dem Hintergrund der abgebrochenen RCTs angemessen, im Rahmen eines gründlichen Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)

¹¹⁵ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

¹¹⁶ Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer; part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017; 71(4): 618-629.

¹¹⁷ National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and treatment [online]. 01.2014 [Zugriff: 20.03.2018]. (NICE Clinical Guideline; Band 175). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175/evidence/full-guideline-pdf-191710765>.

¹¹⁸ National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer; version 1.2018 [online]. 14.02.2018. URL: <https://www.nccn.org>.

¹¹⁹ https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1189/2009-12-17-RMvV-Brachy_ZD.pdf

¹²⁰ https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2617/2013-12-19_KHMe-RL_Brachytherapie_ZD.pdf

¹²¹ https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2617/2013-12-19_KHMe-RL_Brachytherapie_ZD.pdf; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1189/2009-12-17-RMvV-Brachy_ZD.pdf

auch Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen für die zusammenfassende Bewertung des Nutzens heranzuziehen.

Je nach Zielgröße, die zugrunde gelegt wird, basieren die Aussagen auf systematischen Reviews mit Studien unterschiedlicher Evidenzlevel. Zum PSA-basierten rezidivfreien Überleben und zur Lebensqualität können Aussagen getroffen werden, die das Evidenzlevel I erreichen (RCT); zur Mortalität basieren die Aussagen auf Evidenzlevel III-IV (beobachtende Studien) und zum Nebenwirkungsprofil auf Evidenzlevel I-IV. Dabei entsprechen die Zuordnungen der Evidenzklassifizierung nach 2. Kapitel § 11 Absatz 3 der Verfo.

Unter Berücksichtigung der medizinischen Notwendigkeit (vgl. insbesondere Kapitel A-2.2.3.4), die sich nach einer umfassenden patientenbezogenen Nutzen-Schadens-Abwägung auf Basis der vorliegenden Erkenntnislage bezüglich der LDR-Brachytherapie und möglicher Therapiealternativen ergibt, kommt der G-BA in der zusammenfassenden Bewertung zu dem Ergebnis, dass die Voraussetzungen zur Anerkennung des Nutzens gegeben sind.

A-2.2.3 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Die LDR-Brachytherapie als Monotherapie zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil stellt bei geeigneten Patienten aufgrund der oben dargestellten spezifischen Besonderheiten eine notwendige Alternative zum bisherigen Standard dar.

A-2.2.3.1 Relevanz der medizinischen Problematik

Das Prostatakarzinom ist anhand der aktuellen Zahlen aus dem Jahre 2014 mit 23,0% aller neu diagnostizierten Krebserkrankungen die häufigste Krebserkrankung des Mannes und für die Betroffenen häufig mit körperlichen und seelischen Belastungen verbunden. Jährlich erkranken 57.370 Männer in Deutschland neu, und 13.704 Patienten sterben an den Folgen eines Prostatakarzinoms. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei ca. 72 Jahren. Bereits 2014 lebten 494.800 Männer mit einer bis zu 10 Jahre zurückliegenden Diagnose eines Prostatakrebses in Deutschland.¹²²

Prostatakrebs löste als Diagnose den bis Mitte der 1990er Jahre in den Erkrankungsdaten führenden Lungenkrebs ab, auch die Raten an Magenkrebs und Darmkrebs hat Prostatakrebs mit der Zeit deutlich überschritten.

Ein Grund für die Entwicklung der Neuerkrankungszahlen ist die steigende Lebenserwartung. Wenngleich die Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms und die den Verlauf beeinflussenden Faktoren im Wesentlichen unbekannt sind, stellt zunehmendes Alter einen wichtigen Risikofaktor dar. Auch familiäre Häufungen und Testosteron spielen eine Rolle, wohingegen ein normales Gewicht und ausreichende Bewegung das Risiko verringern könnten.¹²³

Angesichts der demografischen Entwicklung, steigender Lebenserwartung und Screening-Möglichkeiten ist auch zukünftig von hohen Zahlen an Neudiagnosen auszugehen.

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

A-2.2.3.2 Spontanverlauf der Erkrankung

Der Spontanverlauf des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist variabel. In Abhängigkeit von Ausdehnung, histologischem Befund und Risikofaktoren kann es zu einem langsam progredienten oder rascher voranschreitenden Verlauf kommen. Je nach PSA-Wert und Gleason-Score werden drei Risikogruppen mit verschieden hohem Progressionsrisiko (niedrig, intermediär und hoch) unterschieden, für die unterschiedliche Therapieoptionen infrage kommen. Neben einer zeitnahen lokalen Therapie mit kurativer Intention ist auch eine aktive Überwachung (active surveillance) oder ein Abwarten und eine sekundäre symptomorientierte Therapie (watchful waiting, palliative Strategie) als Therapiekonzept akzeptiert.¹²⁴

¹²² Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11th ed. Berlin: RKI; 2017. Internet: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html

¹²³ Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11th ed. Berlin: RKI; 2017. Internet: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html

¹²⁴ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

Durch Screening-Maßnahmen kann die Diagnose oft bereits in einem früheren Tumorstadium erfolgen (vgl. Kapitel A-2.2.1). Männer, die an Prostatakrebs sterben, sind im Durchschnitt zum Zeitpunkt ihres Todes 79 Jahre alt. Das hohe mediane Diagnosealter von 72 Jahren und die günstigen relativen 5-Jahres-Überlebensraten von 91% und relativen 10-Jahres-Überlebensaussichten von 90% (alle Stadien) führen im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen zu einem relativ geringen Anteil krebsbedingter verlorener Lebensjahre. Im Vergleich dazu verursacht beispielsweise Lungenkrebs bei Männern neunmal mehr verlorene Lebensjahre.¹²⁵ So ist die Prognose des lokal begrenzten Prostatakarzinoms insgesamt günstig einzuschätzen.

Die Patienten, die mit einem klinisch lokalisierten Prostatakarzinom (T1-T2, Nx, M0) in die ProtecT-Studie eingeschlossen worden waren, zeigten eine niedrige Prostatakarzinom-spezifische Sterberate nach 10 Jahren: es waren gemäß ITT-Auswertung in der Behandlungsgruppe Aktive Beobachtung vs. Prostatektomie vs. perkutane Strahlentherapie insgesamt 8/545 vs. 5/553 vs. 4/545 Prostatakarzinom-bedingte Sterbefälle aufgetreten.¹²⁶ Die Unterschiede zwischen diesen Gruppen waren nicht signifikant. Allerdings kam es bei aktiver Überwachung häufiger zur Entwicklung von Metastasen und Krankheitsprogression. Ca. 55 % der Patienten im aktiven Beobachtungsarm hatten innerhalb der Beobachtungszeit eine Intervention (radikale Therapie) erhalten. Daher kann abgeleitet werden, dass gute krankheitsspezifische Überlebensraten in frühen Krankheitsstadien unter klinisch kontrollierten Bedingungen ggf. auch ohne sofortige Lokalthherapie erreicht werden können.

Auch die S3-Leitlinie geht davon aus, dass nicht alle Männer, die im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom entwickeln, mit einer tumorbedingten Einschränkung ihrer Lebenserwartung oder ihrer Lebensqualität rechnen müssen. Sie diskutiert die Problematik von Übertherapie definierter Therapien in der Gruppe der Patienten mit Tumoren mit niedrigem Rückfallrisiko.

A-2.2.3.3 Diagnostische oder therapeutische Alternativen

Therapeutische Alternativen der Anwendung einer LDR-Brachytherapie als Monotherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil sind die radikale Prostatektomie und die perkutane Strahlentherapie. Bei geeigneten Patienten kann unter bestimmten, kontrollierten Bedingungen auch eine aktive Beobachtung angezeigt sein.¹²⁷

Wenn eine kurativ intendierte Behandlung des Patienten nicht in Frage kommt, kann eine Beobachtungsstrategie, z. B. als „Watchful Waiting“, angewendet werden.

In die Auswahlentscheidung der individuell für den einzelnen Patienten am besten geeigneten Therapieoption fließen eine ganze Reihe von Faktoren ein. Dazu zählen u. a. Patientenpräferenzen, eine eingeschränkte Lebenserwartung durch Alter oder Komorbiditäten und eine Erkrankung mit hohem Progressionsrisiko.

Aufgrund von Unsicherheit und Ängsten bei vorhandener Krebserkrankung kann eine abwartende Strategie für den Patienten eine Belastung sein. Dem stehen die Nebenwirkungen bei aktiver Therapie gegenüber.

Aktive Therapieverfahren, für die ein gleichwertiges Behandlungsergebnis wie die radikale Prostatektomie hinsichtlich Kuration angenommen werden kann und die gleichzeitig Vorteile in Bezug auf andere Endpunkte (wie Kontinenz, Sexualfunktion und Enddarmfunktion) zeigen, stellen relevante therapeutische Alternativen bei patientenindividuell hochgradig

¹²⁵https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Thema_des_Monats/Archiv2017/2017_11_Thema_des_Monats_inhalt.html

¹²⁶ Hamdy FC et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1415-24.

¹²⁷ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

unterschiedlicher Risikoakzeptanz und –präferenz dar, für die sich damit auch die medizinische Notwendigkeit der Brachytherapie begründet.

In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom werden zur Therapieplanung und Aufklärung insbesondere folgende Aussagen getroffen.¹²⁸

- *Patienten mit einem lokal begrenzten, klinisch nicht-metastasierten Prostatakarzinom sollen über das Konzept einer zeitnahen lokalen Therapie mit kurativer Intention einschließlich des Konzepts der Aktiven Überwachung (Active Surveillance) sowie abwartendes Verhalten/ langfristige Beobachtung und sekundäre symptomorientierte Therapie (Watchful Waiting) aufgeklärt werden. (konsensbasierte Empfehlung)*
- *Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, die für eine kurative Behandlung in Frage kommen, sollen die unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen einer sofortigen lokalen Therapie gegen das Risiko einer nicht rechtzeitigen Behandlung im Falle einer Strategie der Aktiven Überwachung (Active Surveillance) abgewogen werden (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1+)¹²⁹.*
- *Nichtkurativ intendierte palliative Strategien sind Watchful Waiting und Androgen-deprivation sowie medikamentöse, operative und Bestrahlungsmaßnahmen zur Symptomvorbeugung und -behandlung. Folgende Faktoren sind bei der Entscheidung ausschlaggebend und vom behandelnden Arzt zu beachten:*
 - *Patientenpräferenz;*
 - *eingeschränkte Lebenserwartung durch Alter oder Komorbiditäten;*
 - *Erkrankung mit hohem Progressionsrisiko (Expertenkonsens, Level of Evidence 4).*

Weiterhin werden zur lokalen Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in der S3-Leitlinie neben der Active Surveillance fünf Therapieansätze differenziert. Die unterschiedlichen Behandlungsstrategien zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms werden auch in Kapitel A-2.2.1 dargestellt. Die S3-Leitlinie trifft u.a. folgende Aussagen bzw. Empfehlungen dazu:

- *Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, für die eine kurativ intendierte Behandlung in Frage kommt, sollen nicht nur über Behandlungsverfahren*

¹²⁸ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

¹²⁹ Evidenzgraduierung nach SIGN: 1++: Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias); 1+: Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias); 1-: Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias); 2++: Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist; 2+: Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist; 2-: Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist; 3: Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien; 4: Expertenmeinung.

Graduierung der Empfehlungen: Empfehlungsgrad A: Starke Empfehlung; Empfehlungsgrad B: Empfehlung; Empfehlungsgrad 0: Empfehlung offen; Statement: Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet; Expertenkonsens: Als Expertenkonsens werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können.

wie radikale Prostatektomie und perkutane Strahlentherapie sowie Brachytherapie, sondern auch über Aktive Überwachung (Active Surveillance) informiert werden (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 4).

- Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen (Statement, Level of Evidence 1+).
- Die perkutane Strahlentherapie ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom aller Risikogruppen (Statement, Level of Evidence für niedriges und mittleres Risiko 1+, für hohes Risiko 2+).
- Die interstitielle LDR-Monotherapie ist eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil (Statement, Level of Evidence 2+).
- Patienten mit Prostatakarzinom sollen über das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung und über Vor- und Nachteile einer Lymphadenektomie aufgeklärt werden (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 4).
- Bei Patienten mit Prostatakarzinom und einem niedrigen Risiko (cT1c und PSA < 10 und Gleason ≤ 6) kann auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden (Empfehlungsgrad 0, Level of Evidence 4).
- Andere interventionelle Verfahren werden laut S3-Leitlinie entweder nicht empfohlen (alleinige Hyperthermie, Kryotherapie) oder als experimentell eingestuft, so dass sie nur unter kontrollierten prospektiven Studienbedingungen Einsatz finden sollen (HIFU-Ganzdrüsen-Therapie, Fokale Therapien als Behandlung eines Teils der Prostata).

Für Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil (PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, Gleason-Score 6, WHO-Grad 1 und cT-Kategorie bis 2a) wird die LDR-Brachytherapie als Monotherapie nicht nur in der deutschen S3-Leitlinie sondern auch in diversen internationalen Leitlinien^{130,131,132} als eine von mehreren primären Behandlungsoptionen empfohlen (siehe auch Kapitel A-2.2.2.9).

A-2.2.3.4 Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität

In Anbetracht der in Kapitel A-2.2.3.3 diskutierten Aspekte zum Stellenwert der therapeutischen Alternativen erscheint eine abschließende Definition bzw. die Berücksichtigung von besonderen Anforderungen an spezifische Patientengruppen, für die eine Brachytherapie notwendig sein könnte, schwierig. In der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie zum Prostatakarzinom finden sich bis auf die Einteilung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms nach niedrigem, mittlerem und hohem Risiko keine gesonderten Therapieempfehlungen für bestimmte Patientengruppen. Die Faktoren Alter und mutmaßliche Lebenserwartung finden jedoch Eingang in die Indikationsstellung. Dies ist begründet durch den im Allgemeinen langsam progredienten Verlauf der Erkrankung, wobei

¹³⁰ Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer; part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. Eur Urol 2017; 71(4): 618-629.

¹³¹ National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and treatment [online]. 01.2014 [Zugriff: 20.03.2018]. (NICE Clinical Guideline; Band 175). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175/evidence/full-guideline-pdf-191710765>.

¹³² National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer; version 1.2018 [online]. 14.02.2018. URL: <https://www.nccn.org>.

die durch eine Therapie gewonnenen Lebensjahre gegen einen Verlust an Lebensqualität durch Therapiefolgen abzuwägen sind.

Entscheidungsrelevant ist, dass alle in Frage kommenden Therapieverfahren mit einem spezifischen Nebenwirkungspotential verbunden sind, welches in jeweils unterschiedlicher Form die krankheitsspezifische Lebensqualität relevant beeinflusst. Hier eine Gewichtung vorzunehmen, kann nur gelingen, wenn man die individuellen Wertvorstellungen und Präferenzen des informierten Patienten bei der Therapiewahl mit einbezieht.

Das spezifische, häufig für den Patienten vorteilhafte Nebenwirkungsprofil der Brachytherapie gegenüber der Prostatektomie mit Blick auf Erhalt von Kontinenz und Sexualfunktion und gegenüber der perkutanen Strahlentherapie mit Blick auf die Darmfunktion lassen sich als relevante Lebensqualitätsaspekte bewerten. Die LDR-Brachytherapie stellt eine primäre Behandlungsoption dar, insbesondere für Patienten, die eine radikale Prostatektomie als zu belastend ablehnen und für die auch eine mehrwöchige perkutane Strahlentherapie nicht in Frage kommt. Gegenüber letzterer können die Einzeitigkeit des Eingriffs bei Abwägung von Vor- und Nachteilen bzgl. des Nebenwirkungsprofils nach umfassender Aufklärung ausschlaggebend für die Entscheidung zur LDR-Brachytherapie sein.

In Bezug auf die Strategie einer aktiven Überwachung (Active Surveillance) ist zu bemerken, dass bei dieser in Abhängigkeit der Ergebnisse der körperlichen Untersuchung, des Ultraschalls und der PSA-Werte ggf. wiederholt invasive Biopsien durchgeführt werden müssen. Zudem kann die häufig mit ihr verbundene psychische Belastung nicht vollständig außer Acht gelassen werden.

A-2.2.4 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit

Die LDR-Brachytherapie kann nach Abwägung von Befund, Allgemeinzustand und Patientenpräferenzen eine primäre Therapieoption für die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms darstellen. Die LDR-Brachytherapie kann stationär erbracht werden. Die Abwägung, ob eine stationäre Durchführung der LDR-Brachytherapie beispielsweise aufgrund der Notwendigkeit einer postinterventionellen Überwachung und Weiterbehandlung erforderlich ist, muss individuell unter Einbeziehung der vorgenannten Faktoren und bestehender Komorbiditäten erfolgen. Die LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom gehört im Rahmen der möglichen Behandlungsmaßnahmen im stationären Bereich bereits heute zum Repertoire der Routineversorgung und stellt aufgrund der oben dargestellten Besonderheiten eine notwendige Behandlungsalternative dar.

A-2.2.5 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der LDR-Brachytherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne LDR-Brachytherapie sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der LDR-Brachytherapie für die Patienten zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden.

Da dem G-BA für eine umfassende Prüfung der Wirtschaftlichkeit der LDR-Brachytherapie keine ausreichenden Daten zum deutschen Versorgungskontext vorliegen, kann eine Bewertung der Wirtschaftlichkeit nicht vorgenommen werden. Gleichwohl ergeben sich für den G-BA keine Anhaltspunkte, die gegen die Wirtschaftlichkeit des Einsatzes der LDR-Brachytherapie sprechen.

A-2.2.6 Gesamtbewertung

Insgesamt ist seit dem Beschluss zur Aussetzung keine weitere Evidenz anhand von RCT mit höchster Ergebnissicherheit zur Mortalität mit einem ausreichend langen Nachbeobachtungszeitraum zum Nutzenbeleg der LDR-Brachytherapie erbracht worden oder hinzugekommen.

Die Beispiele der abgebrochenen Studien, u.a. PREFERE, SPIRIT-, SABRE- und START-Studie illustrieren die Schwierigkeiten der Durchführung einer Studie höchster Evidenzstufe, weshalb weiterer Erkenntniszuwachs aus randomisierten vergleichenden Studien zu patientenrelevanten Endpunkten, wie u. a. Mortalität, in der vorliegenden Indikation in naher Zukunft nicht erwartbar ist. Es ist auch nicht mit dem Mittel der Erprobung davon auszugehen, dass dieses Evidenzniveau in absehbarer Zeit erreichbar ist. Es erscheint vor diesem Hintergrund angemessen, im Rahmen eines gründlichen Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerfO Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Hierzu hat der G-BA neben dem IQWiG-Bericht (siehe auch Kapitel A-2.2.2.4) weitere Evidenzsynthesen in Form von HTA, SR und Leitlinien, insbesondere auch die deutsche S-3-Leitlinie genutzt (siehe auch Kapitel A-2.2.2.9).

Insgesamt zeigt sich bei diesem Krankheitsbild eine sehr niedrige prostatakarzinomspezifische Mortalität. Im Ergebnis der Betrachtung von Nutzen (siehe auch Kapitel A-2.2.2) und medizinischer Notwendigkeit (siehe auch Kapitel A-2.2.3) lässt sich mit der Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein PSA-basiertes rezidivfreies Überleben erreichen, das mit anderen kurativen Therapien (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie) vergleichbar ist (siehe auch Kapitel A-2.2.2.8, A-2.2.2.9). Das Nebenwirkungsprofil der LDR-Brachytherapie zeigt Vorteile im Hinblick auf Erhalt der Kontinenz und Sexualfunktion sowie Darmfunktion (siehe auch Kapitel A-2.2.2.8, A-2. 2.2.9).

In der zusammenfassenden Bewertung erkennt der G-BA den Nutzen der Methode als hinreichend belegt sowie deren medizinische Notwendigkeit als gegeben an.

Unter Berücksichtigung der Ausführungen zur sektorspezifischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit kommt der G-BA in seiner Gesamtabwägung zu der Feststellung, dass die interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 137c SGB V erforderlich ist und damit Leistung der Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung bleibt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss trifft diesen Beschluss lediglich in Hinblick auf die Anwendung der LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil. Einen Beschluss bezüglich der Behandlung anderer Risikogruppen hat der G-BA nicht gefasst. Es gelten die Vorgaben nach § 39 Abs. 1 Satz 1 i.V.m. §137c Abs. 1 Satz 1 SGB V.

A-2.3 Würdigung der Stellungnahmen

Der Unterausschuss Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in Delegation für das Plenum nach § 3 Absatz 1 Satz 2 Geschäftsordnung und 1. Kapitel § 10 Absatz 1 Satz 1 Verfahrensordnung in seiner Sitzung am 23. April 2020 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren gemäß § 91 Absatz 5 und Absatz 5a SGB V, § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V, § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V sowie § 92 Absatz 7d Satz 2 SGB V zum jeweiligen Beschlussentwurf über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) und der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MW-RL) sowie einer Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung bezüglich der Methode interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom einzuleiten. Hiermit wurde den Stellungnahmeberechtigten Gelegenheit zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme gegeben.

Das Stellungnahmeverfahren wurde mit einer Frist von 4 Wochen bis zum 22. Mai 2020 eingeleitet. Darüber hinaus wurde am 25. Juni 2020 vom UA MB eine Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat die Stellungnahmen ausgewertet und in die Entscheidungen einbezogen.

Aufgrund der schriftlich und mündlich vorgetragenen Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten Beschlussinhalten wurde der Titel des Beschlusses klarstellend um die Wörter „mit niedrigem Risikoprofil“ ergänzt.

Das Stellungnahmeverfahren ist in der Zusammenfassenden Dokumentation zum gegenständlichen Beratungsverfahren dokumentiert. Die Dokumentation des Verfahrens ist auf der Internetseite des G-BA abrufbar.

A-2.4 Bürokratiekostenermittlung

Die Beschlussfassung zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ist mit einem Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V verknüpft, welcher Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Anwendung der Interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom regelt und mit dem neue Informationspflichten für die Leistungserbringer verbunden sein werden. Eine Identifikation der Informationspflichten und die Quantifizierung der diesbezüglich entstehenden Bürokratiekosten ist im Rahmen des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die Behandlung mit interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom vorgesehen.

A-2.5 Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten
	17.06.2009	Antrag vom GKV-SV zur interstitiellen LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom gem. § 137c SGB V
G-BA	18.06.2009	Aufforderung an den GKV-SV, gemeinsam mit dem IQWiG eine Studienkonzeption für Modellvorhaben zu entwickeln, in dessen Rahmen der Nutzen der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom gem. § 135 SGB V evaluiert werden soll
Plenum	12.11.2009	Annahme des Antrags gem. § 137c SGB V, Einleitung des Beratungsverfahrens und Beauftragung des UA MB
	08.04.2010	Beschluss zur Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger
UA MB	26.04.2010	Beauftragung des IQWiG, die Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der Brachytherapie gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V mittels mit Rapid Report vorzunehmen
UA MB	31.05.2012 und 06.06.2012 und 18./19.07.2012 und 27.07.2012	Einleitung Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 u. 5a, § 92 Abs. 7d SGBV sowie Beteiligung nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V.
UA MB	28.02.2013	Mündliche Stellungnahmen (Anhörung) u. Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen
Plenum	19.12.2013	Beschlussfassung: Aussetzung bis 31.12.2030 + QS-Maßnahmen
BMG	27.02.2014	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V: Nicht-Beanstandung
BAnz	19.03.2014	Veröffentlichung der Beschlüsse
	20.03.2014	Inkrafttreten des Aussetzungsbeschlusses u. der Richtlinienänderung
UA MB	24.04.2014	Sachstandsbericht des GKV-SV zur PREFERE-Studie
	01.07.2014	Inkrafttreten der QS-Maßnahmen
UA MB	28.05.2015	Sachstandsbericht des GKV-SV zur PREFERE-Studie
Plenum	18.06.2015	Änderung der QS-Maßnahmen
Plenum	21.09.2017	Wiederaufnahme der Beratungen nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V und § 137c Absatz 1 SGB V
UA MB	08.02.2018	Beauftragung des IQWiG mit Rapid Report

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten
UA MB	24.01.2019	Auftragsgemäße Annahme des IQWiG-Abschlussberichts N17-04 (i.S.e. Plausibilitätsprüfung), gemäß 2. Kapitel § 8 Abs. 1 lit. b) Spiegelstrich 3 VerfO
UA MB	13.06.2019	Beauftragung des IQWiG zur Erstellung einer Patienteninformation gemäß §§ 139b Abs. 1 S. 1 i.V.m. 139a Absatz 3 SGB V.
UA MB	13.02.2020	Auftragsgemäße Annahme des IQWiG-Abschlussberichtes (Patienteninformation, Addendum P19-02, Version 1.1)
UA MB	23.04.2020	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs. 7d SGB V
UA MB	25.06.2020	Mündliche Anhörung und Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen.
UA MB	13.08.2020	Abschließende Würdigung der Stellungnahmen und abschließende Beratungen über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung.
Plenum	17.09.2020	Abschließende Beratung und Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung.
	TT.MM.JJJJ	Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit / Auflage
	TT.MM.JJJJ	ggf. weitere Schritte gemäß VerfO soweit sie sich aus dem Prüfergebnis gemäß § 94 Abs. 1 SGB V des BMG ergeben
	TT.MM.JJJJ	Veröffentlichung im Bundesanzeiger
	TT.MM.JJJJ	Inkrafttreten

A-2.6 Fazit

Im Ergebnis des umfassenden Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO kommt der G-BA zu der Feststellung, dass die interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 137c SGB V erforderlich ist. Sie bleibt damit Leistung der Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung und wird in die Anlage I der KHMe-RL (Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind) aufgenommen.

Mit dem hier gegenständlichen Beschluss trifft der G-BA ausdrücklich keine Entscheidung und demnach auch keine leistungsrechtliche Aussage zu weiteren Anwendungsgebieten (z.B. Prostatakarzinom mit intermediärem Risiko) der LDR-Brachytherapie.

Mit Inkrafttreten dieses Beschlusses treten im Übrigen auch die bisherigen aussetzungsbegleitenden „Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei interstitieller LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom“ außer Kraft.

A-3 Tragende Gründe zum Beschluss über eine Qualitätssicherungs-Richtlinie zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil (Erstfassung)

A-3.1 Rechtsgrundlage

Gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 des Fünften Buches des Sozialgesetzbuches (SGB V) kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für die vertragsärztliche Versorgung und für zugelassene Krankenhäuser, grundsätzlich einheitlich für alle Patienten Richtlinien zur Qualitätssicherung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 13 SGB V erlassen. Er kann insbesondere Kriterien für die indikationsbezogene Notwendigkeit und Qualität der durchgeführten diagnostischen und therapeutischen Leistungen bestimmen. Dabei sind auch Mindestanforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität festzulegen.

A-3.2 Eckpunkte der Entscheidung

Der G-BA überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 137c SGB V Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten überprüft der G-BA nach § 135 Absatz 1 SGB V neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden darf.

Das Verfahren zur Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden ist im 2. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) geregelt. Der Antrag auf Bewertung der interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V wurde am 24. April 2002 durch den Verband der Angestellten Krankenkassen (VdAK) gestellt und im Plenum am 20. Februar 2003 angenommen. Der Antrag auf Bewertung nach § 137c Absatz 1 Satz 1 SGB V wurde am 17. Juni 2008 durch den GKV-Spitzenverband (GKV-SV) gestellt und am 12. November 2009 durch das Plenum angenommen.

Am 19. Dezember 2013 hat das Plenum beschlossen, beide Beratungsverfahren auszusetzen. Mit Beschluss vom 21. September 2017 wurden die Beratungen zur Bewertung der Methode nach § 135 Absatz 1 Satz 1 und § 137c Absatz 1 Satz 1 SGB V zur interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom wieder aufgenommen.

Im Zuge des wieder aufgenommenen Methodenbewertungsverfahrens zeigte sich eine mit gewissen Unsicherheiten behaftete Evidenzlage. Vor dem Hintergrund mehrerer abgebrochener randomisierter kontrollierter Studien und dem Scheitern der aussetzungsbegründenden PREFERE-Studie ist auch nicht mit dem Mittel der Erprobung davon auszugehen, dass dieses Evidenzniveau in absehbarer Zeit erreichbar ist. Zur Sicherstellung einer informierten individuellen Entscheidung des Patienten und des Behandlungserfolgs wird es vom G-BA als erforderlich angesehen, die Anerkennung/Bestätigung der Methode durch die Festlegung von Maßnahmen zur Qualitätssicherung mittels der hier gegenständlichen Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V für die Behandlung mit interstitieller LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom zu begleiten. Sie dient auch der im Rahmen des Methodenbewertungsbeschlusses nach § 135 Abs. 1 Satz 1

SGB V vorgesehenen Festlegung der zur Sicherung einer sachgerechten Anwendung der Methode erforderlichen Anforderungen nach § 135 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V.

Daher hat der G-BA am 15. August 2019 Beratungen über eine Richtlinie nach §136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zur interstitiellen LDR-Brachytherapie aufgenommen, die zeitgleich mit dem Beschluss zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) und Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) beschlossen wird.

A-3.2.1 Zu § 1: Rechtsgrundlage und § 2: Ziele

Die Richtlinie soll der Gewährleistung einer qualitativ hochwertigen interdisziplinären Versorgung der Patienten dienen. Dafür werden zur Sicherung der Struktur- und Prozessqualität Anforderungen gestellt, die das Ziel haben, Behandlungsrisiken und unerwünschte Behandlungsfolgen zu minimieren.

Die interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom kann ambulant oder stationär durchgeführt werden. Aus diesem Grund wird diese Richtlinie gemäß dem Grundsatz des § 136 Absatz 2 Satz 1 SGB V sektorenübergreifend erlassen.

§ 1 Absatz 3 stellt klar, dass sich die in der Richtlinie aufgeführten Facharztbezeichnungen nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer richten und auch diejenigen Ärztinnen und Ärzte einschließen, welche entsprechende Bezeichnungen nach altem Recht führen.

Die Richtlinie regelt zusätzlich zu den bestehenden Vorschriften zur Strahlentherapie die Anforderungen an die Qualität für die Erbringung der LDR-Brachytherapie in der angegebenen Indikation.

A-3.2.2 Zu § 3 Methode

In Satz 1 erfolgt eine genauere Beschreibung, was unter der Methode LDR-Brachytherapie im Sinne dieser Richtlinie zu verstehen ist.

Die Anwendung der interstitiellen LDR-Brachytherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil gemäß dieser Richtlinie wird als Monotherapie eingesetzt.^{133,134}

Monotherapie bedeutet, dass bei der Indikationsstellung zur LDR-Brachytherapie nicht die Kombination mit anderen tumorspezifischen Behandlungsmaßnahmen (z. B. einer anderen tumorspezifischen Lokalthherapie oder einer adjuvanten Systemtherapie) geplant ist.

Dieser Hinweis dient der Klarstellung, da die Prüfung der LDR-Brachytherapie-Anwendung im Zuge des Methodenbewertungsverfahrens nach §§ 135 Absatz 1 Satz 1 und 137c Absatz 1 SGB V, die der Erstellung dieser Richtlinie unmittelbar voranging, Kombinationstherapien (z. B. mit perkutaner Strahlentherapie, hormonablativer Therapie und/oder Kombinationstherapien, die z. B. bei Einsatz einer High-dose-rate (HDR)-Brachtherapie in der Behandlung des Prostatakarzinoms zum Tragen kommen können), nicht umfasste und der G-BA dazu auch keine Entscheidung getroffen hat.

Die Anwendung der interstitiellen LDR-Brachytherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil erfolgt in kurativer Intention.

¹³³ Institut für Qualität- und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Bericht zum Auftrag N04-02, Version 1.0, 17.02.2007 und zum Auftrag N17-04, Version 1.0, 19.10.2018

¹³⁴ Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; aktualisiert in AWMF-Leitlinie 043/022OL, Version 5.1, Mai 2019

A-3.2.3 Zu § 4: Indikationsstellung

Es bedarf einer sorgfältigen Auswahl der Patienten, für die die interstitielle LDR-Brachytherapie im Kontext der verschiedenen Behandlungsalternativen (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, beobachtende Strategien) eine geeignete Therapieoption darstellt.

Es muss mit ausreichender diagnostischer Sicherheit stanziobiotisch oder histologisch nachgewiesen werden, dass ein Adenokarzinom der Prostata mit niedrigem Risikoprofil gemäß d'Amico-Kriterien vorliegt, bevor die Anwendung der interstitiellen LDR-Brachytherapie in Erwägung gezogen wird.

A-3.2.4 Zu § 5 Informierte Entscheidung

§ 5 verdeutlicht, dass der Patient in die Lage versetzt werden soll, vor dem Hintergrund der beschriebenen Evidenzlage seine individuelle Behandlungspräferenz unter höchst unterschiedlichen Optionen zu finden. Dies muss im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung geschehen, bei der die Ärztin oder der Arzt dafür Sorge zu tragen hat, dass dem Patienten die benötigten Informationen in einer ihm verständlichen Form vermittelt werden.

Es ist davon auszugehen, dass viele der Patienten bereits eine Vorentscheidung darüber getroffen haben, dass sie eine Brachytherapie erhalten möchten, wenn sie bei dem Adressaten (Leistungserbringer der LDR-Brachytherapie) dieser Richtlinie vorstellig werden.

Die ärztliche Aufklärung über den Eingriff unterliegt bereits rechtlichen Vorgaben, sodass in dieser Hinsicht keine Regelungsnotwendigkeit seitens des G-BA besteht.

Der G-BA sieht es jedoch als zweckmäßig und notwendig an, den Patienten bei der Therapieentscheidung mit einer schriftlichen Patienteninformation, welche als Anlage I der Richtlinie deren Bestandteil ist, zu unterstützen. Dem G-BA ist bewusst, dass diese dem Patienten idealerweise bereits zum Zeitpunkt der Besprechung des weiteren Vorgehens bei seiner primär behandelnden Ärztin oder seinem primär behandelnden Arzt nach Diagnosestellung vorliegen sollte. Dieser Zeitpunkt kann durch diese Richtlinie allerdings nicht verbindlich adressiert werden. Um sicherzustellen, dass jeder Patient die Möglichkeit hat, die Patienteninformation zu erhalten, wurde daher die Regelung aufgenommen, dass dem Patienten die Patienteninformation im Zuge des Aufklärungsgesprächs auszuhändigen ist, sofern er diese nicht bereits erhalten hat.

Diese Patienteninformation basiert maßgeblich auf der Ausarbeitung „Patienteninformation zur interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Addendum zum Auftrag N17-04“ des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Seitens des G-BA wurden an wenigen Stellen noch Spezifizierungen als notwendig erachtet.

Es wurden die Ausführungen zur Postimplantationskontrolle etwas erweitert, um den diesbezüglichen Regelungen im Richtlinienentwurf noch besseren Ausdruck zu verleihen (s. a. weiter unten). Vor dem Hintergrund der mittlerweile verfügbaren Auswahl an hochwertigen Informationsmaterialien zum lokal begrenzten Prostatakarzinom wurde außerdem die Liste an Beispielen um ein Angebot aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum ergänzt.

A-3.2.5 Zu § 6: Eingriffsbezogene Qualitätssicherung

In § 6 werden die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Versorgung festgelegt. Die Regelung unter § 6 stellt eine Mindestanforderung dar, die von einem an der Versorgung teilnehmenden Leistungserbringer erfüllt werden muss, um die interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom durchzuführen.

Mit den Anforderungen soll sichergestellt werden, dass nur qualifizierte und in der LDR-Brachytherapie erfahrene Ärztinnen und Ärzte die LDR-Brachytherapie bei der Indikation lokal begrenztes Prostatakarzinom anwenden.

Die Einbringung der radioaktiven Seeds in die Prostata ist ein einmaliger Eingriff. Auch wenn die Intensität der ionisierenden Strahlung binnen weniger Monate stark nachlässt, verbleiben die Seeds lebenslang in ihrer Platzierung. Dies bedeutet auch, dass Fehlplatzierungen nicht korrigierbar sind und (insbesondere bei unmittelbarer Nachbarschaft zur Wand des Enddarms oder der Harnblase) mit irreversiblen Folgen wie Entzündungen oder Fistelbildungen einhergehen können.

Vor diesem Hintergrund ist für die Sicherstellung der Behandlungsqualität am Patienten von tragender Bedeutung, dass der Eingriff ausschließlich von Ärztinnen und Ärzten mit einem ausreichenden Grad an Expertise erbracht wird, der geeignet ist, die erforderlichen medizinischen und methodisch-technischen Kenntnisse und Fertigkeiten zur Durchführung der LDR-Brachytherapie am Patienten zu gewährleisten. Daher sieht die Richtlinie vor, dass nur Fachärztinnen und Fachärzte für Strahlentherapie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Urologie die LDR-Brachytherapie anwenden dürfen. Diese stellen nach Einschätzung des G-BA die am besten geeigneten Fachdisziplinen dar, da beide im Rahmen ihrer Weiterbildung die entsprechende fachliche Expertise zur Behandlung von urologischen Tumoren erworben haben. Vor dem Hintergrund, dass es sich bei der LDR-Brachytherapie um ein Verfahren handelt, bei dem Strahlung zur Anwendung kommt, existieren daneben bereits sehr umfangreiche und detaillierte strahlenschutzrechtliche Vorschriften verbunden mit behördlichen Genehmigungsverfahren auf Länderebene. Zu den strahlenschutzrechtlichen Vorgaben zählt auch die Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin, in der sich neben zahlreichen anderen Vorgaben auch Regelungen über die erforderliche Fachkunde befinden, über die Anwenderinnen und Anwender von strahlentherapeutischen Verfahren verfügen müssen.

Sehr häufig erfolgt die Durchführung der LDR-Brachytherapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms in enger Zusammenarbeit von Vertreterinnen oder Vertretern beider Fachdisziplinen.

Die Beteiligung des Medizinphysikexperten wird in der Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nicht explizit genannt, da durch die strahlenschutzrechtlichen Vorgaben ausreichend sichergestellt ist, dass eine Behandlung mit LDR-Brachytherapie nur in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit der entsprechend qualifizierten Medizinphysikexpertin oder dem entsprechend qualifizierten Medizinphysikexperten erfolgen darf. Auf eine deklaratorische Beschreibung in der Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung wurde daher verzichtet.

Die Postimplantationskontrolle stellt ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung des Eingriffes dar. Diese findet üblicherweise etwa 4 bis 6 Wochen nach dem Eingriff statt, also deutlich abseits des Zeitpunktes der eigentlichen Leistungserbringung der LDR-Brachytherapie. Dazu ist eine bildgebende Untersuchung (z.B. Computertomographie) erforderlich. Die Richtlinie sieht daher vor, dass sowohl der Patient als auch der weiterbehandelnde Arzt (z. B. im Entlassbrief) über die Notwendigkeit der Durchführung der Untersuchungen zur qualitätssichernden Postimplantationskontrolle zu informieren sind.

A-3.2.6 Zu § 7: Nachweisverfahren

Absatz 1 legt zur einheitlichen Gewährleistung der erforderlichen Qualitätsstandards fest, dass die in § 1 Absatz 2 genannten Leistungserbringer die LDR-Brachytherapie nur dann zu Lasten der Krankenkassen erbringen dürfen, wenn Sie zuvor nachgewiesen haben, dass sie die Mindestanforderungen gemäß § 6 Absatz 1 erfüllen.

Absatz 2 legt fest, dass der Nachweis durch die Krankenhäuser nach Absatz 1 gegenüber den für den jeweiligen Krankenhausstandort zuständigen Landesverbänden der Krankenkassen und gegenüber den Ersatzkassen zu erbringen ist. Hierzu ist der Vordruck in Anlage II der Qualitätssicherungs-Richtlinie zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil zu verwenden. Der Nachweis gilt mit der Übermittlung (Übermittlungsnachweis/Versandbestätigung erforderlich) als erbracht. Die zur Übermittlung erforderlichen Kontaktdaten werden auf den Internetseiten des GKV-Spitzenverbandes veröffentlicht. Der Nachweis kann schriftlich oder in elektronischer Form unter Verwendung einer fortgeschrittenen elektronischen Signatur gemäß Art. 26 VO (EU) 910/2014 erfolgen.

Krankenhäuser müssen nach Absatz 2 Satz 6 die Erfüllung der Mindestanforderungen gemäß Absatz 1 ab dem auf den erstmaligen Nachweis gemäß Satz 1 folgenden Jahr zudem jährlich zwischen dem 15. November und dem 31. Dezember erneut nachweisen. Damit hat das Krankenhaus basierend auf diesem strukturierten Verfahren explizit zu prüfen, ob die Anforderungen weiterhin erfüllt werden und dies dann gegenüber den Landesverbänden der Krankenkassen und den Ersatzkassen zu bestätigen. Krankenkassen sind ferner darauf angewiesen, Versicherten auf Anfrage diejenigen Krankenhäuser nennen zu können, die zum jeweiligen Zeitpunkt berechtigt sind, die LDR-Brachytherapie zulasten der GKV durchzuführen. Insofern ist es notwendig, dass durch die jährlichen Abfragen die Informationen hierzu aktuell gehalten werden.

Absatz 3 Satz 1 regelt, dass die Leistungserbringung durch Vertragsärztinnen und Vertragsärzte zu Lasten der Krankenkassen erst nach einer Genehmigung der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung zulässig ist. Hierzu ist die Erfüllung der in Absatz 1 genannten Mindestanforderungen gegenüber der jeweiligen Kassenärztlichen Vereinigung nachzuweisen. Art und Umfang der erforderlichen Nachweise, mit denen die Erfüllung der Mindestvoraussetzungen nach Absatz 1 belegt werden kann, sind durch die Kassenärztlichen Vereinigungen zu bestimmen.

Vertragsärztinnen und Vertragsärzte müssen nach Absatz 3 Satz 3 jeweils unverzüglich nach Verlängerung der Genehmigung gemäß Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin den Nachweis gemäß Satz 1 erneut erbringen. Damit hat die Vertragsärztin oder der Vertragsarzt basierend auf diesem strukturierten Verfahren explizit zu prüfen, ob die Anforderungen gemäß der Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin weiterhin erfüllt werden und dies dann gegenüber der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung zu bestätigen. Krankenkassen und Kassenärztliche Vereinigungen sind ferner darauf angewiesen, Versicherten auf Anfrage diejenigen Vertragsärztinnen und Vertragsärzte nennen zu können, die zum jeweiligen Zeitpunkt berechtigt sind, die LDR-Brachytherapie zulasten der GKV durchzuführen. Insofern ist es notwendig, dass durch den erneuten Nachweis der Verlängerung der strahlenschutzrechtlichen Genehmigung die Informationen hierzu aktuell gehalten werden. Wird eine Anforderung nach Absatz 1 nicht mehr erfüllt, ist die Genehmigung aufzuheben.

Absatz 3 Satz 5 regelt, dass aus der Patientenakte klar hervorgehen muss, dass die Mindestanforderungen zur Durchführung des Eingriffs erfüllt sind: Die Vergewisserung muss erfolgt sein, dass der Patient seine Behandlungsentscheidung im Wissen um die verfügbare Evidenz getroffen hat und dazu die Patienteninformation gemäß Anlage I erhalten hat. Dies muss spätestens im Zuge des ärztlichen Aufklärungsgesprächs erfolgt sein. Darüber hinaus muss anhand der Patientenakte nachvollziehbar sein, dass der Patient darüber informiert wurde, dass eine Kontrolluntersuchung anhand eines Postimplantations-CTs erfolgen soll. Ebenfalls ist durch geeignete Nachweise (z. B. „Entlassbrief“) zu dokumentieren, dass die

weiterbehandelnde Ärztin oder der weiterbehandelnde Arzt über diese Notwendigkeit informiert wurde.

A-3.2.7 Zu § 8 Konkrete Stellen gemäß § 2 Absatz 3 Nummer 4 und § 6 Absatz 3 QFD-RL

Als Stellen zur Feststellung der Nichteinhaltung der Mindestanforderungen sowie zur Festlegung und Durchsetzung der Folgen der Nichteinhaltung nach § 2 Absatz 3 Nummer 4 und § 6 Absatz 3 der Qualitätsförderungs- und Durchsetzungs-Richtlinie (QFD-RL) werden gegenüber Krankenhäusern die Krankenkassen und gegenüber Vertragsärztinnen und Vertragsärzten die jeweils zuständige Kassenärztliche Vereinigung festgelegt.

A-3.2.8 Zu § 9 Überprüfung der Einhaltung der Qualitätsanforderungen

Zu Absatz 1:

Die Kontrollen zur Einhaltung der Mindestanforderungen in den Krankenhäusern erfolgen durch den Medizinischen Dienst und richten sich nach der Richtlinie zu Kontrollen des Medizinischen Dienstes (MD-QK-RL).

Zu Absatz 2:

Absatz 2 stellt klar, dass auch im vertragsärztlichen Bereich Überwachungsrechte und –pflichten geregelt sind. Durch die Regelungen im § 75 Absatz 2 SGB V sind die Kassenärztlichen Vereinigungen verpflichtet, die Vertragsärzte in Bezug auf die Erfüllung ihrer Pflichten zu überwachen.

A-3.2.9 Zu § 10 Folgen der Nichterfüllung von Mindestanforderungen

Zu Absatz 1:

Die im § 6 Absatz 1 festgelegten Anforderungen an die fachärztliche und strahlenschutzrechtliche Qualifikation werden als Mindestanforderungen formuliert, da der G-BA davon ausgeht, dass ohne die fachgerechte Durchführung der LDR-Brachytherapie keine ausreichend sichere Versorgung von Patienten mit einem Prostatakarzinom möglich ist. Hierfür sind zum einen die Voraussetzungen der entsprechenden berufsrechtlichen und zum anderen, aufgrund des Einsatzes ionisierender Strahlen, die strahlenschutzrechtlichen Vorgaben zu beachten.

Die Übergabe der Patienteninformation ist eine Mindestanforderung im Sinne dieser Richtlinie. Sie geht einher mit der Vergewisserung der Ärztin oder des Arztes, dass der Patient die Möglichkeit hatte, seine Abwägung auf Basis des bestverfügbaren Wissens zu treffen. Dies ist bei der sensiblen und präferenzabhängigen Entscheidung über die geeignete Therapie und angesichts der patientenrelevanten möglichen Langzeitfolgen des irreversiblen Eingriffs von entscheidender Bedeutung.

Die im Zuge der Leistungserbringung zu leistende Information des Patienten sowie des weiterbehandelnden Arztes oder der weiterbehandelnden Ärztin über die Notwendigkeit der Postimplantationskontrolle ist eine Mindestanforderung im Sinne dieser Richtlinie. Die Untersuchung dient der Bestimmung der tatsächlich applizierten Strahlendosis sowie der Lage der platzierten Seeds und ist von unmittelbarer Patientenrelevanz, da im Fall unzureichender Ergebnisse der Qualitätskontrolle ggf. weitere Maßnahmen zur Sicherstellung des Behandlungserfolges erforderlich sind.

Nur wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind erscheint angesichts der gegebenen Evidenzsituation und im Sinne der Patientensicherheit die Durchführung der Brachytherapie gerechtfertigt, so dass die Wichtung als Mindestanforderung gerechtfertigt ist.

Zu Absatz 2:

Gemäß § 137 Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 SGB V in Verbindung mit § 5 Absatz 2 Nummer 1 QFD-RL führt die Nichterfüllung von Mindestanforderungen nach § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu einem Wegfall des Vergütungsanspruchs für die in der themenspezifischen QS-Richtlinie geregelte Leistung (hier: LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil).

Zu Absatz 3:

Im Sinne des Patientenschutzes wird hier klargestellt, dass diese Leistung nicht zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf, wenn die Mindestanforderungen nicht erfüllt werden. Die Einhaltung der in der Richtlinie festgelegten Mindestanforderungen ist notwendig, um die Patientensicherheit zu gewährleisten, so dass folglich bei einer Nichterfüllung dieser Anforderungen die Patientensicherheit nicht mehr sichergestellt ist. Daher darf eine entsprechende Leistungserbringung zu Lasten der Krankenkassen erst wieder erfolgen, wenn die Mindestanforderungen eingehalten werden.

A-3.2.10 Zu § 11 Veröffentlichung und Transparenz

Gemäß Absatz 1 wird das Leistungsgeschehen im Rahmen der Krankenhausbehandlung im strukturierten Qualitätsbericht entsprechend der Regelungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Qualitätsbericht der Krankenhäuser auf Grundlage des § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 3 SGB V dargestellt.

Absatz 2 regelt, dass die Kassenärztlichen Vereinigungen jedes Jahr bis zum 30. April die Daten des Vorjahres an die Kassenärztliche Bundesvereinigung zur Anzahl der Ärztinnen und Ärzte mit Genehmigung zur Durchführung der LDR-Brachytherapie auf Basis dieser Richtlinie sowie zur Anzahl der erteilten und erloschenen Genehmigungen übermitteln.

Die Kassenärztliche Bundesvereinigung übermittelt die Daten bis zum 30. Juni an die Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), der die Daten in regionalisierter Darstellung im Internet veröffentlichen kann.

A-3.2.11 Zu § 12 Übergangsregelung

§ 12 legt bezogen auf den Nachweis gemäß § 7 Absatz 1 eine Übergangsfrist von einem Monat nach Inkrafttreten fest. Diese Übergangsfrist gilt für diejenigen Leistungserbringer, die bisher die Leistung im Rahmen der Aussetzung erbracht haben. Spätestens zu diesem Zeitpunkt müssen alle Leistungserbringer den betreffenden Nachweis erbracht haben, bevor sie die Leistung – erstmals oder weiterhin – zu Lasten der Krankenkassen erbringen dürfen.

A-3.3 Antrags- und Mitberatungsrecht der Länder

Das Antrags- und Mitberatungsrecht der Länder gemäß § 92 Absatz 7f Satz 1 SGB V wurde im Verfahren gewahrt.

A-3.4 Beteiligungsrechte

Die Beteiligungsrechte der Bundesärztekammer, des Deutschen Pflegerats und des Verbandes der privaten Krankenversicherung gemäß § 136 Absatz 3 SGB V wurden im Verfahren gewahrt.

A-3.5 Würdigung der Stellungnahmen

Der Unterausschuss Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in Delegation für das Plenum nach § 3 Absatz 1 Satz 2 Geschäftsordnung und 1. Kapitel § 10 Absatz 1 Satz 1 VerFO in seiner Sitzung am 23. April 2020 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren gemäß § 91 Absatz 5 und Absatz 5a SGB V, § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V, § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V sowie § 92 Absatz 7d Satz 2

SGB V zum jeweiligen Beschlussentwurf über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) und der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MW-RL) sowie einer Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung bezüglich der Methode interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom einzuleiten. Hiermit wurde den Stellungnahmeberechtigten Gelegenheit zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme gegeben.

Das Stellungnahmeverfahren wurde mit einer Frist von 4 Wochen bis zum 22. Mai 2020 eingeleitet. Darüber hinaus wurde am 25. Juni 2020 vom UA MB eine Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat die Stellungnahmen ausgewertet und in die Entscheidungen einbezogen.

Aufgrund der schriftlich und mündlich vorgetragenen Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten Beschlussinhalten wird der Beschlussentwurf zur Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung wie folgt geändert:

- Der Titel der Richtlinie wird wie folgt gefasst:
„Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V für die Behandlung mit interstitieller LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil“
- In § 4 wird die Angabe „Gleason-Score = 6“ durch die Angabe „Gleason 6“ ersetzt und nach der Angabe „6“ die Angabe „WHO-Grad 1“ ergänzt.
- In Anlage I (Patienteninformation) wird im Abschnitt „Vor- und Nachteile der Brachytherapie im Vergleich zu anderen Möglichkeiten“ in der Zeile „Was wird gemacht?“, in der Spalte „Brachytherapie“ die Angabe „2 bis 3 Stunden“ durch „1 bis 2 Stunden“ ersetzt und in der Spalte „Äußere Strahlentherapie“ wird die Angabe „30 bis 45 Minuten“ durch „15 Minuten“ ersetzt.

Das Stellungnahmeverfahren ist in der Zusammenfassenden Dokumentation zum gegenständlichen Beratungsverfahren dokumentiert. Die Dokumentation des Verfahrens ist auf der Internetseite des G-BA abrufbar.

A-3.6 Bürokratiekostenermittlung

Gemäß § 91 Abs. 10 SGB V ermittelt der Gemeinsame Bundesausschuss die infolge seiner Beschlüsse zu erwartenden Bürokratiekosten und stellt diese in den Beschlussunterlagen nachvollziehbar dar. Hierzu identifiziert der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß Anlage II 1. Kapitel VerfO die in den Beschlussentwürfen enthaltenen neuen, geänderten oder abgeschafften Informationspflichten für Leistungserbringer.

Der vorliegende Beschluss regelt Maßnahmen zur Qualitätssicherung zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil und in diesem Zusammenhang lassen sich sowohl neue und geänderte als auch abgeschaffte Informationspflichten für die Leistungserbringer identifizieren.

I. Neue bzw. geänderte Informationspflichten und daraus resultierende Bürokratiekosten

1. Der vorliegende Beschluss sieht gemäß § 5 vor, dass die Ärztin oder der Arzt dem Patienten die benötigten Informationen für eine partizipative Entscheidungsfindung in einer ihm verständlichen Form vermittelt. Im Zuge des ärztlichen Aufklärungsgesprächs ist dem Patienten außerdem eine Patienteninformation nach Anlage I auszuhändigen. Eine Patienteninformation als solche zählt nicht zu den Informationspflichten im Sinne des

Standardkosten-Modells. Allerdings entsteht den Leistungserbringern Aufwand durch die Beschaffung und Bevorratung der schriftlichen Aufklärungsmaterialien. Dieser Aufwand entspricht jedoch in erster Linie einem aus inhaltlichen Vorgaben resultierenden Erfüllungsaufwand, welcher an dieser Stelle vom G-BA nicht zu quantifizieren ist.

2. Vor dem Hintergrund, dass die interstitiellen LDR-Brachytherapie schon seit einigen Jahren im stationären Sektor Anwendung findet und somit bereits ein geregeltes Verfahren zum Nachweis der Erfüllung der Qualitätsanforderungen verwendet wird, zu welchem auch eine Abschätzung zu den Bürokratiekosten vorliegt, kann davon ausgegangen werden, dass sich aufgrund des veränderten Nachweisverfahrens gemäß § 7 Absatz 2 die Bürokratiekosten in diesem Bereich verringern. Im Bereich der vertragsärztlichen Versorgung wird mit Beschluss zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung und der zugehörigen QS-RL LDR-Brachytherapie die qualitätsgesicherten LDR-Brachytherapie neu in die Regelversorgung aufgenommen. Mit § 7 Absatz 3 entstehen den Vertragsärztinnen und -ärzten mit dem Nachweis ihrer Fachkunde im Strahlenschutz mittels Genehmigungsverfahren neue bürokratische Aufwände.

Die Aufwandseinschätzung für das bisherige Nachweisverfahren spiegelt die verbindlichen Anforderungen an Qualität und Dokumentation wieder, die der G-BA im Rahmen seines Beschlusses über die aussetzungsbegleitenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung festgelegt hatte. In den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 19.12.2013 über „Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei interstitieller Low-Dose-Rate-Brachytherapie zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms“ wurden die Bürokratiekosten im Rahmen des Nachweisverfahrens im ersten Geltungsjahr auf 44.563 Euro und in den Folgejahren 19.128 Euro beziffert.

Mit dem vorliegenden Beschluss wird mit Etablierung der qualitätsgesicherten LDR-Brachytherapie in der Regelversorgung das bisherige Nachweisverfahren angepasst und in Umfang und Detailtiefe vermindert.

Gemäß § 7 Absatz 2 haben Krankenhäuser die Erfüllung der Mindestanforderungen gemäß § 6 Absatz 1 vor erstmaliger Leistungserbringung mittels Vordruck nach Anlage II gegenüber den Landesverbänden der Krankenkassen und den Ersatzkassen nachzuweisen. Dieser Nachweis gilt mit Übermittlungsnachweis bzw. Versandbestätigung als erbracht und hat vor erstmaliger Erbringung einer LDR-Brachytherapie im Rahmen der Krankenhausbehandlung zu erfolgen. Zudem haben Krankenhäuser neben dem erstmaligen Nachweis vor Leistungserbringung die Erfüllung der Mindestanforderungen nach QS-RL Brachytherapie jährlich zwischen dem 15. November und dem 31. Dezember nachzuweisen.

Hinsichtlich der Anzahl betroffener Leistungserbringer wird davon ausgegangen, dass die Dokumentationsverpflichtung zur Erfüllung der Mindestanforderungen etwa 100 Krankenhäuser betrifft.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die für die Erfüllung des Nachweisverfahrens erforderlichen Standardaktivitäten. Die darin aufgeführten Minutenwerte orientieren sich weitgehend an den Zeitwerten, die in der Standardkosten-Modell-Zeitwerttabelle vorgegeben werden:

Tabelle 1: Abbildung der für die Erfüllung des Nachweisverfahrens erforderlichen Standardaktivitäten

Standardaktivität	Min	Qualifikationsniveau	Bürokratiekosten je Einrichtung	Frequenz
Einarbeitung in die Informationspflicht	120	hoch (53,3 €/h)	106,6	einmalig/im ersten Jahr
Datenbeschaffung	20	hoch (53,3 €/h)	17,77	einmalig/im ersten Jahr

Standardaktivität	Min	Qualifikationsniveau	Bürokratiekosten je Einrichtung	Frequenz
	5	hoch (53,3 €/h)	4,44	jährlich/ Folgejahre
Formulare ausfüllen (Ausfüllen der Checkliste)	2	hoch (53,3 €/h)	1,78	jährlich
Überprüfung der Daten und Eingaben	1	hoch (53,3 €/h)	0,89	jährlich
Fehlerkorrektur (in 10% der Fälle)	1	hoch (53,3 €/h)	0,89	jährlich
Datenübermittlung (Übermittlung der Checkliste)	5	mittel (27,8 €/h)	2,32	jährlich
Archivieren	2	mittel (27,8 €/h)	0,93	jährlich
Gesamt	151		131,18	einmalig/im ersten Jahr
	16		11,25	jährlich

Mit erstmaliger Nachweiserbringung entstehen je stationäre Einrichtung Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 131,18 Euro und in den Folgejahren in Höhe von geschätzt 11,25 Euro.

Unter Berücksichtigung der Fallzahl von 100 Krankenhäuser gehen somit im ersten Jahr Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 131.118 Euro (131,18 Euro x 100) hervor. Ausgehend von den bisherigen Bürokratiekosten verringern sich diese somit um 31.445 Euro (44.563 Euro – 13.118 Euro). In den Folgejahren entstehen Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 1.125 Euro (11,25 x 100). Ausgehend von den bislang bezifferten Kosten für das Nachweisverfahren in den Folgejahren reduzieren sich die Bürokratiekosten um 18.003 Euro (19.128 Euro – 1.125 Euro).

Vertragsärztinnen und -ärzte haben gemäß § 7 Absatz 3 ihre Fachkunde im Strahlenschutz gemäß Richtlinie „Strahlenschutz in der Medizin“ (RiLi StrlSchMed) nachzuweisen und von ihrer zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung (KV) genehmigen zu lassen. Dafür müssen Vertragsärztinnen und -ärzte der KV gegenüber einen Genehmigungsantrag stellen, dem Zeugnisse, Bescheinigungen und Nachweise beizulegen sind. Es ist davon auszugehen, dass die erforderlichen Nachweise der KV ohnehin vorliegen und sich der Aufwand für das Genehmigungsprozedere wie folgt einordnet:

Tabelle 2: Abbildung der für das vertragsärztliche Genehmigungsverfahren erforderlichen Standardaktivitäten

Standardaktivität	Min	Qualifikationsniveau	Bürokratiekosten je Einrichtung
Einarbeitung in die Informationspflicht	5	hoch (53,3 €/h)	4,44
Datenbeschaffung	20	hoch (53,3 €/h)	17,77
Formulare ausfüllen (Ausfüllen des Genehmigungsantrags)	3	hoch (53,3 €/h)	2,67
Überprüfung der Daten und Eingaben	1	hoch (53,3 €/h)	0,89
Datenübermittlung	0,5	mittel (27,8 €/h)	0,23
Kopieren, Archivieren, Verteilen	1	einfach (21,0 €/h)	0,35
Gesamt	30,5		26,35

Unter Berücksichtigung einer Fallzahl von 50 Vertragsärztinnen und -ärzte und Bürokratiekosten je Genehmigungsverfahren von rund 26,35 Euro entstehen den ambulanten Leistungserbringern einmalige Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 1.318 Euro (26,35 Euro x 50). Geht man zudem davon aus, dass jährlich 5 Prozent neue Genehmigungen erteilt werden, ergeben sich jährliche Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 65,90 Euro (1.318 Euro x 5 / 100).

3. Darüber hinaus werden mit der QS-RL Brachytherapie Regelungen zur Überprüfung der Einhaltung der Qualitätsanforderungen gemäß § 9 getroffen werden, die bürokratische Aufwände auslösen. Die Kontrollen zur Einhaltung der Mindestanforderungen in den Krankenhäusern erfolgen auf Grundlage der Richtlinie zu Kontrollen des Medizinischen Dienstes (MD-QK-RL).

Die Kontrolle in den Krankenhäusern erfolgt nach Anmeldung vor Ort in dem im Rahmen der Stichprobenziehung gezogenen Krankenhausstandort nach den Vorgaben des § 9 Teil A MD-QK-RL. Dabei werden gemäß § 15 Teil B MD-QK-RL aus der Grundgesamtheit von 100 Krankenhäusern jeweils neun Prozent gezogen. Im Rahmen der LDR-Brachytherapie sind dementsprechend neun Krankenhausstandorte in die Stichprobenprüfung einzubeziehen.

Unter Anwendung der im Standardkosten-Modell enthaltenen Standardaktivitäten und Minutenwerte lässt sich für die aus der jährlichen richtlinienbezogenen Stichprobenprüfung resultierenden Überprüfungen idealtypisch der folgende Aufwand je Fall schätzen:

Tabelle 3: Abbildung der im Rahmen der Stichprobenprüfung nach MD-QK-RL erforderlichen Standardaktivitäten für Krankenhäuser

Standardaktivität	Minutenwert
Einarbeitung in die Informationspflicht (§ 9 Abs. 1)	60
Beschaffung von Daten (§ 9 Abs. 3)	150
Formulare ausfüllen, Beschriftung, Kennzeichnung (hier: Terminvereinbarung gemäß § 9 Abs. 2)	30
Interne Sitzungen (Krankenhausinterne Vorbereitung des Kontrolltermins)	180
Externe Sitzungen (§ 9 Abs. 4 u. Abs. 6/7)	180
Kopieren, Archivieren, Verteilen (Vervielfältigung der kontrollrelevanten Unterlagen)	15
Weitere Informationsbeschaffung im Falle von Schwierigkeiten mit den zuständigen Stellen	60
Gesamt	675

Aus dieser ex ante-Schätzung ergibt sich für eine angemeldete Kontrolle vor Ort ein zeitlicher Aufwand von 675 Minuten bzw. 11,25 Stunden je Einrichtung, was Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 600 Euro (53,30 Euro x 11,25) je Einrichtung entspricht. Im Rahmen der stationären Behandlung von Patienten mit interstitieller LDR-Brachytherapie fallen bundesweit bis zu neun Prüffälle an und daraus entstehen insgesamt Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 5.400 Euro (600 Euro x 9).

II. Abgeschaffte Informationspflichten und daraus entstehende Bürokratiekostenentlastung

1. Die bisher durchzuführende Verlaufskontrolle, die ambulanten Nachfolgeuntersuchungen ab der zweiten Nachuntersuchung und die dazugehörige jeweilige Dokumentation (gemäß § 4 Absatz 2 und 3 a.F.) gehen in die qualitätsgesicherte Postimplantationskontrolle über. Da es sich hierbei um einen Aufwand handelt, die auch ohne das Bestehen dieser Informationspflicht anfallen würde, entstehen an der Stelle keine Bürokratiekosten.

Zum Beschluss vom 19.12.2013 über „Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei interstitieller Low-Dose-Rate-Brachytherapie zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms“ wurden die Bürokratiekosten in Folge der Nachuntersuchungen auf 527.858 Euro (in Kliniken

durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen: 103.988 Euro, Verlaufskontrolle durch niedergelassene Fachärzte: 423.870 Euro) geschätzt. Dabei wurde von einer Fallzahl von jährlich 1.600 durchgeführten Brachytherapien, einem Geltungszeitraum von 18 Jahren für die QS-Maßnahmen sowie von Dokumentationsanforderungen auf dem Niveau einer klinischen Studie ausgegangen. Der G-BA verzichtet mit der Etablierung der qualitätsgesicherten LDR-Brachytherapie in der Regelversorgung vollständig auf derartige Festlegungen und damit reduzieren sich die diesbezüglich quantifizierten Bürokratiekosten für die Dokumentation der klinischen Nachsorge und ambulanten Verlaufskontrolle.

1. Die Auswertung der Daten der Verlaufskontrollen (gemäß § 4 Absatz 2 und 3 a.F.) entfällt künftig. Die damit bisher einhergehenden Bürokratiekosten in Höhe von 40.160 Euro fallen demzufolge nicht mehr an. Weiterhin entfällt für einen Teil der Kliniken auch die Verpflichtung, die Ergebnisse der Datenbankauswertung sechs Jahre nach Beginn der LDR-Brachytherapie in anonymisierter und aggregierter Form publizieren. Da der G-BA in keinem Fall über eine entsprechende Veröffentlichung unterrichtet wurde, fallen die ursprünglich veranschlagter Bürokratiekosten in Höhe von 160.640 Euro nicht mehr an.

2. Mit Überarbeitung der bisherig verwendeten Anlage II besteht künftig keine Notwendigkeit die Parameter in Abschnitt B gesondert zu dokumentieren. Die damit bisher einhergehenden Bürokratiekosten in Höhe von 30.293 Euro fallen demzufolge nicht mehr an.

III. Zusammenfassung

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich aufgrund der Änderungen der QS-RL Brachytherapie die jährlichen Bürokratiekosten um - 610.848 Euro reduzieren. Davon entfallen - 423.804 Euro auf Vertragsärztinnen und -ärzte und - 187.044 Euro auf Krankenhäuser. Zudem entstehen für den vertragsärztlichen Bereich einmalige Bürokratiekosten in Höhe von 1.318 Euro, im stationären Bereich reduzieren sie sich jedoch um - 192.085 Euro, so dass die einmaligen Gesamtkosten um - 190.767 Euro sinken.

Tabelle 5: Zusammenfassung der jährlichen und einmaligen Bürokratiekosten

	Vertragsärztinnen und -ärzte	Krankenhäuser	
Neue bzw. geänderte Informationspflichten			
Nachweisverfahren mittels Anlage II / Vertragsärztliches Genehmigungsverfahren	1.318 Euro 65,90 Euro	- 31.445 Euro - 18.003 Euro	einmalig jährlich
Überprüfung der Einhaltung der Qualitätsanforderungen gemäß MDK- QK-RL	/	5.400 Euro	jährlich
Abgeschaffte Informationspflichten			
Verlaufsdokumentation, ambulante Nachuntersuchung	- 423.870 Euro	- 103.988 Euro	jährlich
Pflege und Wartung Datenbank	/	- 40.160 Euro	jährlich
Auswertung und Publikation der Verlaufskontrolldaten	/	- 160.640 Euro	einmalig
Dokumentationsanforderungen gemäß Anlage II, Abschnitt B	/	- 30.293 Euro	jährlich

A-3.7 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
15.08.2019	G-BA	Beschluss zur Einleitung des Beratungsverfahrens
23.04.2020	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
25.06.2020	UA MB	Mündliche Anhörung und Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen
13.08.2020	UA MB	Abschließende Würdigung der Stellungnahmen und abschließende Beratungen über eine Richtlinie Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V
17.09.2020	G-BA	Abschließende Beratung und Beschlussfassung
TT.MM.JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Absatz 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

A-3.8 Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die Behandlung mit interstitieller LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V.

Mit Inkrafttreten dieses Beschlusses treten im Übrigen auch die bisherigen aussetzungsbegleitenden „Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei interstitieller LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom“ außer Kraft.

B Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA

B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 23. April 2020 folgende Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Feststellung zur Beteiligung der Bundesärztekammer (gemäß § 91 Abs. 5 SGB V).
- Feststellung zur Beteiligung des Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (gemäß § 91 Absatz 5a SGB V).
- Feststellung der Einschlägigkeit der in Kapitel B 4.1 genannten Fachgesellschaften (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V). Die AWMF machte von der Gelegenheit, weitere ihrer Mitgliedsgesellschaften als einschlägig zu bestimmen, keinen Gebrauch.
- Feststellung der Betroffenheit der Medizinproduktehersteller, die nach der Aufforderung zur Meldung im Bundesanzeiger um Übersendung der jeweiligen Beschlussunterlagen gebeten haben.
- Feststellung zur Beteiligung der Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller (gemäß § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V).
- Feststellung zur Beteiligung der Strahlenschutzkommission (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 2 SGB V).

B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 23. April 2020 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen wurden den Stellungnahme-berechtigten am 23. April 2020 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von 4 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

B-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden in beiden Stellungnahmeverfahren darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist.

B-4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen

B-4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Stellungnahmeberechtigte gemäß § 91 Absatz 5 SGB V		
Bundesärztekammer (BÄK)	22.05.2020	Verzicht auf Anhörung
Stellungnahmeberechtigte gemäß § 91a Absatz 5 SGB V		
Der Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (BfDI)		Verzicht auf Abgabe einer Stellungnahme
Stellungnahmeberechtigte gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V		
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller		
Bundesverband Medizintechnologie e.V.	22.05.2020	
Jeweils betroffene Medizinproduktehersteller		
Varian Medical Systems	20.05.2020	
Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	20.05.2020	
C.R. Bard GmbH	22.05.2020	
Stellungnahmeberechtigte gemäß § 92 Absatz 7d Satz 2 SGB V		
Strahlenschutzkommission (SSK)	22.05.2020	
Jeweils einschlägige in der AWMF organisierte Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V		
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)		
Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V. (DGA)		

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)		
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)		
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP)		
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)		
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)		
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	18.05.2020	
Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMP)		
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)	22.05.2020	gemeinsame Stellungnahme mit DGU
Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)	22.05.2020	gemeinsame Stellungnahme mit DEGRO
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)		
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)		
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM)		

B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Siehe Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation

B-6 Schriftliche Stellungnahmen

B-6.1 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel B-4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen

B-6.1.1 Auswertung von Stellungnahmen zur Änderung der MVV- und KHMe-RL: Interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

B-6.1.2 Allgemeine Positionierung und Hinweise zur Änderung der MVV- und KHMe-RL

Lfd. Nr.	Inst. /Org.	Allgemeine Positionierung und Hinweise MVV-RL und KHMe-RL	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
1.	BÄK	Die Bundesärztekammer begrüßt den Beschluss der Anerkennung der Methode interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom für den vertragsärztlichen und den stationären Bereich.	Kenntnisnahme	
2.	DGP	<p>Stellungnahme [Anmerkung GF: Änderungsvorschlag betrifft alle TG und BE zu QS-RL] Korrekte, zeitgemäße Benennung des low risk Prostatakarzinoms: "Gleason 6" ist in "Gleason 6, WHO-Grad 1" umzuändern</p> <p>Begründung Seit der neuen WHO-Klassifikation von Tumoren des Harntrakts und der männlichen Geschlechtsorgane 2016, wird auf Vorschlag der International Society of Urothology (ISUP) basierend auf den Arbeiten von Epstein J.I. et al, 2015 nicht mehr nur das Gleason-Grading verwendet, sondern ein WHO-Grad 1-5, welcher auf dem Gleason-Score nach aktueller ISUP-Version basiert.</p> <p>Quellen:</p>	Dem Vorschlag des Stellungnehmers wird gefolgt und ergänzend die Angabe des Gleason Grad nach ISUP 2014 / WHO 2016 zur Beschreibung der Indikation aufgenommen.	<p>QS-RL: In § 4 wird die Angabe „Gleason-Score = 6“ durch die Angabe „Gleason 6“ ersetzt und nach der Angabe „6“ die Angabe „, WHO-Grad 1“ ergänzt.</p> <p>TG MVV-RL und KHMe-RL: Ebenfalls Ergänzung um Angabe des</p>

Lfd. Nr.	Inst. /Org.	Allgemeine Positionierung und Hinweise MVV-RL und KHMe-RL	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>Epstein JI, et al. Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2017 Apr;41(4):e1-e7. doi: 10.1097/PAS.0000000000000820.</p> <p>Kristiansen G, et al. Grading of prostate cancer. Pathologe. 2016 Jul;37(4):352-4. doi: 10.1007/s00292-016-0185-5. Review. German.</p> <p>Egevad L, et al. International Society of Urologic Pathology (ISUP) grading of prostate cancer – An ISUP consensus on contemporary grading. APMIS. 2016 Jun;124(6):433-5. doi: 10.1111/apm.12533.</p> <p>Epstein JI, et al. The 2014 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol. 2016 Feb;40(2):244-52. doi: 10.1097/PAS.0000000000000530.</p> <p>Epstein JI, et al. A Contemporary Prostate cancer grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. Eur Urol. 2016 Mar;69(3):428-35. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.046. Epub 2015 Jul 10.</p> <p>Um eine zeitgemäße Diktion zu verwenden, sollte der WHO-Grad alternativ zum Gleason-Score in den Dokumenten angegeben werden (in der aktuellen Version 05/2019 der S3-Leitlinie Prostatakarzinom ist dies verklausuliert [„Bei der Angabe des Tumorgrades soll die Angabe des Gleason Scores</p>		<p>WHO-Grades in Kapitel 2.1.1</p>

Lfd. Nr.	Inst. /Org.	Allgemeine Positionierung und Hinweise MVV-RL und KHMe-RL	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		nach ISUP 2014 / WHO 2016 erfolgen“) enthalten, soll in der nächsten Revision jedoch auch explizit so genannt werden).		
3.	SSK	<p>Stellungnahme</p> <p>Grundsätzlich begrüßt die SSK die seit Jahren anstehende Änderung der Richtlinien zur interstitiellen Brachytherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms.</p> <p>Für den Beschlussentwurf über eine Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom werden aus Sicht der SSK für die Qualitätssicherung im Sinne des Strahlenschutzes notwendige Ergänzungen und Korrekturen vorgeschlagen.</p> <p>Durch die Änderung der [MVV- und KHMe- Richtlinie] werden aus Sicht der SSK keine strahlenschutzrelevanten Aspekte berührt. Es bestehen keine Einwände gegen die Änderungen.</p>	Kenntnisnahme.	
4.	BVMed	<p>Stellungnahme</p> <p>Der BVMed vertritt rund 220 Industrie- und Handelsunternehmen der Medizintechnikbranche. Dazu zählen eine Vielzahl von Herstellern von Medizinprodukten, die in der stationären und ambulanten Versorgung der GKV-Versicherten eingesetzt werden. Bei den entsprechenden Verfahren geht es in aller Regel um wichtige Behandlungsmethoden, die bei Patienten für ein Mehr an Therapieoptionen und ein besseres Versorgungsniveau sorgen.</p> <p>Zu diesen wichtigen Behandlungsmethoden gehört auch die sog. interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom, die insbesondere in frühen Prostatakrebsstadien sehr effektiv ist und im Vergleich zu anderen Behandlungsalternativen relativ geringe Nebenwirkungen aufweist. Wir begrüßen es daher, dass der</p>	Kenntnisnahme	

Lfd. Nr.	Inst. /Org.	Allgemeine Positionierung und Hinweise MVV-RL und KHMe-RL	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>Gemeinsame Bundesausschuss diese wichtige Therapie dauerhaft in die vertrags-ärztliche Versorgung sowie Krankenhausversorgung aufnehmen und eine qualitativ hochwertige Anwendung dieser Methode sicherstellen möchte.</p> <p>Ungeachtet dessen möchten wir in zweierlei Hinsicht eine Anpassung des vorliegenden Beschlussentwurfs der Qualitätssicherungsrichtlinie anregen, um Unsicherheiten bei GKK-Versicherten, Leistungserbringern sowie Krankenkassen über die Reichweite des Beschlussentwurfs zu vermeiden und gleichzeitig eine auf dem neuesten Stand der medizinischen Erkenntnisse beruhende Versorgung der betreffenden Patienten mit der LDR-Brachytherapie zu gewährleisten: [...]</p>		
5.	DEGRO, DGU	<p>§ 2 Der Beschlussentwurf über eine Änderung der Richtlinien Methoden Krankenhausbehandlung bezieht sich auf die interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom (s. Anschreiben vom 23.4.2020)</p> <p>Stellungnahme</p> <p>1. Änderungsvorschlag: Präzisierung des Titels: LDR – Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil.</p> <p>Begründung: Dieser Titel ist insofern irreführend, als im weiteren Entwurf nur noch die LDR-Brachytherapie und das Niedrig-Risiko Prostatakarzinom berücksichtigt werden.</p>	Dem Vorschlag des Stellungnehmers wird gefolgt. Der Name der QS-Richtlinie sowie der jeweilige Titel der Beschlussunterlagen zur Änderung der KHMe-RL, MVV-RL und die Fassung einer QS-RL wird zur Klarstellung bezüglich des Risikoprofils ergänzt.	QS-RL: Der Titel der Richtlinie wird wie folgt gefasst: <i>„Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen der Qualitätssicherung zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil.“</i>

Lfd. Nr.	Inst. /Org.	Allgemeine Positionierung und Hinweise MVV-RL und KHMe-RL	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
				[Der Titel der jeweiligen Beschlussunterlagen wird ebenfalls bezüglich des Risikoprofils ergänzt.]

B-6.1.3 Auswertung von Stellungnahmen zur QS-Richtlinie: Interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

B-6.1.3.1 Allgemeine Positionierung und Hinweise zur QS-Richtlinie

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Allgemeinen Positionierung und Hinweise zur QS-RL	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
1.	C.R. Bard	<p>Stellungnahme</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat auf Grundlage des durchgeführten Methodenbewertungsverfahrens die interstitielle LDR Brachytherapie als gleichwertige medizinische Alternativtherapie bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil identifiziert. Der Nutzen der LDR-Brachytherapie sowie die medizinische Notwendigkeit zeigen sich in der Untersuchung deutlich. Es wird zutreffend herausgearbeitet, dass die Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein rezidivfreies Überleben der Patienten auf mindestens vergleichbarem Niveau mit anderen Therapieformen ermöglicht. Gleichzeitig zeigt die LDR-Brachytherapie mit Blick auf die vorliegenden Studienergebnisse auch Vorteile bei den Nebenwirkungen gegenüber</p>	Kenntnisnahme.	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Allgemeinen Positionierung und Hinweise zur QS-RL	Auswertung durch UA MB	Beschlusentwurf
		<p>Alternativtherapien wie der radikalen Prostatovesikulektomie und der perkutanen Strahlentherapie. Die positive Bewertung der Sicherheit, Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit der Brachytherapie und die im Methodenbewertungsverfahren empfohlene Abrechenbarkeit zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung sowohl in der vertragsärztlichen Versorgung als auch in der gleichsam positiv bewerteten stationären Krankenhausversorgung ist angesichts der verfügbaren Evidenzlage konsequent und in der klinischen Praxis zu befürworten.</p>		
2.	<p>Eckert & Ziegler BEBIG GmbH</p>	<p>Stellungnahme</p> <p>Die Eckert & Ziegler BEBIG GmbH ist ein globaler Anbieter von Radiotherapie-Produkten und ein führender Anbieter von Medizinprodukten für die Krebsbehandlung durch die Brachytherapie. Es handelt sich hierbei um eine Form der Strahlentherapie, bei der Krebs durch Bestrahlung aus kurzer Distanz behandelt wird.</p> <p>Zur Gewährleistung der Aufrechterhaltung von gebotener Produktqualität als auch der Erfüllung sich ändernder medizinischer Vorgaben stehen wir in einem stetigen Austausch mit Anwender der Brachytherapie. Für die vorliegende Stellungnahme wurde auf eine beratende Unterstützung durch Fachexperten der Urologie und der Strahlentherapie für eine Absicherung der klinischen Aspekte zurückgegriffen.</p> <p>Diese Technologie wird vor allem beim lokal begrenzten Prostatakarzinom seit vielen Jahren erfolgreich angewendet. Dabei werden kleine radioaktive Implantate (sog. „Seeds“) verwendet, die eine winzige Menge des radioaktiven Isotops I-125 (Iod- 125) enthalten. Sie werden in die Prostata implantiert, verbleiben dort permanent und zerstören die Krebszellen. Diese sog. interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ist</p>	<p>Kenntnisnahme.</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Allgemeinen Positionierung und Hinweise zur QS-RL	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>sehr effektiv und weist im Vergleich zu Behandlungsalternativen relativ geringe Nebenwirkungen auf.</p> <p>Wir begrüßen vor diesem Hintergrund, dass der Gemeinsame Bundesausschuss beabsichtigt, die interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil dauerhaft in die vertragsärztliche Versorgung sowie Krankenhausversorgung einzubeziehen. Damit wird der Nutzen der Methode sowie deren medizinische Notwendigkeit nochmals bestätigt. Zutreffend stützt sich der Bundesausschuss darauf, dass sich mit der Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein PSA-basiertes rezidiv freies Überleben erreichen lässt, das mit anderen kurativen Therapien mindestens vergleichbar ist, gleichzeitig jedoch im Nebenwirkungsprofil im Hinblick auf Erhalt der Kontinenz, Sexualefunktion sowie Darmfunktion von Vorteil ist. ^{1,2,3,5}</p>		

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Allgemeinen Positionierung und Hinweise zur QS-RL	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>428 I. J. Radiation Oncology ● Biology ● Physics Volume 72, Number 2, 2008</p> <p>Fig. 4. Means of Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) subscale scores by treatment group: radical prostatectomy (solid black line), brachytherapy (dotted black line), and three-dimensional (3D) external beam radiotherapy (solid grey line). One-way analysis of variance to compare scores among the three treatment groups; Tukey studentized range (honestly significant difference) <i>post hoc</i> comparisons with $p < 0.05$ for: *radical prostatectomy vs. 3D conformal radiotherapy; †radical prostatectomy vs. brachytherapy; and ‡brachytherapy vs. 3D conformal radiotherapy.</p>		

Abb. 1¹

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Allgemeinen Positionierung und Hinweise zur QS-RL	Auswertung durch UA MB	Beschlusentwurf
		<p>380 Frank et al. International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics</p> <p>Sexual</p> <p>Vitality</p> <p>Urinary – irritation</p> <p>Urinary – bother</p> <p>Urinary – incontinence</p> <p>Bowel</p> <p>Fig. 3. Mean Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) scores for the various quality of life domains. Dashed blue lines represent the minimally important difference from baseline score (estimated to be half of 1 standard deviation of the baseline score).</p> <p>Abb. 2⁵</p> <p>Mittlerweile gilt die LDR-Brachytherapie, abhängig von der Indikationsstellung als Monotherapie oder in Kombination mit der</p>		

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Allgemeinen Positionierung und Hinweise zur QS-RL	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>externen Bestrahlung, in Expertenkreisen in allen Risikostadien als eine hochkurative Therapie, die oftmals sogar zu besseren Tumorkontrollraten führt als die Standardtherapien „Radikaloperation“ oder „Externe Bestrahlung“.^{4,5} Der wissenschaftliche Stand der Untersuchungen zur LDR-Brachytherapie wird am zutreffendsten abgebildet in den Therapiealgorithmen des NCCN (National Comprehensive Cancer Network). DieOf genannten Schemata der NCCN können im angehängten (Anhang I) Auszug aus der genannten Leitlinie nachvollzogen werden.⁶</p> <p>Um eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der betreffenden Patienten mit der LDR-Brachytherapie bestmöglich zu gewährleisten, bedarf der vorliegende Beschlussentwurf einer Qualitätsrichtlinie allerdings in mehrfacher Hinsicht einer Anpassung:</p>		
3.	Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	<p>(1) Erstens muss für die GKV-Versicherten, Kostenträger und Leistungserbringer hinreichend klar sein, welche Rechtsfolgen mit der geplanten Qualitätsrichtlinie bei Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit einer interstitiellen LDR-Brachytherapie verbunden sind. Dies folgt nicht zuletzt aus dem Gebot der Normenklarheit, das gerade bei den Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses zu beachten ist (vgl. BSG, Urteil vom 19. Februar 2014, Az.: B 6 KA 38/12 R, Rn. 23, zitiert nach juris). Aus diesem Grund bedarf es in der Qualitätsrichtlinie einer deutlichen Klarstellung, dass die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms bei Patienten mit anderen Risikoprofilen nicht ausgeschlossen ist, sondern als Potentialleistung nach §§ 39 Abs. 1 Satz 1, 137c Abs. 3 SGB V weiterhin möglich ist (dazu unten Ziffer I.).</p>	<p>Gegenstand der vorgenommenen Methodenbewertung und damit verbundenen Beschlussfassungen nach §§ 135 und 137c SGB V ist die LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil. Damit hat der G-BA keine Bewertung der Evidenzlage und keinerlei Aussagen zum Nutzen der LDR-Brachytherapie im Zuge einer Anwendung abseits eines lokalbegrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil vorgenommen.(siehe hierzu auch Kommentierung zu</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Allgemeinen Positionierung und Hinweise zur QS-RL	Auswertung durch UA MB	Beschlusentwurf
			Kapitel B-6.1.3.3. „§ 4 Indikationsstellung“, lfd. Nr. 3)	
4.	Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	<p>(2) Darüber hinaus hat der Gemeinsame Bundesausschuss im Rahmen seiner Methodenbewertung nach den §§ 2 Abs. 1 SGB V, 137c Abs. 1, 135 Abs. 1 Nr. 1 SGB V stets den neuesten Stand der medizinischen Erkenntnisse und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen. Sofern sich daher während des Bewertungsverfahrens die medizinischen Kriterien bei der Beschreibung und Einteilung von Patientenpopulationen weiterentwickeln, sind diese aktuellen Kriterien der Bewertung zugrunde zu legen. Um dieser Entwicklung Rechnung zu tragen, ist es aus unserer Sicht erforderlich, bei der Beschreibung der Patientenpopulation, die zum Zeitpunkt der Antragsstellung im Jahre 2002 als Patienten mit niedrigem Risikoprofil angesehen wurden, auch Tumoren mit Gleason-Score 7a einzubeziehen bzw. das Risikoprofil dementsprechend zu erweitern (dazu unten Ziffer II.).</p>	<p>Zu 2):</p> <p>In der Diagnostik des Prostatakarzinoms und der damit verbundenen Therapieentscheidung spielt der Gleason-Score eine zentrale Rolle. Diese Graduierung wurde in den vergangenen zwei Dekaden überarbeitet, vor allem durch die Revision der Gleason-Graduierung bei der ISUP-Konferenz 2005 sowie der Einführung eines neuen Gleason-Graduierungssystems bei der ISUP-Konferenz 2014. In der Bewertung des G-BA wurden folgende Leitlinien berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deutsche S3-Leitlinie: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms: Langversion 5.1 • Europäische EAU-Leitlinie: EAU-ESTRO-ESUR-SIOG 	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Allgemeinen Positionierung und Hinweise zur QS-RL	Auswertung durch UA MB	Beschlusentwurf
			<p>Guidelines on Prostate Cancer.</p> <ul style="list-style-type: none"> • NCCN-Leitlinie: Prostate Cancer • NICE-Leitlinie: Prostate cancer: diagnosis and treatment <p>Die in der Stellungnahme zusätzlich zitierte Leitlinie der American Brachytherapy Society wird in dieser Würdigung außerdem einbezogen. Bei den Leitlinien-Empfehlungen zur LDR-Brachytherapie wird überwiegend auf die Risiko-Klassifikation Bezug genommen.</p> <p>Der Gleason-Score von 7a (ISUP-Graduierungsgruppe 2014, Kategorie 2) wird in den folgenden zwei Leitlinien berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Europäische EAU-Leitlinie: Ein Gleason-Score 7a (ISUP-Klassifikation 2) wird zur Klassifikation des intermediären Risikos genutzt • NCCN-Leitlinie: Ein Gleason-Score 7a (ISUP-Klassifikation 2) wird zur Klassifikation des prognostisch günstigen intermediären („favorable 	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Allgemeinen Positionierung und Hinweise zur QS-RL	Auswertung durch UA MB	Beschlusentwurf
			<p>intermediate“) Risikos mit der Einschränkung („and <50% biopsy cores positive“) genutzt.</p> <p>In den übrigen drei Leitlinien basiert die Risikoeinteilung auf dem Gleason-Score 7 (ohne eine Unterteilung des Gleason 7 in 3 + 4 bzw. 4 + 3). Dabei wird bei allen drei Leitlinien der Gleason-Score von 7 zur Klassifikation des intermediären Risikos genutzt. Ein Gleason-Score von 7a oder 7 wird also in keiner der fünf Leitlinien als Kriterium zur Klassifikation des Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil genutzt.</p> <p>Die Empfehlung der LDR-Brachytherapie in den Leitlinien bezieht sich überwiegend auf Patienten mit niedrigem Risikoprofil, wobei diese Kategorie stets durch einen Gleason-Score von 6 festgelegt ist.</p> <p>Eine Begründung zur Erweiterung um den Gleason Score 7a kann aus Sicht des G-BA durch die vorgelegte Evidenz nicht abgeleitet werden.</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Allgemeinen Positionierung und Hinweise zur QS-RL	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
5.	Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	<p>(3) Schließlich halten wir weitere Anpassungen bei dem Beschlussentwurf der Qualitätsrichtlinie für erforderlich, die (i) Funktion, Anwendungsbereich und Inhalt der Patienteninformation, (ii) die Anforderungen an die behandelnden Fachärzte sowie (iii) eine interdisziplinäre Konferenz zur Erstellung des optimalen Behandlungskonzeptes betreffen (dazu unten Ziffer III.). Dazu im Einzelnen: [...]</p>	<p>Zu 3) Patienteninformation: siehe Kapitel B-6.1.3.5, lfd. Nr. 1</p> <p>Zu 3) Anforderung an die behandelnden Fachärzte siehe Kapitel B-6.1.3.4 „weitere Regelungen der QS-RL“, lfd. Nr. 2.</p> <p>Zu 3) interdisziplinäre Konferenz siehe Kapitel B-6.1.3.3 „Indikationsstellung“, lfd. Nr. 8</p>	
6.	SSK	<p>Stellungnahme Grundsätzlich begrüßt die SSK die seit Jahren anstehende Änderung der Richtlinien zur interstitiellen Brachytherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Für den Beschlussentwurf über eine Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom werden aus Sicht der SSK für die Qualitätssicherung im Sinne des Strahlenschutzes notwendige Ergänzungen und Korrekturen vorgeschlagen (s.u.).</p>	Kenntnisnahme.	
7.	BVMed	<p>Stellungnahme [...] Zu diesen wichtigen Behandlungsmethoden gehört auch die sog. interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom, die insbesondere in frühen Prostatakrebsstadien sehr effektiv ist und im Vergleich zu anderen Behandlungsalternativen relativ geringe Nebenwirkungen aufweist. Wir begrüßen es daher, dass der Gemeinsame Bundesausschuss diese wichtige Therapie dauerhaft in die vertragsärztliche Versorgung sowie Krankenhausversorgung aufnehmen und eine qualitativ hochwertige Anwendung dieser Methode sicherstellen möchte.</p>	Kenntnisnahme.	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Allgemeinen Positionierung und Hinweise zur QS-RL	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>Ungeachtet dessen möchten wir in zweierlei Hinsicht eine Anpassung des vorliegenden Beschlussentwurfs der Qualitätssicherungsrichtlinie anregen, um Unsicherheiten bei GKK-Versicherten, Leistungserbringern sowie Krankenkassen über die Reichweite des Beschlussentwurfs zu vermeiden und gleichzeitig eine auf dem neuesten Stand der medizinischen Erkenntnisse beruhende Versorgung der betreffenden Patienten mit der LDR-Brachytherapie zu gewährleisten:</p> <p>[...]</p>		
8.	BÄK	<p>Den Beschlussentwurf über eine Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom trägt die BÄK ebenfalls mit. Bei den im Regelungstext teilweise dissidenten Passagen unterstützt die BÄK die gemeinsamen Formulierungsvarianten von DKG und KBV.</p>	Kenntnisnahme.	

B-6.1.3.2 § 3 Methode

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen Thema § 3 Methode	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
1.	Varian	<p>Betrifft § 3 QS-RL, Methode Position, GKV-SV Stellungnahme Wird eine Kombinationstherapie grundsätzlich ausgeschlossen?</p>	Kombinationstherapien sind nicht Gegenstand des Beschlussentwurfs und des Bewertungsverfahrens (s. u. lfd. Nr. 2).	
2.	DEGRO, DGU	<p>Betrifft § 3 QS-RL, Methode, Position GKV-SV Stellungnahme 2. Änderungsvorschlag:</p>	Die Prüfintervention des Bewertungsverfahrens bildete die interstitielle LDR-Brachytherapie. Als Vergleichsintervention galten	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen Thema § 3 Methode	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil soll die LDR-Brachytherapie als Monotherapie durchgeführt werden.</p> <p>Begründung Zudem sollte spezifiziert werden, ob es sich um eine Monotherapie oder um eine Kombinationsbehandlung mit einer externen Bestrahlung handelt.</p>	<p>die operative Standardbehandlung (radikale Prostatektomie), die perkutane Strahlentherapie sowie beobachtende Strategien (z. B. Active Surveillance oder Watchful Waiting). Kombinationstherapien sind nicht Gegenstand des Bewertungsverfahrens, daher handelt es sich um eine Monotherapie. Dies ist aus Sicht des G-BA in den Beschlussunterlagen ausreichend deutlich formuliert. Daher wird kein Ergänzungsbedarf gesehen.</p>	

B-6.1.3.3 Indikationsstellung

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
1.	DGP	<p>Betrifft Anlage 3 §4 (2); Position PatV: Zusammensetzung des interdisziplinären Tumorboards</p> <p>Stellungnahme hier sollte der Pathologe als Teil des interdisziplinären Tumorboards genannt sein</p> <p>Begründung Das in Deutschland von der Deutschen Krebsgesellschaft vorgegebene Zertifizierungssystem sieht sowohl bei der</p>	<p>PatV: siehe Auswertung der Anhörung vom 25.06.2020.</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>Zertifizierung als uroonkologisches Zentrum als auch Prostatakarzinomzentrum im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards die Anwesenheit eines Pathologen im interdisziplinären Tumorboard vor (Erhebungsbogen Prostatakarzinomzentren Punkt 1.2.5). Lediglich im als „prätherapeutischen Tumorboard“ definierten Setting kann bei klaren Fällen alleine zwischen Urologe und Strahlentherapeut entschieden werden (Erhebungsbogen Prostatakarzinomzentren Punkt 1.2.4). Da jedoch auch in der low risk-Situation durchaus Diskussionsbedarf z.B. über die Anzahl und das Ausmaß befallener Stanzzyylinder bestehen kann, halten wir die Mitwirkung des Pathologen – und des Radiologen - auch in dieser Situation für absolut sinnvoll. Weiterhin ist in der Praxis eine Trennung zwischen „Tumorboard“ und „prätherapeutischem Tumorboard“ in der Regel nicht gegeben und müssen daher alle Disziplinen anwesend sein. Quelle: https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html Erhebungsbogen Prostatakrebszentren. Aus diesem Grund ist es sinnvoll in den Dokumenten auch die volle Besetzung eines interdisziplinären Tumorboards anzugeben.</p>		
2.	C.R. Bard	<p>Betrifft QS-RL, § 4 Definition des Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil Stellungnahme Das Methodenbewertungsverfahren und die daraus abgeleiteten Anpassungen der „Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung“ und der „Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung“ sehen im Rahmen der Indikationsstellung eine Eingrenzung des Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil auf einen Gleason-Score = 6 vor. Dies erscheint vor dem Hintergrund des aktuellen medizinischen Wissens und der klinischen Praxis im Sinne einer optimalen Patientenversorgung als unzureichend. Nach §§ 2 Abs. 1 SGB V i.V.m. 137c Abs. 1 und 135 Abs. 1 Nr. 1 SGB V ist für ein</p>	<p>Siehe Kapitel B-6.1.3.1 „Allgemeine Positionierung und Hinweise QS-RL“, lfd. Nr. 4.</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>Methodenbewertungsverfahren durch den Gemeinsamen Bundesausschuss der neuste Stand der medizinischen Erkenntnisse in die Bewertung einzubeziehen und eine Weiterentwicklung in der Medizin stets zu berücksichtigen. Insofern ist die Modifizierung der Risikogruppendefinition und die Kategorisierung der Tumorprogression zwischen der initialen Aufnahme des Methodenbewertungsverfahrens im Jahre 2002 und dem gegenwärtigen Stand im Jahre 2020 in das Methodenbewertungsverfahren einzubeziehen. Wir sehen die Berücksichtigung eines Gleason-Score = 7a als geboten an.</p> <p>Begründung Zum Sachverhalt: Das Prostatakarzinom ist nach Diagnose durch den Arzt mittels Referenzsystem in Fortschrittsstadien einzuteilen, um daraus folgend die adäquate Therapie abzuleiten. Im Jahr 2002 war die zu dem Zeitpunkt gültige Kategorisierung nach D'Amico et al maßgeblich und weltweit als Standard im Einsatz. Folgende Kollektive wurden in der Einteilung definiert (vgl. D'Amico et al 1998: Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Niedrig-Risiko-Gruppe</u>: Cut-off bei Patienten mit einem Progressionsrisiko des Prostatakarzinoms von max. 25% in 5 Jahren, definiert durch AJCC Stadium T1c/T2a, PSA < 10 ng/ml und eine Summe für den Gleason Score <= 6. • <u>Hoch-Risiko-Gruppe</u>: Cut-off bei Patienten mit einem Progressionsrisiko des Prostatakarzinoms von mehr als 50% in 5 Jahren, definiert durch AJCC Stadium cT2c, PSA > 20 ng/ml und einem Gleason Score von 8,9 oder 10 • <u>Intermediär-Gruppe</u>: Übrige Patienten mit einem Progressionsrisiko zwischen 25% und 50% in 5 Jahren, 		

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>definiert durch AJCC Stadium T2b, PSA von 10–20 ng/ml und einem Gleason-Score von 7</p> <p>Die genannten Parameter des klinischen Tastbefundes, des PSA und des Gleason-Score bilden seit 1998, und daher auch zum Zeitpunkt der Initiierung des Methodenbewertungsverfahrens, das Gerüst zur Diagnostik und Kategorisierung des Prostatakarzinoms. Die weltweite Vergleichbarkeit erleichtert die klinische Forschung ebenso wie die Wahl der angemessenen Behandlungsalternative im Sinne einer patientenorientierten Medizin.</p> <p>Während sich die Bestimmung und Eingruppierung des Tastbefundes und des PSA-Wertes seit 2002 nicht verändert haben, ist es nach neuerlichen Erkenntnissen bei der Kategorisierung des Prostatakarzinoms nach Gleason zu Modifikationen gekommen. Im Vergleich des regelhaft diagnostischen Einsatzes der Stanzbiopsie mit anschließender histologischer Untersuchung und einer Gleason-Beurteilung nach radikaler Prostatektomie zeigen sich häufig Abweichungen. Daher wurden im Jahr 2006 bereits Anpassungen empfohlen, die eine signifikante Abnahme der Kategorisierung nach Gleason-Score = 6 zur Folge hatten (<i>vgl. Helpap B. et al, 2006: The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens</i>).</p> <p>In 2014 wurde zudem als Konsequenz aus einer großangelegten, internationalen Nachbeobachtungsstudie die ursprüngliche Graduierung erheblich angepasst, wodurch die Einstufung nach Gleason-Score ≤ 5 nahezu komplett aufgelöst wurde. Patienten die nach der Neugruppierung in die ISUP Gruppe 1 (Gleason-Score: 3+3=6) fallen, zeigen eine sehr gute Prognose nach der Behandlung und 96% Progressionsfreiheit im 5-Jahres Follow Up. Auch für die ISUP Gruppe 2 (Gleason-Score: 3+4=7a) zeigen die Patienten eine sehr gute Prognose mit 88% Progressionsfreiheit im 5-Jahres Follow Up. Patienten der ISUP</p>		

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>Gruppen 1 und 2 zeigen sehr selten Metastasen, während Patienten in ISUP Gruppe 3 ein erhöhtes Risiko von Fernmetastasen und Lokalrezidiven ausweisen.</p> <p>Verschiedene andere Studien haben die LDR-Brachytherapie ebenfalls als Therapieoption für Patienten mit Gleason-Score von 3+4=7a einbezogen und keine signifikanten Unterschiede in der Progression zwischen Patienten mit Prostatakarzinom nach Gleason = 6 und Gleason = 7a festgestellt (vgl. u.A. Zimmermann, J.S. et al, 2018: Five-year effectiveness of low-dose-rate brachytherapy: comparisons with nomogram predictions in patients with nonmetastatic prostate cancer presenting significant control of intra- and periprostatic disease).</p> <p>Diese Datenlage hatte zur Konsequenz, dass Patienten mit einer Gleason Summe von 7a prospektiv in die PREFERE Studie eingeschlossen wurden.</p> <p>Als zusätzliche, wichtige Quellen zur Berücksichtigung des medizinischen Fortschritts und neuer Erkenntnisse möchten wir zudem geltende internationale Leitlinien hervorheben. Die genannten Modifikationen des Gleason-Scores haben in maßgebliche internationale Guidelines Einzug erhalten, darunter u.A. in die Guideline der American Brachytherapy Society im Jahr 2012 und der NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology im Jahre 2016.</p> <p>Zudem hat bereits die interdisziplinäre Leitlinie der ESTRO/EAU und EORTC aus dem Jahr 2000 die LDR-Brachytherapie als geeignete Therapieform bei Gleason = 6 und Gleason = 7 benannt (vgl. Ash, D. et al, 2000: ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer). Dies wurde ebenfalls nach der Revision und aktuell gültigen Form beibehalten, mit den ISUP-Stadien 1 und 2</p>		

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>als geeignete Indikationen für die LDR-Brachytherapie (vgl. Mottet, N. et al, 2017: EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent). Die deutsche S3 Leitlinie hingegen wurde noch nicht überarbeitet und fußt in der aktuellen Fassung weiterhin auf der Einteilung von D'Amico 1998.</p>		
3.	C.R. Bard	<p>Betrifft QS- RL, Potential einer Behandlungsalternative</p> <p>Stellungnahme Das Methodenbewertungsverfahren und die daraus abgeleiteten Anpassungen der „Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung“ und der „Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung“ beziehen sich auf die Anwendung der LDR-Brachytherapie als Monotherapie bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil. Dies fokussiert nach unserer Auffassung zu Recht die Anwendung der Qualitätsrichtlinie auf die definierte Patientengruppe.</p> <p>Gleichzeitig wird damit auch die Möglichkeit einer Anwendung und Abrechnung der LDR-Brachytherapie zu Lasten der GKV bei anderen Patientengruppen zugelassen, sofern unter klinischen Gesichtspunkten das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative gegeben ist. Der aktuelle Stand der medizinischen Erkenntnisse und die klinische Praxis schließen die Brachytherapie in einigen Fällen als sichere und wirksame Behandlungsalternative auch in Kombinationstherapie bzw. für einen erweiterten Patientengruppe ein.</p> <p>Der Beschlussentwurf folgt damit geltender Rechtsprechung sowie der gesetzgeberischen Formulierung in Bezug auf §39 Abs. 1 Satz 1 i.V.m. §137c Abs. 1 Satz 1 SGB V zur Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus. Ein gesondertes Methodenbewertungsverfahren für die LDR-Brachytherapie als Kombinationstherapie sowie zur regelhaften,</p>	<p>Ob die LDR-Brachytherapie auch in Kombination mit anderen Behandlungsarten oder in anderen Patientengruppen das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist, wurde im gegenständlichen Bewertungsverfahren nicht geprüft. Daher kann bezüglich der genannten erweiterten Anwendung der Brachytherapie keine Feststellung zu einem bestehenden Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative getroffen werden. Es gelten die Vorgaben nach §39 Abs. 1 Satz 1 i.V.m. §137c Abs. 1 Satz 1 SGB V.</p> <p>In den Tragenden Gründen wurde zur Klarstellung eine Ergänzung aufgenommen.</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>erweiterten Anwendung in anderen Patientenkohorten ist zu befürworten.</p> <p>Nach unserer Auffassung darf der finale Beschluss auf Kostenträgerseite keinen Anlass geben, die LDR-Brachytherapie als Behandlungsalternative mit Potential auszuschließen. Wir halten es daher für wichtig, dass die Möglichkeit der Anwendung der LDR-Brachytherapie mit Potentialbezug präzisiert und in den tragenden Gründen explizit aufgeführt wird. Eine diesbezügliche Formulierung sollte das Therapiepotential der LDR Brachytherapie als Mono- Therapie auch im niedrig-intermediären - und in Kombination mit der perkutanen Strahlentherapie und einer zeitlich limitierten Hormondeprivation im hoch-intermediären und hohen Risikobereich beinhalten. Insgesamt wird damit dem Umstand Rechnung getragen, dass Ergebnisse aktueller prospektiver vergleichender Studien einen Vorteil im tumorfreien Überleben bei Patienten zeigen, die sowohl im intermediären als auch im hohen Risikobereich entweder mit der LDRBrachytherapie als Monotherapie oder in Kombination mit der perkutanen Strahlentherapie und mit einer zeitlich begrenzten Hormondeprivation therapiert wurden. Bitte beachten Sie dazu folgende Studien:</p> <p><i>MerrickGS, Tennant A et al.; Does supplemental external beam radiation therapy impact urinary, bowel, and erectile function following permanent brachytherapy? Results of two prospective randomized trials. J Contemp Brachytherapy 2017;9(5):403</i></p> <p><i>Prestidge B, Winter K et al.: Initial Report of NRG Oncology /RTOG</i></p>		

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p><i>0232: a phase III study comparing combined external beam radiation and transperineal interstitial permanent brachytherapy with brachytherapy alone for selected patients with intermediate risk prostatic carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;96 (Suppl4):4</i></p> <p><i>Morris WJ, Tyldesley S et al.: Androgen suppression combined with elective nodal and dose escalated radiation therapy (the ASCENDERT Trial): an analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;98(2):275-85</i></p> <p><i>Rodda S, Tyldesley S et al.: ASCENDE-RT: an analysis of treatmentrelated morbidity for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost with a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;98(2):286-95</i></p>		
4.	C.R. Bard	<p>Betrifft § QS-RL, § 6, Qualitätsmerkmal Online Planung Stellungnahme</p>	<p>Die Festlegung eines Qualitätsmerkmals als Mindestanforderung erfolgt unter Berücksichtigung der Richtlinie zur Förderung der Qualität und zu</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>Die Beschränkung der Mindestanforderungen auf die fachärztliche Qualifikation und die bescheinigte Fachkunde gemäß der Richtlinie Strahlenschutz erscheint im Sinne einer optimalen Patientenversorgung mit der LDR-Brachytherapie als zu kurz gegriffen.</p> <p>Der aktuelle Stand der medizinischen Erkenntnisse und die klinische Praxis erfordern die Aufnahme der Echtzeit Planung des Eingriffs als weitere Mindestanforderung. Diese besondere Form der Planung hat bereits vor einiger Zeit die Vorplanung der Seed-Implantation abgelöst und wird als wesentlich genauere Planungsmethode in einer Sitzung unmittelbar vor der Ablage der Seeds vorgenommen. Sie ist daher als strukturelle und prozessuale Voraussetzung der Leistungserbringung anzusehen. Nur so kann eine qualitativ hochwertige und sichere Versorgung der Patienten gewährleistet werden.</p> <p>Die Genehmigung zur Anwendung und Abrechnung der LDR Brachytherapie sollte daher nur Leistungserbringern gestattet werden, die über die nötige Infrastruktur und Kenntnisse zur Echtzeitplanung verfügen. In § 6 sollte vorgesehen werden, dass zur Anwendung der interstitiellen LDR-Brachytherapie die intraoperative Behandlungsplanung zur Dosisverteilung innerhalb des Zielvolumens (Prostata) berechtigt.</p> <p>Einer Modifikation bedarf auch die Empfehlung zur Besetzung der Tumorkonferenz als beschlussfassendem Gremium bei Patienten mit niedriger Risikostruktur. Hier ist entsprechend der Vorgabe für die Prostatakarzinomzentren die Anwesenheit eines Onkologen nicht notwendig. Die Hinzuziehung eines Onkologen ist für Patienten mit metastastasierter Erkrankung obligat.</p>	<p>Folgen der Nichteinhaltung sowie zur Durchsetzung von Qualitätsanforderungen (QFD-RL).</p> <p>Die Folgen der Nichteinhaltung der Mindestanforderung müssen aufgrund der Unabdingbarkeit der Mindestanforderung zum Schutz des Patienten vor schweren gesundheitlichen Folgen angemessen sein.</p> <p>Die angeregten Änderungen können anhand der vom Stellungnehmer vorgelegten Evidenz nicht belastbar nachvollzogen werden.</p> <p>Der Verzicht auf konkretisierende Vorgaben zur Durchführung der Behandlungsplanung schließt eine Durchführung mittels Echtzeitplanung nicht aus.</p> <p>Ein Ergänzungsbedarf wird nicht gesehen.</p> <p>PatV (zu Tumorkonferenz): siehe Auswertung der Anhörung vom 25.06.2020.</p>	
5.	Eckert & Ziegler	Betrifft	Zu Benennung „niedriges Risikoprofil“ in Titel und Klarstellung	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
	BEBIG GmbH	<p>Benennung „niedriges Risikoprofil“ in Titel und Klarstellung in Bezug auf andere Patientengruppen (Anmerkung GF: siehe auch Anhang I der Stellungnahme, hier nicht abgebildet)</p> <p>Stellungnahme</p> <p>I. Notwendige Klarstellung des gegenständlichen Regelungsgehalts der Qualitätsrichtlinie</p> <p>Regelungsgegenstand des vorliegenden Methodenbewertungsverfahrens ist die Anwendung der LDR-Brachytherapie als Monotherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko. Dies wird so auch vom Gemeinsamen Bundesausschuss in den Tragenden Gründen zu den Beschlussentwürfen über eine Änderung der „Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung“ sowie über eine Änderung der „Richtlinie Methoden vertragsärztlichen Versorgung“ erwähnt (siehe dort jeweils Seite 5). Aus diesem Grund ist in den Beschlussentwürfen vorgesehen, dass in der „Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung“ sowie in der „Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung“ jeweils in der Anlage I. eine neue Nummer mit der Überschrift „<i>Interstitielle LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil</i>“ eingefügt wird.</p> <p>Vor diesem Hintergrund kann sich dementsprechend auch die geplante Qualitätsrichtlinie ausschließlich auf den Einsatz der interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil beziehen. Die dort aufgestellten Anforderungen gelten daher nicht beim Einsatz der interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom anderer Patientenpopulationen bzw. in einer Kombinationstherapie. Ebenso wenig bedeutet die Aufnahme der</p>	<p>in Bezug auf andere Patientengruppen:</p> <p>Siehe Kapitel B-6.1.2.1 „Allgemeine Positionierung und Hinweise MVV-RL und KHMe-RL“, lfd. Nr. 5.</p> <p>Zu „Erbringung der LDR Brachytherapie für andere Patientenpopulationen als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Therapieverfahren“:</p> <p>Siehe lfd. Nr. 3</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>interstitiellen LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil in die genannten Richtlinien, dass umgekehrt ein Einsatz dieser Behandlungsmethode bei anderen Patientenpopulationen nicht mehr in Rahmen der Krankenhausbehandlung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen eingesetzt werden könnte.</p> <p>Die Erbringung der LDR Brachytherapie für andere Patientenpopulationen als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Therapieverfahren erscheint als Gegenstand zukünftiger Bewertungsverfahren nicht ausgeschlossen bzw. bei der Berücksichtigung des aktuellen wissenschaftlichen Wissensstandes und internationaler medizinischer Standards sogar als geboten. ^{4, 6,7,8,9}</p> <p>Wir halten den Beschlussentwurf der Qualitätsrichtlinie auch in dieser Hinsicht jedoch für präziserungsbedürftig. Angesichts der Diskussionen um die Erbringung von Potentialleistungen gemäß § 137c Abs. 3 SGB V in der Krankenhausversorgung halten wir es für notwendig, dass der Gemeinsame Bundesausschuss in der geplanten Qualitätsrichtlinie deutlich macht, dass die dort vorgesehenen Maßnahmen nicht die Erbringung der LDR-Brachytherapie bei anderen Patientenpopulationen beschränken, sondern ein entsprechender Einsatz weiterhin möglich ist, soweit das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative im Sinne der §§ 39 Abs. 1 Satz 1, 137c Abs. 1 Satz 1 SGB V vorliegt.</p> <p>Dazu im Einzelnen:</p> <p>1. Bisherige Rechtsprechung des 1. Senats des BSG</p> <p>Mit Urteil vom 24. April 2018 hat der 1. Senat (Az.: B 1 KR 10/17 R) bekanntlich – entgegen der eindeutigen</p>		

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>Regelungsabsicht des Gesetzgebers – entschieden, dass die durch das GKV-Versorgungsstärkungsgesetz eingeführte Vorschrift des § 137c Abs. 3 SGB V angeblich nicht die Qualitätsanforderungen bei der stationären Behandlung auf das Potential absenke (Rn. 11). Die Vorschrift treffe angeblich keine Aussagen zu den Leistungsansprüchen der Versicherten, sondern setze diese vielmehr voraus (Rn. 18). Soweit die Gesetzesmaterialien etwas anderes sagen würde, finde dies, so der Senat, angeblich keinen Niederschlag im Wortlaut des § 137c Abs. 3 SGB V. Diese Rechtsprechung hat der 1. Senat des Bundessozialgerichtes zuletzt nochmals mit Urteil vom 08. Oktober 2019 (Az.: B 1 KR 2/19 R) bestätigt.</p> <p>Der 1. Senat hat sich damit gegen den ausdrücklichen Regelungswillen des Gesetzgebers gestellt. Es besteht kein Streit darüber (und wird auch vom 1. Senat nicht in Abrede gestellt), dass die Verfasser des Gesetzes mit § 137c Abs. 3 SGB V die Möglichkeit schaffen wollen, auch Potenzialeleistungen zu bezahlen. Dies wird in den einschlägigen Gesetzgebungsmaterialien eindrücklich dokumentiert. Wörtlich heißt es im Gesetzentwurf der Bundesregierung zur Begründung:</p> <p><i>„Eine Methode, deren Nutzen nach Feststellung des gemeinsamen Bundesausschusses zwar noch nicht hinreichend belegt ist, die aber das Potenzial einer erforderlichen Handlungsalternativen bietet, kann nach den gesetzlichen Vorgaben im Rahmen der Krankenhausbehandlung weiterhin zulasten der Krankenkassen erbracht werden. Der Gemeinsame Bundesausschuss ist in einem solchen Fall grundsätzlich verpflichtet, eine Erprobung zu initiieren, um die für eine fundierte Entscheidung erforderlichen Erkenntnisse zu generieren. Bis zum Vorliegen dieser Erkenntnisse und einer</i></p>		

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p><i>abschließenden Entscheidung des gemeinsamen Bundesausschusses bleibt es dabei, dass die Methode im Krankenhaus angewandt werden kann, insbesondere damit sie zur Versorgung der typischerweise schwerer erkrankten Versicherten mit besonderem Bedarf nach innovativen Behandlungsalternativen weiterhin zur Verfügung steht. Insoweit handelt es sich um eine Konkretisierung des allgemeinen Qualitätsgebots des §2 Abs. 1 Satz 2." (BT- Drucksache 18/4095, Seite 121 f.; Hervorhebung von uns)</i></p> <p>In gleicher Weise heißt es in der Beschlussempfehlung und dem Bericht des Ausschusses für Gesundheit zum Gesetzentwurf:</p> <p><i>„Sie dient dazu, dass den typischerweise schwerer erkrankten Versicherten in der stationären Versorgung mit besonderem Bedarf nach innovativen Behandlungsalternativen vielversprechende Heilungs- und Behandlungschancen weiterhin zeitnah auch außerhalb von Studien gewährt werden können, auch wenn deren Nutzen noch nicht auf hohem Evidenzlevel belegt ist. Voraussetzung ist, dass die noch nicht allgemein anerkannte Methode das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet und ihre Anwendung nach den Regeln der ärztlichen Kunst erfolgt, also insbesondere die konkrete Behandlung nach fachgerechter ärztlicher Indikationsstellung medizinisch notwendig ist gemäß § 39.“(BT- Drucksache 18/5123, Seite 135; Hervorhebung von uns).</i></p> <p>Weitere Gesetzesänderung durch EIRD</p> <p>Der Gesetzgeber hat auf die Rechtsprechung des 1. Senats des Bundessozialgerichts kürzlich nochmals reagiert. Durch das Implantateregister-Errichtungsgesetz (EIRD) wurde zum 1.</p>		

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>Januar 2020 in § 39 Abs. 1 Satz 1 SGB V nochmals klargestellt, dass auch Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative bieten, Bestandteil der Krankenausbehandlung sind. Ferner wurde in § 137c Abs. 3 Satz 1 SGB V klargestellt, dass entsprechende Potentialleistungen von den Versicherten beansprucht werden können.</p> <p>Angesichts der in der Vergangenheit zu beobachtender Rechtsprechung kann gegenwärtig nicht abschließend prognostiziert werden, ob der 1. Senat des Bundessozialgerichts nunmehr seine bisherige Rechtsprechung aufgeben wird. In der einschlägigen Literatur wird teilweise befürchtet, dass es hier erneut zu Schwierigkeiten kommen könnte (siehe z. B. <i>Schütz</i>, NZS 2020, 390).</p> <p>Vor diesem Hintergrund kann nicht ausgeschlossen werden, dass die geplante Qualitätsrichtlinie zur LDR-Brachytherapie von einzelnen Krankenkassen zum Anlass genommen werden könnte, den Einsatz dieser Methode außerhalb der im vorliegenden Methodenbewertungsverfahren bewerteten Patientenpopulation nicht als Teil eines Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung anzusehen. So könnte – fälschlicherweise – behauptet werden, dass aufgrund des Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschuss zukünftig die LDR-Brachytherapie allein bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil eingesetzt werden dürfe.</p> <p>Dies könnte dazu führen, dass diese Behandlung den betreffenden Versicherten vorenthalten werden könnte, obwohl es sich auch hier um eine Potentialleistung handeln würde.</p> <p>Vorschlag für Klarstellung</p>		

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>Daher sollte in der geplanten Qualitätsrichtlinie eine Klarstellung vorgenommen werden. In den zugrundeliegenden Tragenden Gründen sollte ein Absatz eingefügt werden, der sinngemäß folgende Klarstellung enthalten könnte:</p> <p><i>„Die zur Qualitätssicherung vorgesehenen Maßnahmen betreffen allein den Einsatz der interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil. Der Einsatz der Methode bei anderen Patientenpopulationen ist nicht Regelungsgegenstand dieser Richtlinie.</i></p> <p><i>Die Erbringung der LDR-Brachytherapie zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen bei anderen Patientenpopulationen richtet sich danach, ob sie insoweit das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative im Sinne der § 39 Abs. 1 Satz 1, § 137c Abs. 3 Satz 1 SGB V besitzt.“</i></p>		
6.	Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	<p>Betrifft QS-RL, § 4 Gleason Score</p> <p>Stellungnahme II. Einbeziehung von Gleason-Score 7a bei Beschreibung der Patientenpopulation mit niedrigem Risikoprofil</p> <p>Darüber hinaus hat der Gemeinsame Bundesausschuss im Rahmen seiner Methodenbewertung nach den §§ 2 Abs. 1 SGB V, 137c Abs. 1, 135 Abs. 1 Nr. 1 SGB V stets den neuesten Stand der medizinischen Erkenntnisse und den medizinischen</p>	<p>Zu Einbeziehung von Gleason-Score 7a:</p> <p>Siehe Kapitel B-6.1.3.1 „Allgemeinen Positionierung und Hinweise zur QS-RL“, lfd. Nr. 4.</p> <p>Zu Graduierungsgruppen Gleason-Score:</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>Fortschritt zu berücksichtigen. Sofern sich daher während des Bewertungsverfahrens die medizinischen Kriterien bei der Beschreibung und Einteilung von Patientenpopulationen weiterentwickeln, sind diese aktuellen Kriterien der Bewertung zugrunde zu legen. Um dieser Entwicklung Rechnung zu tragen, ist es aus unserer Sicht erforderlich, bei der Beschreibung der Patientenpopulation mit niedrigem Risikoprofil auch Tumoren mit Gleason Score 7a einzubeziehen bzw. das Risikoprofil dementsprechend zu erweitern.</p> <p>Im Beschlussentwurf wird bisher Bezug genommen auf das Prostatakarzinom mit den Faktoren PSA < 10 ng/ml, Gleason Score = 6 und cT Kategorie 1 oder 2a, entsprechend einem Low Risk Karzinom in der Einteilung der S3-Leitlinie. Diese Vorgehensweise war zum Zeitpunkt der Einleitung des Bewertungsverfahrens im Jahre 2002 sachgerecht. Um dem wissenschaftlichen Fortschritt der letzten 18 Jahre in Bezug auf das angenommene primäre Progressionsrisiko angemessen Rechnung zu tragen, ist es jedoch erforderlich, auch Tumore mit Gleason Score 7a einzubeziehen.¹⁰</p> <p>Dazu im Einzelnen:</p> <p>1. Ursprüngliche Risikogruppendefinition des Prostatakarzinoms zum Antragszeitpunkt im Jahr 2002</p> <p>Ein Prostatakrebs kann bei Erstdiagnose in unterschiedlich fortgeschrittenen Stadien vorliegen, die jeweils sinnvolle Behandlung hängt vom Stadium ab. Neben dem Ausbreitungsmuster ist zur Beurteilung dieses sog. „Stadiums“ ein Referenzsystem notwendig. Die in 2002 in der Literatur aktuelle und weitgehend akzeptierte systematische Einteilung stammt aus dem Jahre 1998 von d’Amico.¹¹ D’Amico et al hatten insgesamt 1872 Patienten aus verschiedenen Kollektiven in ihre</p>	<p>Siehe Kapitel B-6.1.2.1 „Allgemeine Positionierung und Hinweise MVV-RL und KHMe-RL“, lfd. Nr. 2.</p>	

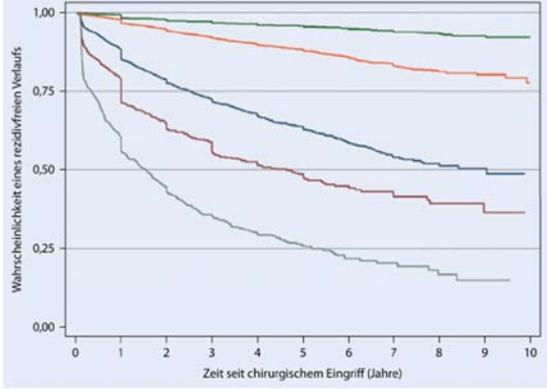
Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>Auswertung einbezogen.¹¹ Die Nachbeobachtungszeiten waren kurz, im Median 38 Monate nach Radikaler Prostatektomie (n=888), 38 Monate nach externer Radiatio (n= 766) und 41 Monate nach LDR Brachytherapie +- Hormontherapie (n=218).</p> <p>Die Autoren unterteilten das Kollektiv in drei Gruppen, Low, Intermediate und High Risk Patienten. Um diese Einteilung erstellen zu können, war eine Literaturrecherche durchgeführt worden und zwei Cut-Off-Grenzen gezogen worden:</p> <p>Die erste Cut-Off-Grenze wurde bei 25 % biochemischer Progress @5 Jahre nach Behandlung gesetzt. Als prognostische Faktoren für ein Progressionsrisiko von maximal 25% wurden identifiziert: AJCC Stadium T1c/T2a, PSA < 10 ng/ml und eine Summe für den Gleason Score <= 6. Insbesondere die Gleason-Aufteilung verdient aus heutiger Sicht Beachtung: bei 74% der Patienten in der Niedrig-Risiko-Gruppe lag ein Gleason Score von 5 oder 6 vor, bei 24 % ein Gleason Score von 2 bis 4.</p> <p>Patienten mit einem Progressionsrisiko von mehr als 50% @5 Jahre (zweiter Cut-Off) wurden als Hoch-Risikopatienten bezeichnet. Eine solche Situation lag in der Autorenanalyse vor bei einem AJCC Stadium cT2c, oder einem Gleason Score von 8,9 oder 10 oder einem PSA > 20 ng/ml.</p> <p>Die übrigen Patienten, die weder der Niedrig- noch der Hoch-Risikogruppe zuzuordnen waren und demnach eine biochemische Progressionswahrscheinlichkeit von 25-50 Prozent @5 Jahre aufwiesen, wurden als Patienten mit intermediärem Progressionsrisiko definiert. Dem entsprach in der Autorenanalyse ein AJCC Stadium T2b, ein PSA von 10 – 20 ng/ml und ein Gleason Score von 7.</p>		

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>Für die eigenen Kollektive berechneten die Autoren mit diesen Definitionen eine biochemische Progressionsfreiheit von 85 % (Niedrig-Risiko), 60% (Intermediäres Risiko) und 30% (Hohes Risiko) nach 5 Jahren und bestätigten durch diese Zahlen ihre vorhergehende Interpretation der Literatur.¹¹</p> <p>Die drei Variablen „PSA“, „Gleason-Summe“ und „klinisches Tumorstadium(=Tastbefund)“ stellen in ihrer jeweiligen Definition von 1998 seitdem die Grundpfeiler der Diagnostik beim Prostatakarzinom dar. Sie sind weltweit vergleichbar und dienen als Vergleichsparameter auch in Studien. Alternative Risikogruppierungen gab es, im Laufe der Zeit zeigte sich in verschiedenen Publikationen, dass die Unterschiede hinsichtlich des Outcomes für die LDR-Brachytherapie gering waren.¹²</p> <p>2. Zwischenzeitliche Anpassung der Risikogruppendifinition an medizinischen Fortschritt</p> <p>Durch den Fortschritt der Medizin sind medizinische Definitionen immer einem gewissen Wandel unterworfen. Während die Messtechnik des PSA-Wertes bis heute unverändert blieb und nur geringe Veränderungen in der klinischen Stadieneinteilung aufkamen, kam es vor allem beim Gleason-Score zu relevanten Veränderungen:</p> <p>a) Modifikationen des Gleason Score</p> <p>Das Gleason Grading wurde zuerst von Donald Gleason 1966 anhand morphologischer Erfahrung aus einer einfachen</p>		

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>Prostatektomie oder TURP beschrieben. Nadelbiopsien waren zu dieser Zeit weitgehend unbekannt. Mit kleineren Modifikationen im Jahre 1966 und 1974/77 blieben die Beurteilungsgrundlagen bis 2005 unverändert.</p> <p>In den Originaldaten von Gleason fanden sich Gleasonsummen von 2-4 in 27,9% der Fälle¹³. Eine Studie aus dem Jahre 1991 berichtete 24 % Gleason-Scores zwischen 2 und 4; eine Rate, welche 10 Jahre später auf 2,4 % abgesunken war.¹⁴</p> <p>Zudem war seit Einführung der systematischen Stanzbiopsien öfters beobachtet worden, dass die Gleason-Beurteilung aus der Stanzbiopsie nicht mit der Gleason- Beurteilung nach einer späteren Prostatektomie übereinstimmte. Die Übereinstimmung betrug lediglich 35 – 45 %, in 24– 60 % wurde ein Undergrading in der Biopsie festgestellt.¹⁵</p> <p>So wurden im Jahr 2004 durch die ISUP Anpassungen empfohlen. Zum einen sollten die Stanzbiopsiezylinder einzeln beurteilt werden, zum zweiten sollten tertiäre Gleason Muster zusätzlich zu den beiden dominanten Mustern mitangegeben werden. Kribriforme Muster wurden nicht mehr dem Gleason Score 3, sondern 4 zugeordnet.</p> <p>Eine Analyse von Helpap aus dem Jahre 2006 zeigt die Auswirkungen dieser Modifikation¹⁵:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Häufigkeit eines Gleason Score von 2-4 nahm von 2,7 % auf 0% ab. • Die Häufigkeit eines Gleason Score 5 nahm von 12,2 auf 0,3% ab. • Die Häufigkeit eines Gleason Score 6 nahm von 48,4% auf 22% ab. 		

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<ul style="list-style-type: none"> Die Häufigkeit eines Gleason Score 7 nahm von 25.5% auf 67,9 % zu.¹⁵ <p>Im Jahr 2014 erfolgte eine weitere Major-Revision der ISUP-Kriterien. Dies lag an a.) mangelndem Konsens verschiedener Aspekte des Graduierens, welche während des 2005-Treffens nicht aufgelöst werden konnten, b.) der Erkenntnis, dass einige Graduierungsaspekte im Jahre 2005 überhaupt nicht bearbeitet wurden, c.) fortschreitendem Forschungs- und Wissenstand seit 2005 und d.) Kritik mancher Kliniker an dem bestehenden System.¹⁶</p> <p>Die Basis für das neue Graduierungssystem wurde daher 2013 von J. Epstein auf Grundlage von Daten des Johns-Hopkins-Krankenhauses vorgeschlagen.¹⁷ Sie basiert auf dem modifizierten (2005 und 2014) Gleason-Score, welcher in 5 prognostisch unterschiedliche Graduierungsgruppen unterteilt wird. Dieser Vorschlag wurde in einer multiinstitutionalen Studie unter Teilnahme des Johns-Hopkins-Hospitals, des MSKCC (NYC), der University of Pittsburgh, der Cleveland Clinic und des Karolinska-Institutes auf der Basis der ISUP 2005 Graduierungskriterien validiert.¹⁸</p> <p>Für 20.845 Fälle der Radikalen Prostatektomie waren Nachbeobachtungsdaten verfügbar, die mittlere Nachbeobachtung bei progressionsfreien Patienten lag bei 3 Jahren. Die Raten biochemisch progressionsfreien Überlebens nach 5 Jahren beliefen sich für diese 5 Graduierungsgruppen auf 96, 88, 63, 48 und 26 % (Abb. 3).</p> <p>Im Vergleich zu Gleasons ursprünglichen Empfehlungen kam es durch die ISUP Konferenzen 2005 und 2014 also zu vielen Veränderungen.¹⁶ Die Gleason Scores 2-5 sind de facto</p>		

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>vollständig verschwunden. Schlecht geformte Drüsen und einige kribriforme Drüsen wurden ursprünglich als Gleason 3 eingestuft und schon in der Modifikation 2005 auf Gleason 4 aufgradiert.</p> <p>Zusammenfassend haben Patienten, die aktuell einen Gleason Score 3+3=6 haben und somit zur neuen ISUP Gruppe 1 gehören, eine sehr gute Prognose nach der Behandlung (96% Progressionsfreiheit @ 5 Jahre), allerdings verbleibt ein ca. 20-prozentiges Risiko für das okkulte Vorhandensein höhergradiger Karzinome, die in der Biopsie nicht erfasst wurden.^{16,18} Patienten in der ISUP-Gruppe 2 (Gleason 3+4=7a) haben ebenfalls eine sehr gute Prognose nach Behandlung (88% Progressionsfreiheit @ 5 Jahre), Patienten in der ISUP-Gruppe 3 (Gleason 4+3=7b) liegen nach 5 Jahren bei einer Progressionsfreiheit von ca. 63 % nach Radikaler Prostatektomie. Während die ISUP-Gruppen 1 und 2 nur sehr selten metastasieren, haben Patienten mit ISUP-Gruppe 3 ein nicht unerhebliches Risiko distanter Metastasen zusätzlich zu dem möglicherweise auftretenden Lokalrezidiv.</p>		

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		 <p>Histologische Definition des ne...</p> <ul style="list-style-type: none"> — Graduierungsgruppe 1 (Gleason-Score: 3 + 3 = 6): n Drüsen. — Graduierungsgruppe 2 (Gleason-Score: 3 + 4 = 7): P ungeordneter Komponente schlecht geformter/fusionierte Drüsen. — Graduierungsgruppe 3 (Gleason-Score: 4 + 3 = 7): P fusionierte/kribriforme Drüsen mit untergeordneter Komponente. — Graduierungsgruppe 4 (Gleason-Score: 4 + 4 = 8, 3 + 5 = 8): <ul style="list-style-type: none"> ■ Nur schlecht geformte/fusionierte/kribriforme Drüsen ■ vorherrschend gut geformte Drüsen mit geringerer Anteil an schlecht geformten/fusionierten/kribriformen Drüsen ■ vorherrschend Epithelverbände ohne drüsige Differenzierung — Graduierungsgruppe 5 (Gleason-Score: 9–10): Fehlende Drüsen (Nekrosen) mit oder ohne schlecht geformte/fusionierte Drüsen. <p>Abb. 3¹⁶: Kaplan-Meier-Analyse: Darstellung des (biochemischen) rezidiv freien Überlebens nach Radikaler Prostatektomie, stratifiziert nach Grad (grün=1; orange=2; blau=3; braun=4; grau=5)</p>		
7.	Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	<p>Betrifft QS-RL, § 4 Gleason Score</p> <p>Stellungnahme</p> <p>b) Internationale Leitlinien zur LDR-Brachytherapie unter Berücksichtigung der Risikogruppen</p> <p>Medizinische Leitlinien sind nach internationaler Übereinstimmung wesentlicher Bestandteil eines modernen Informationsmanagements in der täglichen ärztlichen Arbeit.¹⁹ Ein zentrales Kriterium sei dabei die Validität (Gültigkeit der Aussagen), welche entscheidend vom Aufwand und von der Sorgfalt abhängig ist, die bei ihrer Entwicklung betrieben werden.^{19,20}</p>	<p>Zu Einbeziehung von Gleason-Score 7a:</p> <p>Siehe Kapitel B-6.1.3.1 „Allgemeinen Positionierung und Hinweise zur QS-RL“, lfd. Nr. 4.</p> <p>Zu Graduierungsgruppen Gleason-Score: Siehe Kapitel B-6.1.2.1 „Allgemeine Positionierung und Hinweise MVV-RL und KHMe-RL“, lfd. Nr. 2.</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>Die LDR-Brachytherapie als Monotherapie ist in den Internationalen Leitlinien seit langem etabliert. Bereits in der interdisziplinären Leitlinie der ESTRO/EAU und EORTC aus dem Jahre 2000 wird sie für Prostatakarzinome sowohl mit Gleason \leq 6 <u>und</u> 7 als geeignete Therapie benannt.⁷ Formelle Risikogruppen wurden in dieser Arbeit noch nicht benannt.</p> <p>In der aktuellen, gemeinsamen, europäischen Leitlinie der EAU/ESTRO & SIOG stellt die LDR Brachytherapie (Monotherapie) eine Behandlungsoption für das PCA im Niedrig-Risiko-Stadium und im günstigen intermediären Stadium dar.⁸ Die Modifikationen der ISUP 2005 und ISUP 2014 Konferenz sind eingearbeitet, die Indikationen der LDR-Monotherapie entsprechen den ISUP Stadien 1 und 2. Diese Leitlinie wurde unter Beteiligung namhafter Deutscher Radioonkologen erstellt. Analog beurteilen die amerikanischen Guidelines der ABS und der NCCN den Sachverhalt.^{9,21} Während in der ABS Guideline 2012 dabei weiterhin die Risikostadieneinteilung „Low, Intermediate und High Risk“ gilt, wird in der 2016 überarbeiteten NCCN Guideline die Modifikation der ISUP 2005 und 2014 in der Art eingearbeitet, dass das frühere Intermediäre Risikostadium in ein günstiges und ungünstiges intermediäre Stadium unterteilt wird.^{9,21} Kriterien hierfür sind der Gleason Score und der Anteil der tumorbefallenen Stenzen. Aus einem Beitrag von Serrano et al. geht hervor, dass diese Modifikation der NCCN Guideline aufgrund der o.g. ISUP Modifikationen aus 2005 und 2014 als absolut notwendig erachtet wurde.²² ABS und NCCN sprechen sich zusammenfassend für einen Einsatz der LDR-Monotherapie bei Low und Intermediate Risk Tumoren aus, ebenfalls in etwa der ISUP Gruppe 1 und 2 entsprechend.^{9,21}</p>		

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>In der Deutschen S3-Leitlinie sind die Modifikationen der ISUP 2005 und 2014 im Kapitel „Brachytherapie“ noch nicht berücksichtigt.²³ Die LDR-Monotherapie wird dort auch in der aktuellen Fassung nur für Tumoren mit Gleason Score $\leq 3+3=6$ empfohlen, was mittlerweile gem. der vorangestellten Ausführungen nur der ISUP- Gruppe 1 entspricht. Die Risikoklassifikation der S3-Leitlinie entspricht auch in der aktuellen Version der Originaleinteilung von d’Amico 1998.^{11,23}</p> <p>Das evidenzbasierte Statement 6.25 zur LDR Brachytherapie im Abschnitt 6.3.3.1 der S3-Leitlinie basiert jedoch schon in Teilen auf Publikationen, die auch die Behandlung einer intermediären Patientenpopulation miteinschließt.²³</p> <p>413: Kupelia et al., 21% der Patienten als Gleason Score 7 eingestuft. 461: Beyer et al., 13% der Patienten als Gleason Score 7 eingestuft.</p> <p>463: Sharkey et al., 31% der Patienten als intermediäres Risiko eingestuft.</p> <p>Die Problematik wird auch in Deutschland mittlerweile analog zur NCCN- Argumentation beurteilt. Eine gemeinsame Publikation der Arbeitsgruppe „Prostatakarzinom“ der DEGRO in Zusammenarbeit mit der DKG-ARO Gruppe spricht sich in einer aktuellen Übersichtsarbeit für eine Anpassung auch der deutschen S3- Leitlinie an das Schema der NCCN aus, sodass mit großer Wahrscheinlichkeit davon auszugehen ist, dass in der nächsten Leitlinienversion eine veränderte Risikogruppendefinition vorliegt.^{21,24}</p>		

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>Übrigens war auch in der PREFERE-Studie der Gleason Score von 3+4=7a ein Einschlusskriterium.</p> <p>In einer deutschen Analyse eines High-Volume-Brachytherapie-Centers zeigt sich nur ein sehr geringer, nicht signifikanter Unterschied zwischen Patienten im Low-Risk- Stadium und günstigen Intermediärstadium.¹² Die 5-Jahres-Progressionsfreiheit beträgt im Niedrig-Risikostadium und der LDR Monotherapie ohne Hormontherapie 95,9 % und im günstigen intermediären Stadium und der LDR Monotherapie ohne Hormontherapie 94,1 %. Eine Metastasierung war bei Patienten mit initialem Tumor <= Gleason 3+3=6 nicht aufgetreten.¹²</p> <p>Auch in einer aktuellen multizentrischen Arbeit zur LDR-Brachytherapie bei Prostatakrebs im intermediären Risikostadium liegt nach einer mittleren Nachbeobachtung von 5,1 Jahren das progressionsfreie Überleben bei 97,3 %. In diesem Kollektiv hatten nur 3,7 % der Patienten einen Gleason 6, 78,7 % hatten einen Gleason 7a (3+4) und 17,7 % einen Gleason 7b (4+3).⁵</p> <p>Darüber hinaus gibt es mittlerweile zunehmende Evidenz, dass in bestimmten Situationen Patienten im ungünstigen intermediären Stadium von einer LDR- Monotherapie genauso profitieren können wie von einer multimodalen Therapie aus LDR, EBRT und Hormontherapie.²⁵ Dies entspricht im wesentlichen Patienten in der ISUP-Gruppe 3. Interessanterweise ist einer der Co-Autoren dieser 2018 erschienenen Studie Anthony d'Amico.</p> <p>Auch international liegen weitere zahlreiche positive Erfahrungen mit Einschluss der ISUP Gruppe 2 in LDR-Monotherapie-Protokollen vor.^{5,26,27,28,29,30,31} Die Häufigkeit von ISUP 2 Stadien liegt in diesen Studien bei 10,8 bis 96,3 %, im viel beachteten</p>		

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>Schweizer Register für Brachytherapie bei 18%.²⁶</p> <p>(c) Fazit</p> <p>Aus der in 1998 von d'Amico et al. publizierten Risikogruppendefinition ergab sich für die Low- Risk-Gruppe ein Risiko von bis zu 25 % biochemischer Progression nach Behandlung.¹¹</p> <p>Die aktuellen Daten der ISUP, die auf ausgedehnten Analysen verschiedener klinischer Gruppen beruhen, zeigen, dass alleine durch die Anpassungen der Gleason Score Kriterien der Outcome sowohl der neuen ISUP Gruppe 1 wie auch der ISUP Gruppe 2 weit innerhalb dieser Kriterien liegen.^{16,18}</p> <p>Es erscheint gerechtfertigt zu behaupten, dass die ISUP Modifikationen 2004 und 2015 den zu erwartenden biochemischen Progress der Gleason <= 3+3=6 Gruppe (ISUP 1) von ca. 20-25% auf etwa 4 % reduziert haben. Diese Größenordnung wird auch in Deutschland durch die Analyse klinischer Daten für die LDR-Monotherapie klinisch bestätigt. Sogar in der Gruppe „Ungünstiges Intermediäres Risiko“, die im Wesentlichen mit der ISUP Gruppe 3 gleichzusetzen ist, sind die Ergebnisse der LDR- Monotherapie besser als von d'Amico et al 1998 in der Low Risk Gruppe als Cut-Off Definition akzeptiert.^{1,12}</p> <p>3. Vorschlag für Änderung</p> <p>Damit die geplante Qualitätsrichtlinie bei der LDR-Brachytherapie im Interesse aller Parteien langfristig tragfähig ist und den internationalen Grundsätzen der Evidenz- basierten Medizin entspricht, sollten vor diesem Hintergrund die aktuellen internationalen Leitlinien berücksichtigt werden. Nur auf diese</p>		

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>Weise kann gewährleistet werden, dass die Richtlinie nicht nach einer zu erwartenden Änderung der deutschen S3-Leitlinie in Bezug auf den Gleason Score und die Risikogruppeneinteilung wieder modifiziert werden muss.</p> <p>Um dem wissenschaftlichen Fortschritt der letzten 18 Jahre angemessen Rechnung zu tragen, ist es erforderlich, bei der Beschreibung der Patientenpopulation mit niedrigem Risikoprofil auch Tumoren mit Gleason Score 7a einzubeziehen bzw. das Risikoprofil dementsprechend zu erweitern.</p>		
8.	Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	<p>Betrifft QS-RL, § 4, Fallkonferenz Position PatV</p> <p>Stellungnahme</p> <p>III. Sonstige Anpassungen [...]</p> <p>3. Interdisziplinäre Konferenz zur Erstellung des optimalen Behandlungskonzepts</p> <p>Die interdisziplinäre Konferenz zur Erstellung des optimalen Behandlungskonzeptes für einen Patienten unter Berücksichtigung der Patientenpräferenzen ist in allen Behandlungszentren für Prostatakrebs ein fest implementiertes Verfahren. Alle Fachärzte, die den Patienten potenziell behandeln können, sind wesentlicher Bestandteil der Routine. Es empfiehlt sich diese Herangehensweise der interdisziplinären Konferenz beizubehalten und entsprechend PatV (§4) zu dokumentieren.</p>	<p>PatV: siehe Auswertung der Anhörung vom 25.06.2020.</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>Die Einbeziehung des Fachgebietes der inneren Medizin und Hämatologie und Onkologie in § 4 Abs. 2 b) des Beschlussentwurfs ist beim lokal begrenzten Prostatakarzinom allerdings nicht nachvollziehbar, da diese Indikation keine systemische, onkologische Therapie erfordert. Damit bestehen, anders als beim fortgeschritten oder metastasierenden Karzinom, nur begrenzte Erfahrungen im Umgang mit der Erkrankung auf Seiten der Fachärzte für innere Medizin und Hämatologie und Onkologie.</p>		
9.	Varian	<p>Betrifft § 4 QS-RL, Indikationsstellung „PSA ≤ 10 ng/ml und Gleason-Score = 6 und cT-Kategorie 1c oder 2a“</p> <p>Stellungnahme Wird hiermit ein Gleason-Score ungleich 6 ausgeschlossen? Wenn ja, warum?</p> <p>Begründung Laut Anlagentext ist die interstitielle LDRBrachytherapie für Niedrigrisikopatienten indiziert. Diverse Fachverbände sowie D'Amico et al. stimmen darüber ein, dass diese Klassifizierung einen Gleason-Score von ≤6 beinhaltet. Siehe: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3328553/</p>	<p>Zu Einbeziehung von Gleason-Score 6: Gegenstand des Verfahrens ist Gleason 6 WHO Grad 1 siehe Verweis auf Kapitel B-6.1.2.1 lfd. Nr. 2.</p> <p>In der Literatur gibt es formal unterschiedliche Angaben zur Klassifizierung, vgl. z.B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kristiansen, Pathologie 2016: Gleason 6, • Humphrey, European Urology, 2016; Gleason ≤ 6, • Epstein, Am J Surg Pathol, Gleason ≤ 6. <p>Die Indikation für den vorliegenden Beschlusstext ist das lokal begrenzte Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil. Zur Risiko-Klassifikation wird u.a. der Gleason-Score genutzt. Dieser wurde in den</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
			<p>letzten Dekaden revidiert, u.a. bei der Konferenz der Internationalen Gesellschaft für Urologische Pathologie (ISUP) im Jahr 2005. Dabei wurden die Kriterien für die fünf Gleason Muster überarbeitet. Außerdem wurden weitere Veränderungen der Diagnostik festgehalten, auch bezüglich der Art der Biopsie (z.B. in Stanzbiopsaten sollten Gleason Muster 1 und 2 nicht vergeben werden) (u.a. Epstein et al., 2016, Am J Surg Pathol). Dies führte u.a. dazu, dass ein Gleason-Score von < 6 im Stanzpräparat vor Indikationsstellung zur Lokalthherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom nicht mehr diagnostiziert wird. Die Angabe Gleason-Score von 6 im Rahmen der Richtlinie ist daher adäquat.</p>	
10.	BVMed	<p>Betrifft Berücksichtigung des neuesten Stands der medizinischen Erkenntnisse Stellungnahme Darüber hinaus halten wir es für wichtig, dass der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner Qualitätssicherungsrichtlinie die mittlerweile geänderten medizinischen Kriterien berücksichtigt, die</p>	<p>Zu b) Einbeziehung von Gleason-Score 7a: Siehe Kapitel B-6.1.3.1 „Allgemeinen Positionierung und Hinweise zur QS-RL“, lfd. Nr. 4.</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>zur Beschreibung der Patientenpopulation mit niedrigem Risikoprofil international verwendet werden:</p> <p>a) Der Gemeinsame Bundesausschuss im Rahmen seiner Methodenbewertung nach den §§ 2 Abs. 1 SGB V, 137c Abs. 1, 135 Abs. 1 Nr. 1 SGB V stets den neuesten Stand der medizinischen Erkenntnisse und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen. Sofern sich daher während des Bewertungsverfahrens die medizinischen Kriterien bei der Beschreibung und Einteilung von Patientenpopulationen weiterentwickeln, sind diese aktuellen Kriterien der Bewertung zugrunde zu legen. Gerade bei einem langjährigen Methodenbewertungsverfahren spielt dies eine Rolle.</p> <p>b) Im Beschlussentwurf wird bisher Bezug genommen auf das Prostatakarzinom mit den Faktoren PSA < 10 ng/ml, Gleason Score = 6 und cT Kategorie 1 oder 2a, entsprechend einem Low Risk Karzinom in der Einteilung der deutschen S3-Leitlinie. Von unseren Mitgliedsunternehmen haben wir erfahren, dass diese Einteilung der Patientenpopulation sich in den einschlägigen internationalen Leitlinien so nicht mehr wiederfindet. Stattdessen ist es in der Zwischenzeit zu Veränderungen beim Gleason-Score System gekommen. Nach unserem Kenntnisstand werden mittlerweile auch Tumore mit Gleason Score 7a einbezogen</p> <p>c) In der deutschen S3-Leitlinie sind diese Änderungen bisher noch nicht berücksichtigt worden. Damit die geplante Qualitätsrichtlinie bei der LDR-Brachytherapie im Interesse aller Parteien langfristig tragfähig ist und den internationalen Grundsätzen der Evidenzbasierten Medizin entspricht, sollten vor diesem Hintergrund die aktuellen internationalen Leitlinien in Bezug auf den Gleason Score und die Risikogruppen-einteilung berücksichtigt werden.</p>	<p>Zu c) Graduierungsgruppen Gleason-Score:</p> <p>Siehe, Kapitel 2.1 „Allgemeine Positionierung und Hinweise MVV-RL und KHMe-RL“, lfd. Nr. 2.</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
11.	SSK	<p>Betrifft QS-RL, § 4 Indikationsstellung, Position PatV Stellungnahme Im §4 „Indikationsstellung“ wird formuliert:</p> <p><i>„PatV zusätzlich</i> 2) Die Indikationsstellung für ein Verfahren der interstitiellen LDRBrachytherapie erfolgt gemeinsam in einer interdisziplinären Konferenz durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Urologie, b) b) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und c) Hämatologie und Onkologie d) c) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Strahlentherapie“ <p>Hier besteht aus Sicht der SSK klarer Korrekturbedarf. Die Indikationsstellung zur Anwendung von ionisierender Strahlung am Menschen (rechtfertigende Indikation) nach §83 StrlSchG erfolgt ausschließlich durch Personen mit der erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz. Dies ist bei einem Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie in der Regel nicht der Fall. Wenn es um die Abwägung der Therapieentscheidung (klinische Indikation) geht, müssen selbstverständlich andere Therapieoptionen mitbedacht werden. Dies erfolgt im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz unter Beteiligung mindestens der genannten wesentlichen Fachdisziplinen sowie der Pathologie, idealerweise auch der Radiologie und Nuklearmedizin.</p>	<p>PatV: siehe Auswertung der Anhörung vom 25.06.2020.</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
12.	DEGRO, DGU	<p>Betrifft § 4 Indikationsstellung, Fallkonferenz, Position PatV</p> <p>Stellungnahme 4a. Stellungnahme zur interdisziplinären Konferenz: Die Therapieempfehlung sollte in einer interdisziplinären Tumorkonferenz gemäß den Empfehlungen für Prostatakarzinomzentren der DKG erfolgen. Anschließend sollte der Patient in einem informativen Gespräch über alle therapeutischen Möglichkeiten aufgeklärt werden und mit dem Patienten gemeinsam die Therapieentscheidung getroffen werden. Eine interdisziplinäre Aufklärung sowohl von einem Urologen als auch von einem Strahlentherapeuten sollte angeboten werden; der Patient sollte auch auf die Möglichkeit der Zweitmeinung hingewiesen werden.</p> <p>Begründung S3-Leitlinie Prostatakarzinom (Version 5.1; Mai 2019), Empfehlung 6.5</p>	<p>PatV: siehe Auswertung der Anhörung vom 25.06.2020.</p>	

B-6.1.3.4 Weitere Regelungen der QS-RL

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema „weiteren Regelungen der QS-RL“	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
1.	BVMed	<p>Betrifft Unsicherheit über leistungsrechtliche Folgen des Beschlusses</p> <p>Stellungnahme Wir halten es für erforderlich, die leistungsrechtlichen Folgen des Beschlussentwurfs zu verdeutlichen</p>	<p>Zu a) und b) siehe Kapitel B-6.1.3.1 „Allgemeine Positionierung und Hinweise zur QS-Richtlinie“ lfd. Nr. 3 und</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema „weiteren Regelungen der QS-RL“	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>Begründung</p> <p>a) Nach Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts folgt aus dem Rechtsstaatsgebot (Art. 20 Abs. 3 GG), dass gesetzliche Regelungen so gefasst sein müssen, dass der Betroffene Veränderung unterworfen hat und die Rechtslage so konkret erkennen kann, dass er sein Verhalten danach auszurichten vermag. Dies gilt nicht nur bei Eingriffen in die Freiheitssphäre des einzelnen, sondern auch und gerade bei der Gewährung von Leistungen (vgl. BVerfG, Beschluss vom 9. April 2003, Az.: 1 BvL 1/01, Rn. 61, zitiert nach juris). Es ist in der sozialgerichtlichen Rechtsprechung anerkannt, dass diese verfassungsrechtlichen Gebote im Bereich des Krankenversicherungsrechts auch bei untergesetzlichen Rechtsnormen zur Anwendung kommen (vgl. BSG, Urteil vom 19. Februar 2014, Az.: B 6 KA 38/12 R, Rn. 23, zitiert nach juris).</p> <p>b) Aufgrund ihrer Relevanz für die Behandlung der Versicherten in Deutschland unterliegen die Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses einer Vielzahl von einfach-gesetzlichen und verfassungsrechtli-chen Bindungen. Hervorzuheben ist an dieser Stelle u. a. das aus dem Rechtsstaatsprinzip (Artikel 20 Abs. 3 GG) abgeleitet Gebot der Normenklarheit und Normenwahrheit (hierzu. BVerfG, Beschluss vom 9. April 2003, Az.: 1 BvL 1/01, Rn. 61, zitiert nach juris), das auch und gerade bei untergesetzlichen Normen Gel-tung beansprucht (vgl. BSG, Urteil vom 19. Februar 2014, Az.: B 6 KA 38/12 R, Rn. 23, zitiert nach juris). Für alle von den Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses Betroffenen, insbesondere also GKV-Ver-sicherte, Kostenträger und Leistungserbringer, muss danach hinreichend klar sein, welche rechtlichen Folgen mit den jeweiligen Richtlinien für die Leistungserbringung verbunden sind.</p> <p>c) In den Beschlussentwürfen ist vorgesehen, dass in der „Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung“ sowie in der „Richtlinie</p>	<p>Kapitel B-6.1.3.2 „§ 3 Methode“ lfd. Nr. 2.</p> <p>Zu c) siehe Kapitel B-6.1.3.3 „Indikationsstellung“ lfd. Nr. 3</p> <p>Zu d) siehe Kapitel B-6.1.3.1 „Allgemeinen Positionierung und Hinweise zur QS-RL lfd. Nr. 3.</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema „weiteren Regelungen der QS-RL“	Auswertung durch UA MB	Beschlusssentwurf
		<p>Methoden Krankenhausbehandlung“ jeweils in der Anlage I. eine neue Nummer mit der Überschrift „Interstitielle LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil“ eingefügt wird. Daher kann sich auch die geplante Qualitätssicherungsrichtlinie ausschließlich auf den Einsatz der interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil beziehen. Die dort aufgestellten Anforderungen gelten daher nicht beim Einsatz der interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom anderer Patientenpopulationen bzw. in einer Kombinationstherapie. Ebenso wenig bedeutet die Aufnahme der interstitiellen LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil in die genannten Richtlinien, dass umgekehrt ein Einsatz dieser Behandlungsmethode bei anderen Patientenpopulationen nicht mehr in Rahmen der Krankenhausbehandlung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen eingesetzt werden könnte.</p> <p>d) Angesichts der dem Bundesausschuss bekannten Diskussionen um die Erbringung von Potentialleistungen gemäß § 137c Abs. 3 SGB V in der Krankenhausversorgung halten wir es jedoch umso mehr für notwendig, dass der Gemeinsame Bundesausschuss in der geplanten Qualitätsrichtlinie deutlich macht, dass die dort vorgesehenen Maßnahmen nicht die Erbringung der LDR-Brachytherapie bei anderen Patientenpopulationen beschränken, sondern ein entsprechender Einsatz weiterhin möglich ist, soweit das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative im Sinne der §§ 39 Abs. 1 Satz 1, 137c Abs. 1 Satz 1 SGB V vorliegt. Andernfalls halten wir es für wahrscheinlich, dass einzelnen Krankenkassen die Qualitätssicherungsrichtlinie missverstehen und sich auf den Standpunkt stellen könnten, dass der Einsatz der LDR-Brachytherapie bei anderen Patientenpopulationen von vornherein nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen möglich sei.</p>		
2.	Eckert &	<p>Betrifft Anforderungen an die behandelnden Fachärzte</p>	Zu III. 2. (Online- Planung):	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema „weiteren Regelungen der QS-RL“	Auswertung durch UA MB	Beschlusssentwurf
	Ziegler BEBIG GmbH	<p>Stellungnahme</p> <p>III. Sonstige Anpassungen [...]</p> <p>2. Anforderungen an die behandelnden Fachärzte</p> <p>Es besteht ein weitreichender Konsens, dass die Erlangung optimaler Ergebnisse bei der LDR-Brachytherapie eine hohe Behandlungsqualität durch die behandelnden Fachärzte voraussetzt.</p> <p>Um eine Aufrechterhaltung der aktuellen Behandlungsqualität basierend auf den aktuellen Qualitätssicherungsmaßnahmen aufrecht zu erhalten, erscheint eine Ergänzung zu den vorgeschlagenen Qualitätsanforderungen empfehlenswert.</p> <p>In § 6 sollte vorgesehen werden, dass zur Anwendung der interstitiellen LDR- Brachytherapie die dynamisch intraoperative Behandlungsplanung (sog. Online- Planung) zur Dosisverteilung innerhalb des Zielvolumens (Prostata) einzusetzen ist.</p>	<p>Siehe Kapitel B-6.1.3.3 „Stellungnahmen zum Thema Indikationsstellung“, lfd. Nr. 4.</p>	
3.	SSK	<p>Betrifft QS-RL, § 6 Absatz 1, Medizinphysik-Experte</p> <p>Stellungnahme § 6 Absatz 1 soll folgendermaßen angepasst werden (Änderungen gelb hervorgehoben):</p>	<p>Die Beteiligung des Medizinphysikexperten wird in der QS-RL nicht explizit genannt, da durch die strahlenschutzrechtlichen Vorgaben ausreichend sichergestellt ist, dass eine</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema „weiteren Regelungen der QS-RL“	Auswertung durch UA MB	Beschlusssentwurf
		<p>Zur Anwendung der interstitiellen LDR-Brachytherapie berechtigt sind interdisziplinär zusammenarbeitend Fachärztinnen und Fachärzte für Strahlentherapie, und Fachärztinnen und Fachärzte für Urologie und Medizinphysik-Expertinnen und Medizinphysik -Experten. Voraussetzung ist, dass diese über die von der zuständigen Genehmigungsbehörde für die Anwendung der LDR-Brachytherapie zugrunde gelegte erforderliche Fachkunde gemäß Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin verfügen</p>	<p>Behandlung mit LDR-Brachytherapie nur in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit der oder dem entsprechend qualifizierten Medizinphysikexpertin oder Medizinphysikexperten erfolgen darf. Auf eine deklaratorische Beschreibung in der QS-RL wurde daher verzichtet.</p> <p>Die Tragenden Gründe werden bezüglich des Medizinphysikexperten ergänzt.</p>	
4.	SSK	<p>Betrifft QS-RL, § 6 Absatz 3 Postimplantationskontrolle Stellungnahme Im §6 Absatz 3 ist formuliert: <i>„(3) Der Patient sowie der weiterbehandelnde Arzt oder die weiterbehandelnde Ärztin sind über die Notwendigkeit der Durchführung der Untersuchungen zur qualitätssichernden Postimplantationskontrolle zu informieren.“</i></p> <p>Die SSK empfiehlt deshalb die Postimplantationskontrolle zu definieren und</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Prozedur der Nachplanung • die Dokumentation und Bewertung der Nachplanungsparameter wie in obiger Aufstellung 	<p>Der G-BA teilt die Bedeutung der Postimplantationskontrolle als wichtiges Instrument zur Qualitätssicherung. Demzufolge wurde dieser Verfahrensschritt im Behandlungsprozess adressiert.</p> <p>Die Richtlinie legt Mindestanforderungen an die Struktur- und Prozessqualität für die Durchführung der interstitiellen LDR-Brachytherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil fest.</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema „weiteren Regelungen der QS-RL“	Auswertung durch UA MB	Beschlusssentwurf
		<ul style="list-style-type: none"> die Erfassung der Nebenwirkungen idealerweise nach einem anerkannten Scoresystem (CTC oder LentSoma) in die Anforderung zur Qualitätssicherung zu übernehmen. <p>Begründung</p> <p>Die SSK bestätigt die Bedeutung der Postimplantationskontrolle 4-6 Wochen nach dem Eingriff als wichtiges Instrument zur Qualitätssicherung. Diese erfolgt auf der Grundlage einer bildgebenden Untersuchung (meist Computertomografie), welche allerdings lediglich die unabdingbare Voraussetzung für die Qualitätskontrolle darstellt und nicht die Qualitätskontrolle selbst. Hier greift aus Sicht der SSK die Richtlinie zu kurz.</p> <p>Die Qualitätskontrolle erfolgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> klinisch durch die Erfassung der Verträglichkeit der Behandlung, z.B. durch Dokumentation der Beschwerden anhand anerkannter Symptomscores (CTC oder Lent Soma) in den Unterlagen des Behandlers und medizinphysikalisch durch eine computerbasierte dreidimensionale Nachberechnung der Bestrahlungsdosisverteilung in einem Bestrahlungsplanungssystem anhand der im CT festgestellten Position der Strahler in der Prostata. Hier muss nicht nur die korrekte Anzahl der im Körper befindlichen Strahler sondern auch die örtliche Dosisverteilung bewertet werden. Dies erfolgt nach internationalen Empfehlungen anhand von bestimmten Kennzahlen der Zielgebietserfassung und der Risikoorganbelastung (insbesondere des Enddarms, der Blase und ggf. der Harnröhre). Nach den Empfehlungen der ESTRO EAU EORTC (1) <ul style="list-style-type: none"> A. sind bei der Nachplanung mindestens zu dokumentieren: B. C. - Zahl der detektierten Strahler 	<p>§ 6 regelt die eingriffsbezogene Qualitätssicherung zur Anwendung der Methode. Da die Postimplantationskontrolle erst 4-6 Wochen nach dem Eingriff stattfindet, ist deren Durchführung nicht Gegenstand dieser Richtlinie.</p> <p>Zudem richtet sich die Richtlinie ausschließlich an die Erbringer der in Rede stehenden LDR-Brachytherapie. Diese können lediglich darauf hinwirken, dass der Patient und sein weiterbehandelnder Arzt bzw. seine weiterbehandelnde Ärztin über die Notwendigkeit der nachfolgenden Untersuchungen informiert werden, eine Einflussmöglichkeit auf deren Inhalte und Ausgestaltung besteht jedoch nicht.</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema „weiteren Regelungen der QS-RL“	Auswertung durch UA MB	Beschlusssentwurf
		<p>D. - Dosiswerte für die Prostata: V100, V150, D90 E. - Dosiswerte für das Rektum: D(2cc), D(0,1cc) F. - Wenn möglich Dosiswerte für die Urethra: D10 G.</p> <p>Qualitätsparameter nach ESTRO EAU EORTC (1) sind dabei: Prostata: V100 >=95%, D90 > 100%, der Verschreibungsdosis Rektum D(2cc) <=145Gy, D(0,1cc)<200Gy, Urethra D10 < 150% der Verschreibungsdosis. Bei Abweichungen der Anzahl gefundener Strahler ist eine Fehlersuche zu veranlassen um die Strahler zu orten und ggf. zu entsorgen (Strahlerverlust außerhalb des Körpers oder Dislokation innerhalb des Körpers). Werden Abweichungen der Strahlerpositionen oder -anzahl zu diesem Zeitpunkt bemerkt kann noch durch geeignete Maßnahmen (z.B. Nachimplantationen von Bereichen mit Dosislücken oder Bergung bei Dislokationen der Strahler z.B. in die Blase der Heilerfolg gesichert werden). Bei Unterdosierungen muss auch die Möglichkeit einer Aufsättigung der Prostata durch eine perkutane Radiotherapie erwogen werden.</p> <p>Die SSK empfiehlt deshalb die Postimplantationskontrolle zu definieren und</p> <ul style="list-style-type: none"> - die Prozedur der Nachplanung - die Dokumentation und Bewertung der Nachplanungsparameter wie in obiger Aufstellung - die Erfassung der Nebenwirkungen idealerweise nach einem anerkannten Scoresystem (CTC oder LentSoma) <p>in die Anforderung zur Qualitätssicherung zu übernehmen.</p> <p>Literatur: (1) Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC</p>		

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema „weiteren Regelungen der QS-RL“	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		recommendations on prostate brachytherapy. Radiother Oncol. 2007;83:3–10.		
5.	DEGRO, DGU	<p>Betrifft § 6 QS-RL, Nachsorge</p> <p>Stellungnahme § 6 Die strukturierte Nachsorge durch die behandelnde Abteilung könnte im Konflikt zu geltenden Bestimmungen im KV Bereich stehen und sollte geklärt werden. Die Führung einer Datenbank und spätere Veröffentlichung der anonymisierten Ergebnisse sollten datenschutzrechtlich geprüft werden.</p>	<p>Ebenso wie die Postimplantationskontrolle wird durch die RL nicht die strukturierte Nachsorge geregelt. Siehe auch lfd. Nr. 4</p>	

B-6.1.3.5 Patienteninformation

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Patienteninformation	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
1.	C.R. Bard	<p>Stellungnahme Als ergänzenden Aspekt und Anpassungsvorschlag im finalen Beschluss möchten wir eine Diskussion über die Ausgestaltung der Patienteninformationspflichten anregen. Es ist ausdrücklich positiv zu bewerten, dass eine standardisierte und damit patientenorientierte Information allen zu behandelnden Patienten ausgehändigt werden soll, um die Therapieentscheidung in beiderseitigem Einvernehmen zu fällen und die Entscheidungsfindung sowie die Abwägung von Alternativen für den Patienten einfacher zu gestalten. Dies setzt gleichwohl voraus, dass auch für alle</p>	<p>Zu „Verknüpfung mit Vergütungsanspruch“: DKG: Die Stellungnahme stützt die Position der DKG. Die Patienteninformation unterstützt die informierte Entscheidung des Patienten. Die Einstufung des bloßen Aushändigens dieser Patienteninformation als</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Patienteninformation	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>Alternativverfahren eine analoge Aufklärung- und Informationspflicht nach den gleichen Maßstäben greift. Dies ist aktuell nicht der Fall, wodurch die LDR-Brachytherapie systematisch mit strengeren Informationspflichten belegt wird. Hinzu kommt, dass mit dem vorgeschlagenen Prozedere auch der Vergütungsanspruch durch den Leistungserbringer verknüpft ist, was ebenfalls in einer unmittelbaren Benachteiligung der Anwender der LDR-Brachytherapie gegenüber Anwendern der Alternativtherapien resultiert. Diese Formulierung ist daher nach unserer Auffassung aus der Richtlinie zu streichen.</p> <p>Wir empfehlen für die Patienteninformation darüber hinaus ein Vorgehen, wie es bereits im Rahmen der PREFERE Studie mit Patienten und Experten abgestimmt wurde und Anwendung gefunden hat. Eine positive Errungenschaft bei der PREFERE Studie war die Erarbeitung einer schriftlichen und video-basierten Patienteninformation. Die Ausarbeitung dieser Information war unter Mitarbeit von Medizinexperten, Psychologen, Kommunikationswissenschaftlern und Patienten erfolgt. Es ist zu empfehlen, die vorgelegte Patienteninformation an dieser Vorarbeit zu orientieren und zu modifizieren. In der jetzigen Form sind noch zahlreiche inhaltliche Defizite zu bemängeln.</p>	<p>Mindestanforderung, bei deren Nichteinhalten der Vergütungsanspruch entfällt und ein Verbot der Leistungserbringung gilt, wird jedoch als unverhältnismäßig angesehen, da das Risiko des Eingriffs für den Patienten von dieser Maßnahme nicht beeinflusst werden kann.</p> <p>GKV-SV, PatV, KBV: Im Vergleich zu den in Frage kommenden Alternativverfahren, insbesondere zur Prostatektomie, ist die LDR-Brachytherapie schlechter wissenschaftlich evaluiert: Im Hinblick auf die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, krankheitsspezifische Mortalität und krankheitsfreies Überleben lassen sich somit zur permanenten LDR-Brachytherapie keine abschließenden Rückschlüsse auf einen Vor- oder Nachteil im Vergleich zu anderen Therapieoptionen ziehen. Eine umso wichtigere Rolle bei der</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Patienteninformation	Auswertung durch UA MB	Beschlusssentwurf
			<p>Entscheidungsfindung spielt daher die persönliche Präferenz des Patienten. Er muss die Möglichkeit haben, die Aussagesicherheit zur onkologischen Wirksamkeit gegen die verschiedenen Nebenwirkungsprofile der einzelnen Behandlungsverfahren abzuwägen. Aus diesem Grund wird es als gerechtfertigt angesehen, die standardisierte Patienteninformation verpflichtend auszuhändigen.</p> <p>Zu „Orientierung an Patienteninformation gemäß PREFERE-Studie“:</p> <p>Die Einbindung der Patienteninformation in den Behandlungsablauf erfolgt anders als im Rahmen der PREFERE-Studie zu einem Zeitpunkt, an dem davon auszugehen ist, dass viele der Patienten bereits eine Vorentscheidung darüber getroffen haben, dass sie eine Brachytherapie erhalten möchten, wenn sie bei dem</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Patienteninformation	Auswertung durch UA MB	Beschlusentwurf
			<p>Adressaten (Leistungserbringer der LDR-Brachytherapie) dieser Richtlinie vorstellig werden. Ein früherer Zeitpunkt zur Anwendung der Patienteninformation kann aus rechtssystematischen Gründen im Rahmen dieser Richtlinie nicht verbindlich adressiert werden. Daher wurde die Patienteninformation mit einem anderen Fokus erstellt, die Anforderungen an diese Patienteninformation sind nicht mit den Anforderungen an eine Patienteninformation, wie sie im Rahmen der PEFERE Studie Anwendung gefunden hat, vergleichbar.</p> <p>Dem Vorschlag des Stellungnehmers kann daher nicht gefolgt werden.</p>	
2.	Eckert & Ziegler r BEBIG GmbH	<p>Betrifft QS-RL, Anlage I, Allgemeines zur Patienteninformation Stellungnahme</p> <p>III. Sonstige Anpassungen [...]</p>	Kenntnisnahme	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Patienteninformation	Auswertung durch UA MB	Beschlusentwurf
		<p>1. Funktion, Anwendungsbereich und Inhalt der Patienteninformation</p> <p>In dem Beschlusentwurf der Qualitätsrichtlinie ist in § 5 vorgesehen, dass die behandelnden Ärzte im Rahmen des erforderlichen Aufklärungsgesprächs dem Patienten eine standardisierte Patienteninformation übergeben, die in Anlage I des Beschlusentwurfs enthalten ist. In der entsprechenden Patienteninformation werden die Vor- und Nachteile der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu Alternativtherapien in patientenfreundlicher Art und Weise dargestellt.</p> <p>Wir begrüßen es ausdrücklich, wenn den Patienten standardisierte und qualitätsgesicherte Informationen an die Hand gegeben werden, um eine aufgeklärte Entscheidung über die Vornahme der LDR-Brachytherapie gemeinsam mit dem behandelnden Arzt zu treffen. Aus unserer Sicht sind bei der Einführung und Ausgestaltung dieses Instruments jedoch die folgenden Punkte zu berücksichtigen:</p>		
3.	Eckert & Ziegler r BEBIG GmbH	<p>Betrifft QS-RL, Anlage I, Funktion der Patienteninformation</p> <p>Stellungnahme</p> <p>a) Funktion der Patienteninformation</p> <p>Die in Anlage I enthaltene Patienteninformation soll dazu dienen, die Ärzte bei der rechtlich erforderlichen Aufklärung der Patienten zu unterstützen und den Patienten eine zusätzliche Grundlage an die Hand geben, eine aufgeklärte Entscheidung über die Vornahme der LDR-Brachytherapie zu treffen. Vor diesem Hintergrund halten wir es in der Sache für nicht gerechtfertigt (und auch für systemwidrig), wenn in § 6, 10 des Beschlusentwurfs geregelt würde, dass die Aushändigung der Patienteninformation durch die Ärzte als vergütungsrelevante Mindestanforderung angesehen werden würde: Die Ärzte sind bereits berufs- und zivilrechtlich gegenüber den Patienten umfassend dazu</p>	Siehe lfd. Nr. 1	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Patienteninformation	Auswertung durch UA MB	Beschlusssentwurf
		<p>verpflichtet, eine vollumfängliche Aufklärung der Patienten über die Vor- und Nachteile einer LDR-Brachytherapie im Vergleich zu Alternativtherapien durchzuführen. Eine Verletzung der ärztlichen Aufklärungspflichten kann bekanntlich im schlimmsten Fall zu etwaigen Schadensersatzansprüchen der Patienten führen. Es ist daher im wohlverstandenen Eigeninteresse der Ärzte, die rechtliche erforderliche Aufklärung vor jedem Einsatz der LDR-Brachytherapie durchzuführen, um etwaige Haftungsrisiken zu vermeiden. Dies geschieht auch regelmäßig in der Praxis.</p> <p>Es wäre vor diesem Hintergrund schlechterdings nicht einzusehen, warum ein Arzt, der seine gesetzliche Aufklärungspflicht vollumfänglich erfüllt und einen Patienten erfolgreich mit der LDR-Brachytherapie behandelt hätte, seinen Vergütungsanspruch verlieren sollte, weil er die zu seiner Unterstützung gedachte Patienteninformation versehentlich nicht an den Patienten ausgehändigt hat. Das halten wir weder in der Sache für nachvollziehbar noch für systemgerecht.</p>		
4.	Eckert & Ziegler r BEBIG GmbH	<p>Betrifft QS-RL, Anlage I, Anwendungsbereich der Patienteninformation</p> <p>Stellungnahme</p> <p>b) Anwendungsbereich der Patienteninformation Die in Anlage I enthaltene Patienteninformation soll die Ärzte bei der Aufklärung der Patienten über die LDR-Brachytherapie unterstützen. In diesem Zuge ist in § 5 vorgesehen, dass die Ärzte den Patienten die entsprechende Information aushändigen. Wir halten dies in der Sache für sinnvoll, meinen jedoch, dass im Sinne der Ärzte und Patienten in gleicher Weise bei der Aufklärung über alternative Therapien vorgegangen werden sollte. Schließlich ist dem GBA aus dem Gutachten des IQTIQ bekannt, dass Patienten, die sich einer Radikalen Prostatektomie unterzogen haben, oftmals nicht ausreichend über die Therapiealternativen aufgeklärt fühlen.³³ Konkret sollte daher auch vor Einsatz der äußeren Strahlentherapie, vor</p>	Siehe lfd. Nr. 1	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Patienteninformation	Auswertung durch UA MB	Beschlusentwurf
		<p>Entfernung der Prostata (Prostatektomie) oder vor der aktiven Überwachung die Aushändigung einer entsprechenden Patienteninformation vorgesehen werden. Alles andere wäre in der Sache nicht nachvollziehbar, zumal die Patienteninformation in Anlage I dies inhaltlich ebenfalls abdeckt.</p>		
5.	<p>Eckert & Ziegler r BEBIG GmbH</p>	<p>Betrifft QS-RL, Anlage I, Inhalt der Patienteninformation (Anmerkung GF: siehe auch Anhang II der Stellungnahme, hier nicht abgebildet)</p> <p>Stellungnahme</p> <p>c) Inhalt der Patienteninformation Aus unserer Sicht bedarf die in Anlage I des Beschlusentwurfs vorgesehene Patienteninformation, gerade auch vor dem Gesichtspunkt, dass diese inhaltlicher und somit justiziabler Bestandteil der Patientenaufklärung sein soll, an verschiedenen Stellen einer inhaltlichen Anpassung, um der urologischen und radio-onkologischen Realität zu entsprechen. Eine rechtliche, bindende Aufklärung der Patienten erscheint unter Verwendung des, offensichtlich ohne Einbeziehung von Fachärzten der Urologie und Fachärzten der Strahlentherapie, erstellten Entwurfs der Patienteninformation nicht möglich. Die Patienteninformation als justiziabler Bestandteil der Aufklärung muss zumindest dem üblichen Facharztstandard entsprechen. In dem in Anlage II beigefügten Dokument haben wir daher verschiedene Anpassungsvorschläge erarbeitet.</p> <p>Im Rahmen der PREFERE-Studie wurde nach einem in der Patientenleitlinienentwicklung vergleichbaren methodischen Vorgehen unter Einbeziehung von Betroffenen, Laien und Experten eine ausführliche Patienteninformation in gedruckter Form, ein ergänzendes Video und eine Gesprächshilfe für den Arzt entwickelt.</p>	<p>Siehe lfd. Nr. 1</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zum Inhalt der Patienteninformation wurden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Patienteninformation kann die ärztliche Aufklärung gemäß Bürgerlichen Gesetzbuch nicht ersetzen. Sie hat lediglich ergänzenden Charakter. Inhaltlicher Änderungsbedarf wurde auf Basis dieser Stellungnahme nicht gesehen, mit Ausnahme der Angabe zur Behandlungszeit der Brachytherapie und der äußeren Strahlentherapie.</p>	<p>Anlage I QS-RL: In der Zeile „Was wird gemacht?“ Spalte „Brachytherapie“ wird die Angabe „2 bis 3 Stunden“ durch „1 bis 2 Stunden“ ersetzt.</p> <p>Zur Behandlungszeit der äußeren Strahlentherapie siehe lfd. Nr. 6</p>

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Stellungnahmen zum Thema Patienteninformation	Auswertung durch UA MB	Beschlusentwurf
		<p>Die empfohlene Überarbeitung der Patienteninformation durch Experten der Fachkreise, sollte sich daher an den aufgeführten Materialien der PREFERE Studie orientieren. Ein orientierender, von der Wissenschaftsgemeinschaft allgemein akzeptierter, Überblick über die typischen Nebenwirkungen der LDR Brachytherapie wie auch der externen Bestrahlung und Radikaloperation ergibt sich auch aus den Arbeiten von Ferrer et al und Franks et al, die neben den Materialien aus der PREFERE-Studie als Referenz benutzt werden können (Abb. 1., Abb. 2.)^{1,5}</p>		
6.	Varian	<p>Betrifft QS-RL, Anlage I, Patienteninformation, Tabelle, Reihe: Was wird gemacht? Spalte: Äußere Strahlentherapie „Der Krebs wird über einen Zeitraum von etwa 2 Monaten an 5 Tagen in der Woche bestrahlt. Eine Behandlungssitzung dauert etwa 30 bis 45 Minuten“</p> <p>Stellungnahme Die Zeitangabe ist nicht korrekt. Eine Behandlungssitzung dauert im Schnitt 15 Minuten. Dies schließt oft die Zeit in der Umkleidekabine mit ein.</p> <p>Begründung Es ist wichtig, dass PatientInnen hier eine korrekte Einschätzung des zeitlichen Aufwands erhalten. Die 15 Minuten, die wir hier angeben, sind geräte- und herstellerunabhängig. Siehe auch die Website des Krebsinformationsdienstes: https://www.krebsinformationsdienst.de/service/iblatt/prostatakrebslokal.pdf?m=1573033516&</p>	<p>Die Angabe zur Behandlungszeit wurde geprüft, die Patienteninformation wird angepasst.</p>	<p>Anlage I QS-RL: In der Zeile „Was wird gemacht? Spalte: Äußere Strahlentherapie“ wird die Angabe „30 bis 45 Minuten“ durch „15 Minuten“ ersetzt.</p>

B-7 Mündliche Stellungnahmen

B-7.1 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten

Organisation/ Institution	Anrede/Titel/Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
C.R: Bard GmbH	Dr. Tobias Heitmann	ja	nein	nein	nein	ja	ja
	Dr. Stefan Machtens	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	Dr. Jörg S. Zimmermann	nein	ja	ja	nein	nein	nein
	Sebastian Mildschlag	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Dr. Christian Stallberg	nein	ja	ja	nein	nein	nein
	Dr. Frank Kahmann	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie Deutsche Gesellschaft für Urologie	Prof. Dr. Peter Niehoff	nein	ja	ja	nein	ja	ja
	Prof. Marc Oliver Grimm	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Pathologie	Univ.-Prof. Dr. med Dr nat med. Nadine Gaisa	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Strahlenschutzkom mission Geschäftsstelle beim Bundesamt für Strahlenschutz	Prof. Dr. med. Heinz Schmidberger	nein	ja	nein	ja	ja	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-7.2 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen

Die mündlichen Stellungnahmen wurden anhand eines Wortprotokolls, das in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation abgebildet ist, in einem ersten Schritt danach geprüft, ob sie Inhalte enthalten, die sich auf die zur Stellungnahme gestellten Inhalte beziehen. Alle Ausführungen, für die dies sicher verneint werden konnte, wurden keiner gesonderten Auswertung im Rahmen der Dokumentation des aktuellen Stellungnahmeverfahrens zugeführt. Für die verbleibenden Wortbeiträge wurde in einem zweiten Schritt geprüft, ob sie die Inhalte der abgegebenen schriftlichen Stellungnahmen wiederholen. Sofern dies sicher bejaht werden konnte, wurden sie ebenfalls keiner gesonderten Auswertung zugeführt (s. 1. Kapitel § 12 Abs. 3 Satz 4 VerfO).

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Auswertung	Beschlusentwurf
DGP	<p>Ich begrüße Sie noch einmal von meiner Seite. Unsere Stellungnahme ist, denke ich, sehr kurz; daran werde ich mich auch halten. Wir hatten zwei Punkte, die die Pathologen in der Formulierung nicht ganz gelungen fanden, einmal, dass in der Zusammensetzung des interdisziplinären Tumorboards der Pathologe nicht erwähnt wurde. Das ist prinzipiell in der prätherapeutischen Tumorboardsituation möglich. In der Praxis wissen wir aber, dass das immer als allgemeines Tumorboard nicht so handhabbar ist. Deshalb würden wir gerne haben, dass dort auch der Pathologe und ich denke auch der Radiologe mit erwähnt werden.</p>	<p>PatV Die Einbindung eines Pathologen und eines Radiologen für die Indikationsstellung im Rahmen der interdisziplinären Konferenz wird von der Patientenvertretung nicht unterstützt. Ausweislich der Empfehlungen der S 3 Leitlinie ist die Einbindung eines Urologen und eines Strahlentherapeuten ausreichend (vgl. auch Klarstellung der DGP an späterer Stelle)</p> <p>KBV, DKG, GKV-SV: Kenntnisnahme</p>	Keine Änderung
DGP	<p>Der zweite Punkt betrifft nur die Nennung des Low-Risk-Prostatakarzinoms immer mit Gleason 6. Es ist prinzipiell seit der neuen WHO-Klassifikation etwas überholt, weil es die WHO gerade gibt. Es ist in der aktuellen S3-</p>	<p>Siehe Auswertung schriftliche Stellungnahmen, „Allgemeine Positionierung</p>	Keine Änderung

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>Leitlinie noch nicht so untergebracht, aber nach Rücksprache mit Herrn Professor Hartmann aus Erlangen soll das in der nächsten Version entsprechend gewürdigt werden. Deshalb würden wir vorschlagen, auch hier hinter das Gleason 6 immer die WHO-Gradgruppe I zu setzen. – Das war es auch schon.</p>	<p>und Hinweise zur Änderung der MVV- und KHMe-RL“ lfd. 2: Dem Vorschlag des Stellungnehmers wird gefolgt und ergänzend die Angabe des Gleason Grad nach ISUP 2014 / WHO 2016 zur Beschreibung der Indikation aufgenommen.</p>	
DGU	<p>Wir haben auch keine ganz umfangreiche Stellungnahme abgegeben. Die Stellungnahme vonseiten der Urologie betrifft insbesondere die Stellungnahme zur interdisziplinären Konferenz. Da würden wir die Auffassung vertreten, dass die Therapieempfehlung in der interdisziplinären Tumorkonferenz gemäß den Empfehlungen für Prostatakarzinom-Zentren der Deutschen Krebsgesellschaft erfolgen sollte. Das bedeutet im Klartext, dass für die Indikationsstellung aus unserer Sicht kein internistischer Onkologe einbezogen werden müsste, weil die Onkologen diese Therapie gar nicht durchführen oder auch keine anderen der lokalen Therapiemaßnahmen durchführen.</p>	<p>PatV Die Patientenvertretung folgt dem Vorschlag des Stellungnehmers (vgl. auch Klarstellung der DGP an späterer Stelle). KBV, DKG, GKV-SV: Kenntnisnahme</p>	<p>PatV: § 4 Absatz 2 Buchstabe b) „eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie“ wird gestrichen.</p>
DGU	<p>Das Weitere betrifft die interdisziplinäre Aufklärung. Da würden wir vorschlagen, dass wir uns an den Leitlinientext anlehnen. Dann müsste das hier bedeuten, dass eine interdisziplinäre Aufklärung sowohl von einem Urologen als auch von einem Strahlentherapeuten angeboten werden sollte, so heißt es in der Leitlinienempfehlung. Der Patient sollte auf die Möglichkeit der Zweitmeinung hingewiesen werden. Das andere betrifft mehr die Strahlentherapie, was Vorgaben zur Nachsorge und zur Präzisierung in Bezug auf die Durchführung der Brachytherapie betrifft.</p>	<p>Im BE wird nicht die Aufklärung des Pat. geregelt, der G-BA sieht hier die informierte Entscheidung des Patienten vor, die auf die Pateninformation des IQWiG als eine Grundlage zurückgreifen soll. Darin ist auch die Frage der Beratung durch unterschiedliche</p>	Keine Änderung

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
		Fachdisziplinen angesprochen.	
DEGRO	Es geht um die Präzisierung des Titels. Es steht am Ende „interstitielle Brachytherapie LDR“ bei lokal begrenztem Karzinom. Da würden wir uns wünschen, dass wir das Niedrigrisiko ... (akustisch unverständlich) aufnehmen sollten. Das Zweite ist, dass es als Monotherapie durchgeführt werden sollte ... (akustisch unverständlich) Karzinom.	Siehe Auswertung schriftliche Stellungnahmen, Kapitel Allgemeine Positionierung und Hinweise zur Änderung der MVV- und KHMe-RL, lfd. 5.	Änderung (siehe Auswertung schriftliche Stellungnahmen, Kapitel 2.1 lfd. 5.)
SSK	In der Strahlenschutzkommission waren wir etwas verwundert darüber, dass der Internist in die Indikationsstellung einbezogen wird; denn eine Indikationsstellung für eine Strahlentherapie kann eigentlich ein Fachkundiger nach Strahlenschutzgesetzgebung stellen, aber kein internistischer Onkologe. Von daher würde ich vorschlagen, es reicht vollkommen aus, wenn Fachärztinnen oder Fachärzte Urologie und Strahlentherapie zusammen agieren. Das ist vielleicht ein gewisser Widerspruch zu dem, was vorhin zu den Prostatazentren gesagt wurde, aber ich denke, man kann schlecht fordern, dass die Innere Medizin mit zur Indikationsstellung beiträgt, wenn die Internisten dieses Karzinom in dem Stadium überhaupt nicht behandeln. Unser Vorschlag wäre, dass man das streicht. Aber, wie gesagt, das kann man kontrovers diskutieren.	PatV Siehe o.g. Würdigung der mündlichen Stellungnahme der DGP. KBV, DKG, GKV-SV: Kenntnisnahme	PatV Änderung siehe o.g. Würdigung der mündlichen Stellungnahme der DGP.
SSK	Der zweite Punkt ist: Wir würden gerne die Qualitätssicherung als Bestandteil der Therapie mit aufführen. In der Praxis zeigt sich, dass das Postplanning-CT oft nicht fachgerecht durchgeführt und nicht in der Weise ausgewertet wird, wie wir das erwarten. Deshalb würden wir ganz klar in die Durchführung der Therapie klare Qualitätsrichtlinien aufnehmen, die wir formuliert haben, und es wäre sozusagen unser Anliegen, dass das Postplanning ein immanenter Bestandteil der Therapie ist. Das sollte sozusagen auch einen Einfluss auf die Abrechnungsfähigkeit haben; denn	siehe Auswertung schriftliche Stellungnahmen, „Weitere Regelungen der QS-RL“, lfd. Nr. 4.	Keine Änderung

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
	was wir immer wieder sehen, ist, dass aus wirtschaftlichen Gründen auf das Postplanning verzichtet wird, und das ist nicht akzeptabel. – Vielen Dank.		
BVMed	<p>... Das bedeutet aber für die Beschlussentwürfe, die wir uns heute ansehen, aus unserer Sicht: Es muss klar feststehen und auch entsprechende Feststellungen getroffen werden, was dies für die Patientenpopulation bedeutet, die kein niedriges Risikoprofil hat, also insbesondere Patienten mit einem intermediären Risikoprofil. Hier gibt es bisher keine Feststellungen in den Beschlüssen, auch nicht in den tragenden Gründen, soweit ich das gesehen habe. Das führt zu gewissen Rechtsunsicherheiten; denn wenn man davon ausgeht – das ist unser Rechtsverständnis –, dass die Methodenbewertung des Bundesausschusses nur die Methoden oder die Patientenpopulation betrifft, die erstens mit Blick auf ihren Nutzen bewertet wurden, und zweitens, bei denen der Bundesausschusses auch eine Feststellung zum Potenzial getroffen hat, muss das aus unserer Sicht nachgeholt werden, weil ansonsten im Grunde genommen Unsicherheit darüber besteht, ob noch andere Patientenpopulationen weiterhin auch in der Versorgung bleiben können – mit Blick auf ein möglicherweise bestehendes Potenzial – oder der Bundesausschuss hier sogar der Auffassung ist, wofür einiges sprechen könnte, dass ein solches Potenzial sogar besteht. Da sehen wir einen Bedarf für weitere Feststellungen, um Rechtsunsicherheiten zu vermeiden. ...</p>	<p>Siehe Auswertung schriftliches Stellungnahmeverfahren, „Indikationsstellung“ lfd. Nr. 3</p> <p>In den TG zur Änderung der KHMe-RL wird in Kapitel 2.6 folgender Absatz angefügt:</p> <p><i>„Der Gemeinsame Bundesausschuss trifft diesen Beschluss lediglich in Hinblick auf die Anwendung der LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil. Einen Beschluss bezüglich der Behandlung anderer Risikogruppen hat der G-BA nicht gefasst. Es gelten die Vorgaben nach § 39 Abs. 1 Satz 1 i.V.m. §137c Abs. 1 Satz 1 SGB V.“</i></p> <p>Im Fazit in den TG zur Änderung der KHMe-RL wird folgender Absatz ergänzt:</p>	Änderung in den TG

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Auswertung	Beschlusentwurf
		<p>„Mit dem hier gegenständlichen Beschluss trifft der G-BA ausdrücklich keine Entscheidung und demnach auch keine leistungsrechtliche Aussage zu weiteren Anwendungsgebieten (z.B. Prostatakarzinom mit intermediären Risiko) der LDR-Brachytherapie.“</p>	
<p>BVMed</p>	<p>... Jetzt ist es so: Nach dem Eindruck der Mitgliedsunternehmen des BVMed gibt die Studienevidenz keine Handhabe dafür, zwischen Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil und einem intermediären Risikoprofil hinsichtlich des Nutzens zu unterscheiden; denn die vorteilhaften Nebenwirkungen, das vorteilhafte Nebenwirkungsprofil, so muss man genauer sagen, ist aus Sicht der Mitgliedsunternehmen des BVMed bei beiden Gruppen gleichermaßen gegeben. Wenn das aber so ist und wenn man da im Grunde genommen nicht belastbar unterscheiden kann, bleibt es am Ende nur bei einem Unterschied, nämlich dem Unterschied in den Leitlinien. Während die deutsche S3-Leitlinie offenbar auf das niedrigere Risikoprofil abstellen möchte, ist das bei den internationalen Leitlinien mittlerweile anders, die auch das intermediäre Risikoprofil als behandlungsfähig mit dieser neuen Methode qualifizieren. ...</p>	<p>Siehe Auswertung schriftliches Stellungnahmeverfahren, „Allgemeinen Positionierung und Hinweise zur QS-RL“, lfd. Nr. 4.</p>	<p>Keine Änderung</p>
<p>BVMed</p>	<p>... Die internationalen Leitlinien sehen praktisch alle vor, dass Patienten mit dem Gleason 7a, das Favorite Intermediate Risk, mit einer Brachytherapie und Monotherapie behandelt werden. Es ist nur die deutsche Leitlinie, die sich bei der letzten Beratung noch nicht festlegen konnte, die aber jetzt auch schon etliche Jahre her ist. Auch sind alle relevanten Studien praktisch mit</p>	<p>Siehe Auswertung schriftliches Stellungnahmen, „Allgemeinen Positionierung und Hinweise zur QS-RL“, lfd. Nr. 4.</p>	<p>Keine Änderung</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>Patienten des Gleason 6 und des Gleason 7a gefahren worden und zeigten bei allen diesen Patienten, auch beim Gleason 7a, eine sehr gute Effektivität und sehr gute Nebenwirkungsrisiken. Auch hat die leider gescheiterte deutsche PREFERE-Studie Gleason 7a explizit als Einschlusskriterium gehabt. Insofern würden wir uns gerne wünschen, dass in diesem Beschluss auch die Tumoren des Gleason Grad 7a aufgenommen werden...</p>	<p>Zudem: Die vom G-BA berücksichtigte Erkenntnislage hat sich in der Auswertung auf Patienten mit Stadium Gleason 6 bezogen und kann daher keine Ausweitung in den Bereich des intermediären Risikos begründen, auch wenn im neu eingeführten Stadium Gleason 7a möglicherweise Patienten eingeordnet werden, die früher dem Stadium Gleason 6 zugeordnet wurden.</p> <p>Im Stadium 7a sind darüber hinaus aber auch Patienten enthalten, die zu keiner Zeit dem Stadium 6 zugeordnet worden wären.</p> <p>Die für den deutschen Versorgungskontext besonders relevante aktuelle S3-LL rekuriert auf einen Gleason-Score von 6 (siehe S3-LL Kapitel 6.3.3 zur Brachytherapie wurde zuletzt geprüft 2018, Gültigkeit bis 2021).</p>	

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
BVMed	<p>... Ein weiterer Punkt, der uns noch wichtig ist, ist die Patientenaufklärung, die in diesen Beschluss eingebracht wurde. Wir finden, dass diese Patientenaufklärung extrem laienhaft und extrem einseitig beschrieben ist. Da müsste dringend einmal fachärztlicher Rat geholt und die Patientenaufklärung überarbeitet werden. So ist es eine relativ einseitige Darlegung, und wir würden fordern, dass diese Patientenaufklärung nicht nur bei der Brachytherapie gefordert wird, wenn sie schon vorgeschrieben ist, sondern bei allen anderen Therapieoptionen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms.</p> <p>...</p>	<p>Siehe Auswertung schriftliche Stellungnahmen, „Patienteninformation“, lfd. Nr. 5 sowie o.g. Hinweis (mündliche Stellungnahme DGU) bezüglich der Aufklärung in Abgrenzung zur informierten Entscheidung.</p>	
C. R: Bard	<p>.. Ich habe folgende Änderungsvorschläge: Ich meine genau wie meine Vorredner, dass es eine Ausweitung des Beschlusses für das niedrig intermediäre Risiko geben muss. Die internationale Leitlinienentwicklung – – Ich verweise insbesondere auf die europäischen Leitlinien, die ESTRO-Leitlinien. Die NCCN- und amerikanischen Guidelines haben im Grunde genommen die Inklusion des niedrig intermediären Risikos bereits für die Monotherapie vorgegeben. Ich denke, wir sollten dem Rechnung tragen. Da diese Modifikation absehbar auch in der S3-Leitlinie national erfolgen wird, sollte man dem eventuell schon vorgreifen. Ich halte es für ganz wichtig, dass vielleicht Frau Professor Gaisa noch einmal darauf hinweist, dass es auch im Profil im Hinblick auf die pathologische Befundung Änderungen gegeben hat, dass viele Patienten, die früher als niedrig eingeschätzt wurden, heute eher im niedrigen intermediären Bereich anzusiedeln sind. ...</p>	<p>Siehe Auswertung schriftliche Stellungnahmen, „Allgemeinen Positionierung und „Hinweise zur QS-RL“, lfd. Nr. 4. Sowie o.g. Würdigung der mündlichen Stellungnahme des BVMed.</p>	Keine Änderung
C. R: Bard	<p>... Ich möchte zu meinen Vorrednern aus den Fachgesellschaften ergänzen und sagen, dass ich die Anwesenheit eines Onkologen in der interdisziplinären Indikationsstellung in den Leitlinien zu den Prostatakarzinom-Zentren für nicht notwendig erachte. Ich meine, es wäre wichtig, in der Ausgestaltung noch einmal zu überlegen, diese Therapie auch im Rahmen einer teilstationären, kurzstationären Anwendung einzusetzen, weil ich glaube, damit können wir die Qualität durch</p>	<p>PatV Siehe o.g. Würdigung der mündlichen Stellungnahme der DGU.</p>	<p>PatV Änderung (Siehe o.g. Würdigung der mündlichen Stellungnahme der DGU.)</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Auswertung	Beschlusentwurf
	Verhinderung der akuten Nebenwirkungen, insbesondere in den ersten 24 Stunden, dadurch, dass wir sie verhindern, auch noch mal verbessern. ...		
Eckert & Ziegler BEBIG	...2015 – Frau Professor Gaisa sprach es an – ist die ISUP dazu übergegangen, ISUP-Gruppen, ISUP-Gruppen 1 bis 5 korrektermaßen, einzuführen. ISUP-Gruppe 1 entspricht Gleason 3 + 3 = 6, weiterhin dem jetzigen 3 + 3 = 6, die ISUP-Gruppe 2 entspricht dem heutigen Gleason 3 + 4 = 7a, was aber bekanntermaßen häufig dem früheren Gleason 3 + 3 = 6 gleichzusetzen ist. Um mich etwas kürzer zu fassen: Wenn man das Risikoprofil, das 2002 bei Antragstellung beabsichtigt war, auf die heutige Zeit überträgt, muss man im Prinzip zu dem Gleason 3 + 3 einen ganz überwiegend großen Anteil des Gleason 3 + 4 dazurechnen. Dadurch findet keine Indikationserweiterung statt. Ganz wichtig: Es findet lediglich eine Anpassung an den aktuellen medizinischen Stand der Pathologie in diesem Falle statt. ...	Siehe Auswertung schriftliche Stellungnahmen, „Allgemeinen Positionierung und „Hinweise zur QS-RL“, lfd. Nr. 4. Sowie o.g. Würdigung der mündlichen Stellungnahme des BVMed.	Keine Änderung
Eckert & Ziegler BEBIG	... Zum Thema Patientenaufklärung – Dr. Kahmann hat es bereits diskutiert, andere auch –: Die jetzt vorliegende Patientenaufklärung ist nicht fachärztlichen Standards genügend. Sie muss dringend überarbeitet werden. Sie ist letztendlich ein justizabler Bestandteil der Aufklärung und muss daher Facharztstandard genügen. Zur Qualitätssicherung: Das, was die Strahlenschutzkommission, Herr Professor Schmidberger, zur CT-Planung vorgebracht hat, ist nachvollziehbar. Darüber hinaus kann man genauso diskutieren – es besteht nicht einmal Einigkeit mit den Kollegen, aber man kann auch diskutieren, wie es 2013 und 2015 vom G-BA in der Qualitätssicherungs-Richtlinie vorgegeben war – die interaktive Online-Planung als Bearbeitungstool und zur Verbesserung der Qualität des Implantates zu berücksichtigen. Aber darüber kann man sicherlich diskutieren und auch unterschiedlicher Meinung sein. – Erst einmal vielen Dank. Ich hoffe auf eine interessante Diskussion. ...	Siehe Auswertung schriftliche Stellungnahmen, „Patienteninformation“ lfd. Nr. 5 sowie o.g. Hinweis (mündliche Stellungnahme DGU) bezüglich der Aufklärung in Abgrenzung zur informierten Entscheidung.	Keine Änderung

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Auswertung	Beschlusentwurf
C. R: Bard	<p>... Ich glaube, dass eine der großen Errungenschaften der PREFERE-Studie unter anderem ein gut verständliches Video war, in dem letztendlich die Therapien in der Situation lokalisiertes Prostatakarzinom gut erläutert wurden. Ich glaube, wenn man sich daran orientieren würde, dann letztendlich noch die immer ganz wichtige Konkretisierung der Nebenwirkungen der Therapie einbringt, denke ich, wäre das sicherlich etwas, das sowohl gut verständlich wäre als auch letztendlich den rechtlichen Vorgaben entsprechen würde. Deshalb mein Vorschlag: Orientierung an der Aufklärung, die im Rahmen der PREFERE-Studie entwickelt wurde. ...</p>	<p>Siehe Auswertung schriftliche Stellungnahmen „Patienteninformation“, lfd. Nr. 1</p>	<p>Keine Änderung</p>

B-8 Würdigung der Stellungnahmen

Siehe Kapitel A-1.3, A-2.3 und A-3.5

B-9 Anhang: Stellungnahmen**B-9.1 Schriftliche Stellungnahmen**

Siehe Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation

B-9.2 Mündliche Stellungnahmen**B-9.2.1 Wortprotokoll der Anhörung**

Siehe Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation