

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL):
Interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil**

Vom 17. September 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
2.1	Medizinischer Hintergrund.....	4
2.1.1	Diagnostik und Stadieneinteilung.....	5
2.1.2	Behandlung	6
2.1.3	Methode	6
2.2	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....	7
2.2.1	Zusammenfassung der Evidenz vor den Beschlüssen zur Aussetzung.....	7
2.2.2	Die aussetzungsbegründende PREFERE-Studie	9
2.2.3	Weitere randomisierte, kontrollierte Studienansätze zur LDR-Brachytherapie 10	
2.2.4	IQWiG-Bewertung nach Wiederaufnahme der Beratungen.....	11
2.2.5	Ergänzende Evidenz nach Wiederaufnahme der Beratungen.....	12
2.2.6	Auswertung der ersten Einschätzungen im Rahmen der Wiederaufnahme des Verfahrens	12
2.2.7	Stellenwert des Endpunkts Mortalität beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.....	13
2.2.8	Weitere patientenrelevante Aspekte	14
2.2.9	Ergebnisse weiterer Evidenzsynthesen	16
2.2.10	Zusammenfassende Bewertung und Abwägung der Ergebnisse zum Nutzen aus Sicht des G-BA	18
2.3	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit.....	19
2.3.1	Relevanz der medizinischen Problematik	19
2.3.2	Spontanverlauf der Erkrankung	19
2.3.3	Diagnostische oder therapeutische Alternativen	20
2.3.4	Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität	23
2.4	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit	24
2.5	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit	24
2.6	Gesamtbewertung	24
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	25
4.	Bürokratiekostenermittlung.....	25
5.	Verfahrensablauf	26
6.	Fazit	28

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 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.

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.

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.

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)

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 Gewebezyliner 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 Organ kapsel 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'Amico⁷:

- **niedriges Risiko:** PSA \leq 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 \geq 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 Uro pathology (ISUP) basierend auf den Arbeiten von Epstein J.I. et al, 2015 nicht mehr nur das Gleason-Grading

⁶Leitlinienprogramm 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)

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>

verwendet, sondern ein WHO-Grad 1-5, welcher auf dem Gleason-Score nach aktueller ISUP-Version basiert.^{8,9,10,11,12}

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

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 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.

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. *APMIS.* 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.

2.2 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

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 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

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

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. 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 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

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

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

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

2.2.2 Die aussetzungsbegründende PREFERE-Studie

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 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.

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 zusammen²⁰:

„[...] Von April 2013 bis Anfang Dezember 2016 stimmten insgesamt 459 Patienten in 69 Prüfszentren in Deutschland einer Studienteilnahme zu und wurden für eine referenzpathologische

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

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.

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 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.“

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 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.

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 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:

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

²² 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.

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

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].

„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.“

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 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.

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

²⁶ 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.

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-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 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

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.

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

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 2.3.2).

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.³⁴ 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

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)

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 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

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.

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.

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

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.

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 transienter 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 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

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.

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>.

auf Ergebnissen zum Surrogatendpunkt PSA-basiertes rezidivfreies Überleben sowie zu Symptomen, Funktionsstörungen, Beeinträchtigungen und zu den unerwünschten Therapie Nebenwirkungen 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.

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 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.

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

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.

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.

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

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

(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 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.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 Lokaltherapie 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.

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.

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)

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 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.

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.*

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 hohem 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.

- *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 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, 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 2.2.9).

2.3.4 Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität

In Anbetracht der in Kapitel 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.

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>.

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.

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.

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 2.2.4) weitere Evidenzsynthesen in Form von HTA, SR und Leitlinien, insbesondere auch die deutsche S-3-Leitlinie genutzt (siehe auch Kapitel 2.2.9).

Insgesamt zeigt sich bei diesem Krankheitsbild eine sehr niedrige prostatakarzinomspezifische Mortalität. Im Ergebnis der Betrachtung von Nutzen (siehe auch Kapitel 2.2) und medizinischer Notwendigkeit (siehe auch Kapitel 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 2.2.8, 2.2.9). Das Nebenwirkungsprofil der LDR-Brachytherapie zeigt

Vorteile im Hinblick auf Erhalt der Kontinenz und Sexualfunktion sowie Darmfunktion (siehe auch Kapitel 2.2.8, 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.

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.

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 interstitiellen 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.

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

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten
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
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	28.03.2019	Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller
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)

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten
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 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

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.

Berlin, den 17. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken