

Können GKV-SV-initiierte Studien die Antwort sein?

Die „Brachytherapie-Studie“ als Modell

Dr. Sandra Janatzek

Fachbereich Evidenzbasierte Medizin

Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund
der Krankenkassen (MDS)

Essen

Die Studie ...

- ... soll insbesondere die
 - **interstitielle Brachytherapie**
mit permanenter Seed-Implantation (LDR-Brachytherapie)
 - beim **lokal begrenzten Prostatakarzinom**untersuchen

- ... ist derzeit in der **Planungsphase**
(Entwicklung des Studienprotokolls, ...)

Hintergrund

- Beratung des Themas im G-BA für ambulanten Bereich
- IQWiG-Bericht 2007:
 - keine Belege für Überlegenheit, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit der Brachytherapie gegenüber Prostatektomie oder Strahlentherapie hinsichtlich (krankheitsspezifischem / krankheitsfreiem) Überleben, krankheitsbedingten Beschwerden
 - Hinweise auf Vorteile gegenüber Prostatektomie hins. Sexualfunktion, Harninkontinenz. Hinweise auf Vorteile gegenüber Strahlentherapie hins. Enddarmschäden
- Plenumssitzung 06/2009: Aufforderung an GKV-SV, gemeinsam mit dem IQWiG eine Studienkonzeption zu erarbeiten
- **Entwicklung einer Studienkonzeption** (GKV-SV, IQWiG)
 - Studienkonzeption als Anlage zu Tragenden Gründen
 - Design-Eckpunkte im Beschluss genannt
- Plenumssitzung 12/2009: **Aussetzungsbeschluss** für 10 Jahre mit der Maßgabe, eine **Studie** durchzuführen
- Nachziehen des Antrags im stationären Bereich: Beratungsverfahren eingeleitet (05/2010)

Studienkonzeption: Zielsetzung und Rahmen

➤ **Zentrales Ziel der Studie:**

Evaluation der interstitiellen Brachytherapie (Nutzen, Risiken)

➤ **Anforderungen an die Studie:**

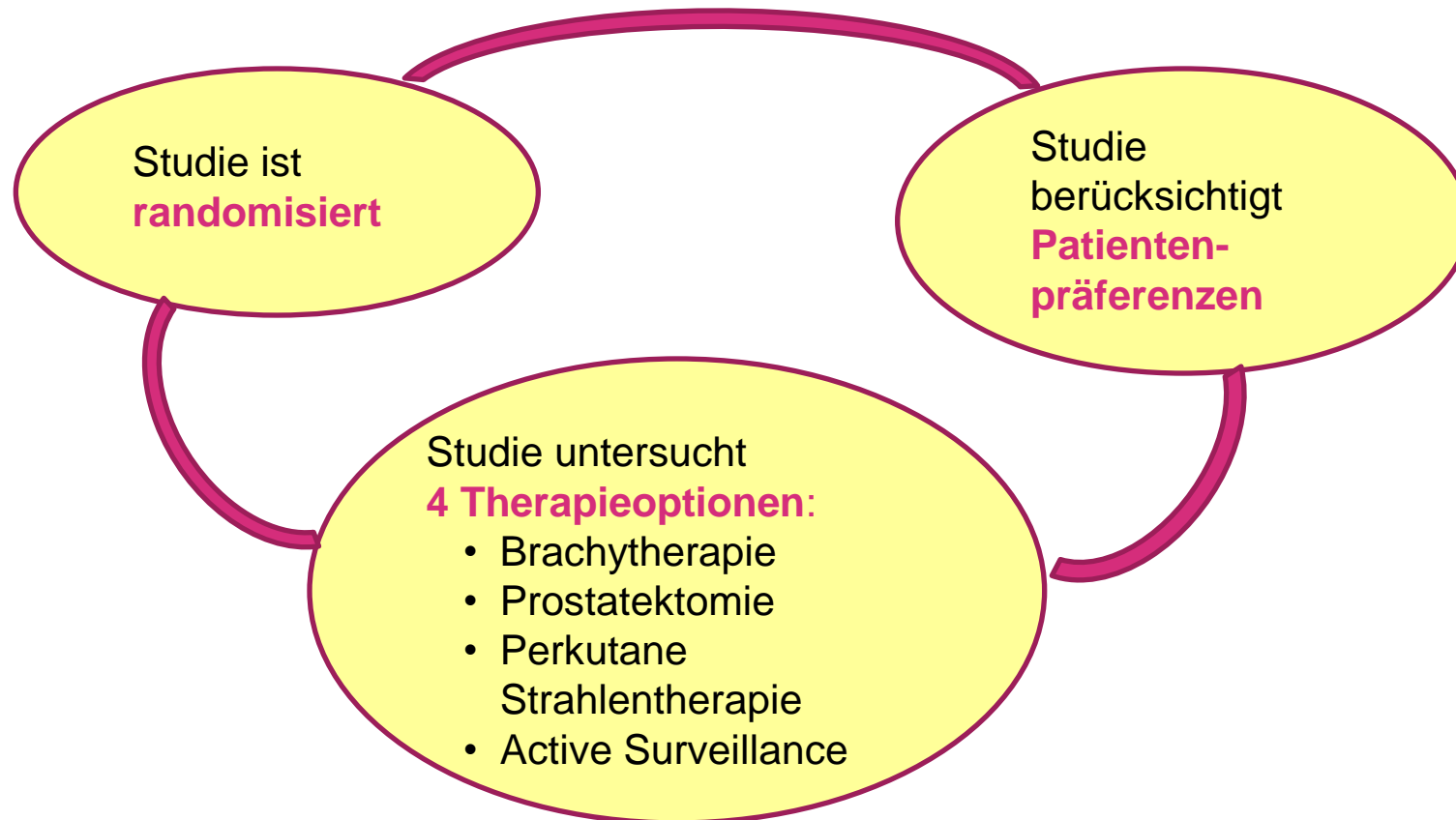
- **Patientenpräferenzen** berücksichtigen
- **in absehbarer Zeit** (~ 5 Jahre Follow-up)
entscheidungsrelevante Ergebnisse für G-BA liefern
- **Realisierbarkeit**

➤ **Therapeutische Alternativen:**

- Radikale Prostatektomie
- Perkutane Strahlentherapie
- Active Surveillance

Design (1)

→ Gesucht wurde ein Design, das diese **3 Anforderungen** erfüllt:



Design (2)

Welche **Patientenpräferenzen** kann es geben?

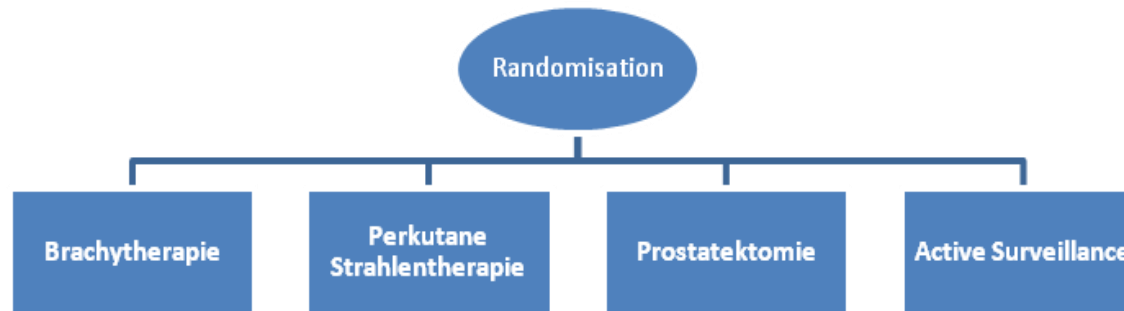
- Patient ist **offen** für alle 4 Therapieoptionen→ 4-armiges RCT
- Patient **lehnt eine** der 4 Therapieoptionen **ab**→ 3-armige RCTs
- Patient **lehnt zwei** der 4 Therapieoptionen **ab**→ 2-armige RCTs
- Patient **wünscht eine spezifische Therapie**,
z.B. die Prostatektomie→ keine Randomisierung

Konzept: Auf die Patientenpräferenzen geeignet zugeschnittene RCTs anbieten

Design (3)

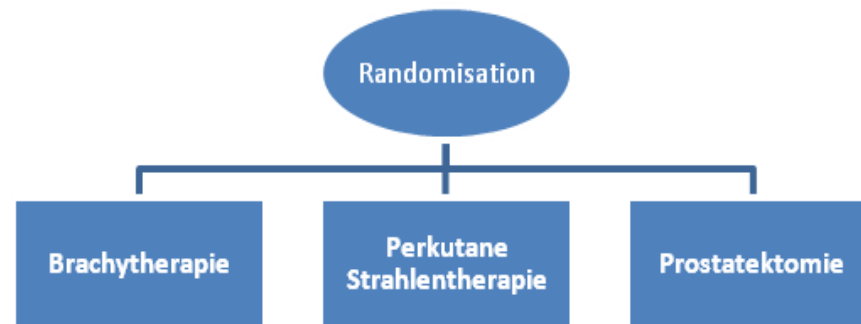
- Verschiedene auf die Patientenpräferenzen zugeschnittene RCTs anbieten:

Für Patienten, die für alle 4 Therapieoptionen offen sind:



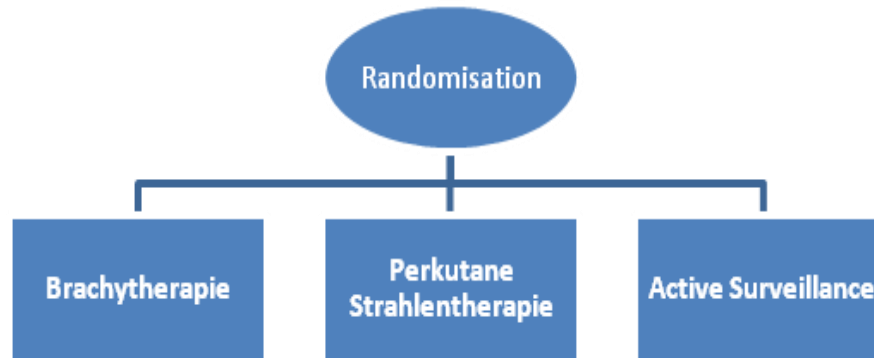
„Teilstudie 1“

Für Patienten, die (nur) Active Surveillance ablehnen:



„Teilstudie 2“

Für Patienten, die (nur) Prostatektomie ablehnen:



„Teilstudie 3“

usw.

Design im Überblick

- **11 randomisierte Teilstudien unter dem konzeptionellen Dach einer Studie**

(gemeinsames Studienprotokoll, einheitliche Ein- und Ausschlusskriterien, gemeinsame statistische Analyse, ...)

- Die 11 Teilstudien richten sich an Patienten unterschiedlicher Präferenzen hinsichtlich Therapiewahl. Dem einzelnen Patienten wird entsprechend seiner Präferenz **eine** Teilstudie angeboten.

- Zweck der präferenzbasierten Randomisierung: **Teilnahme-Bereitschaft** der Patienten steigern

- Insgesamt: **7.000 Patienten**

Patientenaufklärung

- Neutrale, standardisierte, z.B. Video-gestützte Aufklärungen
- unter Beteiligung von Urologen und Strahlentherapeuten
- Strukturiertes Abfragen der Präferenzen

Wesentlich für Erfolg der Studie !

Studienziele

- Brachytherapie vs Prostatektomie
- Perkutane Strahlentherapie vs Prostatektomie
- Brachytherapie vs Perkutane Strahlentherapie
- Active Surveillance vs Prostatektomie

Anker: Prostatektomie

Fragestellung (exemplarisch für den erstgenannten Vergleich):

Ist die Brachytherapie der Prostatektomie gleichwertig (d.h. **nicht relevant unterlegen**) oder sogar **überlegen** hinsichtlich des primären Zielkriteriums?



Auch eine gewisse **Unterlegenheit** wird akzeptiert, **sofern** parallel eine **Überlegenheit** hinsichtlich eines anderen, vorab festzulegenden Aspektes (z.B. Nebenwirkungen, Lebensqualität) vorliegt.

Stand heute

- Name der Studie: **PREFERE**
(„Präferenzbasierte randomisierte Studie zur Evaluation von vier Behandlungsmodalitäten für das Prostatakarzinom mit niedrigem bzw. frühem intermediärem Risiko“)
- Beteiligung „von außen“ (GKV-SV, IQWiG, KCO, MDS)
weitgehend abgeschlossen, wie geplant
- Weitere Studienplanung und die Studiendurchführung liegen in Händen einer **Studiengruppe**
 - Urologen, Strahlentherapeuten, Pathologen, Experten für Patientenaufklärung, Patientenvertreter, Biometriker

Input „von außen“ (GKV-SV, IQWiG, KCO, MDS)

- **Studienkonzept entwickelt**
- **Umsetzung vorangetrieben**, z.B.
 - Überzeugen von Klinikern, sich an Studie zu beteiligen
 - Kontakt zu Patientenvertretern
 - Kontakt zur Deutschen Krebshilfe
 - komplexe Kooperationsstruktur aufgebaut, Studiengruppe ins Leben gerufen
- Eckpunkte des Studienprotokolls beraten

Nächste Schritte

- Ausgestaltung der Patientenaufklärung
- Studienprotokoll fertigstellen
- Finanzierungsantrag
- Ethikkommissionen
- Schulung der niedergelassenen Urologen
- Akquise von Studienzentren
- Öffentlichkeitsarbeit
- ...

Können GKV-SV-initiierte Studien die Antwort sein? (1)

PREFERE ist ungewöhnlich:

→ Vergleich sehr unterschiedlicher Therapien

Frage stellte sich, ob/wie Randomisation realisiert werden kann



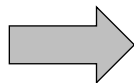
- anspruchsvolle Patientenaufklärung
- komplexes Design (präferenzbasierte Rand.)
- intensive Einbindung von Patientenvertretern

Beteiligung unterschiedlicher medizinischer Fachrichtungen erforderlich



- anspruchsvolle Kooperationsstrukturen

→ Große Anzahl Patienten



- Einbindung vieler Studienzentren erforderlich
- Einbindung vieler niedergelassener Urologen erforderlich

Können GKV-SV-initiierte Studien die Antwort sein? (2)

➤ Der Ablauf

vom G-BA veranlasste Nutzenbewertung zeigt:
Nutzen nicht belegt, Hinweise auf mögliche Vorteile → Studie wird angestoßen

ist sinnvoll und wünschenswert

➤ Der intensive + weitreichende Input „von außen“ bei PREFERE

- kann **kein** Zukunftsmodell sein
- war **hier** sinnvoll (Studienvorhaben gäbe es sonst höchstwahrscheinlich nicht; hohe Versorgungs-Relevanz)
- ermuntert möglicherweise zukünftige Studien (auch mit ambitionierten Kooperationsstrukturen oder komplexen Fragestellungen)

➤ Ein Zukunftsmodell könnte sein:

Anstoß von außen (G-BA)
+ Beratung „in Maßen“ von außen (GKV, G-BA)

Back-up

Wesentliche Einschlusskriterien

- Lokal begrenztes Prostatakarzinom mit „niedrigem Risiko“
(T1c, T2a und PSA \leq 10 ng/ml und Gleason-Score \leq **7a (3+4)**)
- Alter \leq 75 Jahre
- „Eignung für Brachytherapie“
- „Operationseignung“

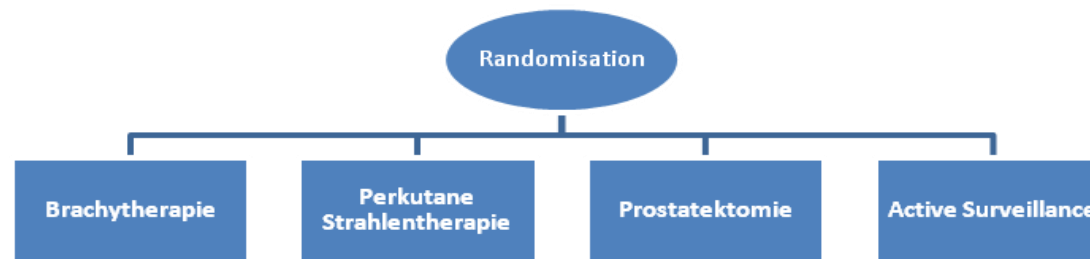


Alle eingeschlossenen Patienten sind grundsätzlich (bis auf Präferenz) für alle 4 Therapieoptionen geeignet

Design (3)

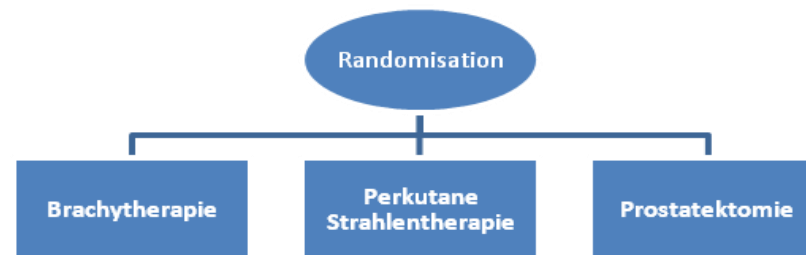
- Verschiedene auf die Patientenpräferenzen zugeschnittene RCTs anbieten:

Für Patienten, die für alle 4 Therapieoptionen offen sind:



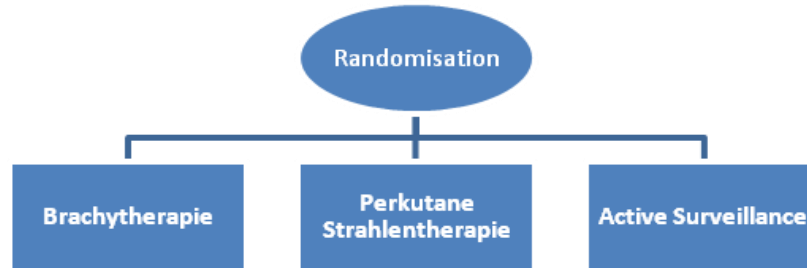
„Teilstudie 1“

Für Patienten, die (nur) Active Surveillance ablehnen:



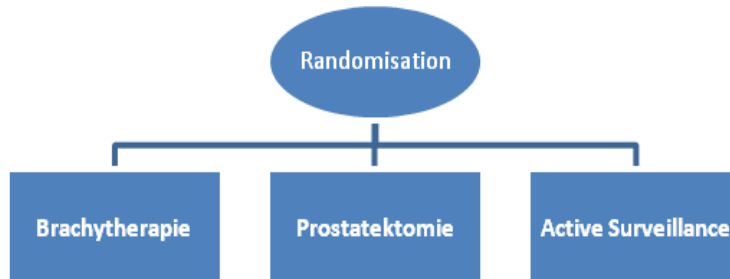
„Teilstudie 2“

Für Patienten, die (nur) Prostatektomie ablehnen:



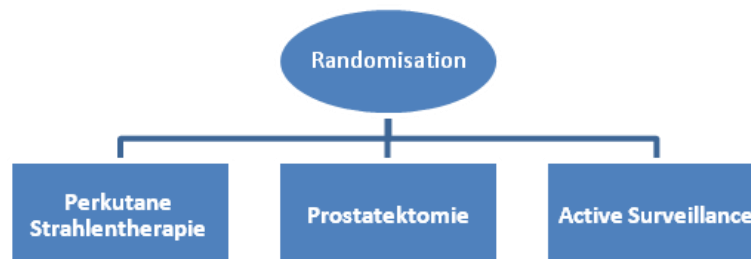
„Teilstudie 3“

Für Patienten, die (nur) perkutane Strahlentherapie ablehnen:



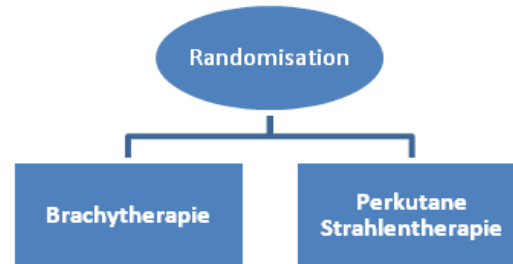
„Teilstudie 4“

Für Patienten, die (nur) Brachytherapie ablehnen:



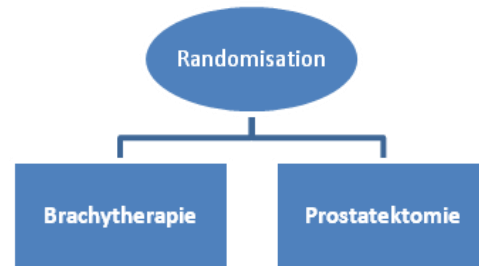
„Teilstudie 5“

Für Patienten, die Active Surveillance und Prostatektomie ablehnen:



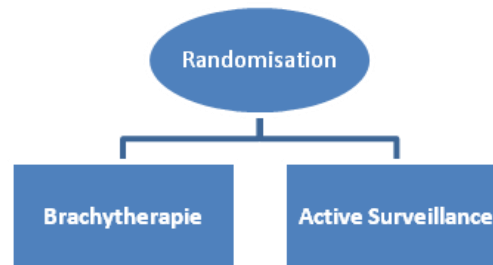
„Teilstudie 6“

Für Patienten, die perkutane Strahlentherapie und Active Surveillance ablehnen:



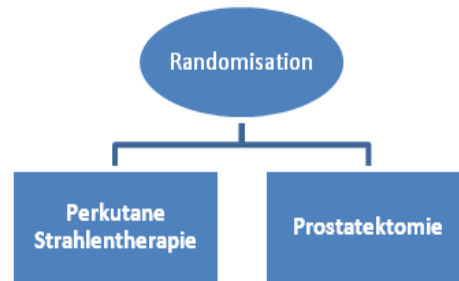
„Teilstudie 7“

Für Patienten, die perkutane Strahlentherapie und Prostatektomie ablehnen:



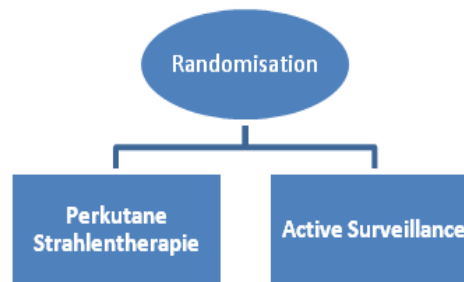
„Teilstudie 8“

Für Patienten, die Brachytherapie und Active Surveillance ablehnen:



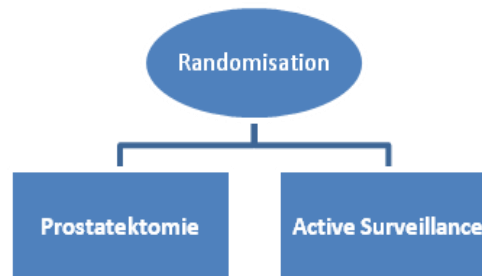
„Teilstudie 9“

Für Patienten, die Brachytherapie und Prostatektomie ablehnen:



„Teilstudie 10“

Für Patienten, die Brachytherapie und perkutane Strahlentherapie ablehnen:



„Teilstudie 11“

Primäres Zielkriterium (ursprünglicher Plan)

Auftreten mindestens eines dieser beiden Ereignisse innerhalb von 5 Jahren:

➤ **Beginn einer Folgetherapie**

(lokale Therapie,
systemische tumorspezifische Therapie,
tumorspezifische Behandlung wegen Fernmetastasen)

➤ **Tod jeglicher Ursache**

Für Active-Surveillance-Patienten wird eine Folgetherapie nur dann als Ereignis gewertet, wenn es sich nicht um die den 3 hier betrachteten Therapieoptionen entsprechende erste lokale Therapie handelt.

Ein **unabhängiges Gremium** beurteilt die Notwendigkeit der Folgetherapie – prospektiv im Verlauf der Studie !

Primäres Zielkriterium (aktueller Planungsstand)

Zeit bis zum Auftreten eines dieser beiden Ereignisse:

- **hormonrefraktäres Rezidiv**
- **Tod jeglicher Ursache**

- dabei Fokus auf Beobachtungsdauer von 10 Jahren !

Fallzahlen

Unter der Annahme, dass

- die erwartete Ereignisrate (im primären Zielkriterium) unter Prostatektomie bei **15%** liegt,

errechnet sich

- bei einer Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 1,35 (Odds-Ratio-Skala),
- einem Signifikanzniveau von 2,5% und einer
- Power von 80% :

Insgesamt: ca. 7.000 Patienten