



KC Onkologie 14.12.2012



Lokaltherapie des frühen Prostatakarzinoms

Initiierung einer klinischen Studie durch G-BA und GKV-SV

*Dr. Barbara Zimmer MPH, MA
KC Onkologie, MDK Nordrhein*

Indikation



Lokaltherapie von Patienten mit lokal begrenztem

Prostatakarzinom (< cT2a, NX bzw. N0, M0)

mit günstigem Risiko (PSA \leq 10 ng/mL, Gleason \leq 6 und < cT2a)

in der PREFERE-Studie auch mit „frühem intermediärem“

Risiko (PSA \leq 10 ng/mL Gleason-Score 3+4=7a und < cT2a)

Prostatakarzinom: Inzidenz in 2012 ca. 67.600 Männer (*RKI, 2012*)

davon in T1-T2 ca. 76 %

Karzinom des älteren Mannes

in der Regel sehr gutes relatives Überleben bei den genannten Kriterien

Therapiemöglichkeiten



- **Radikale Prostatektomie**
- **Perkutane Strahlentherapie mit Photonen**
- **Low-Dose-Rate (LDR)-Brachytherapie**
- **Active Surveillance**

gemäß aktualisierter S3-Leitlinie zur Behandlung des Prostatakarzinoms (2011) primäre Therapieoptionen

Therapien



Radikale Prostatektomie

Evidenzbasiert, hochrangig geprüft im Vergleich zu Watchful Waiting

Nebenwirkungen:

- **Operation, Blutungsrisiko, Lungenembolie (0-8%), Sterblichkeit (0-2%)**
- **Impotenz / erektile Dysfunktion (häufig, 30-100%)**
- **Harninkontinenz (häufig, 4-40%)** ...

Perkutane Strahlentherapie

bevorzugt in 3D-konformaler Strahlenplanung (≥ 72 Gy)

ggf. mit moderne Methodik, zeitlich aufwändig (mehrere Wochen)

Nebenwirkungen:

- **Beeinträchtigungen des Harntraktes**
- **Störungen des Enddarmes**

LDR-Brachytherapie mit permanenter Seed-Implantation

dauerhafte Implantation von radioaktiven Seeds (Jod-125, Palladium 103) zur lokalen Strahlentherapie

Active Surveillance

abwartende Strategie mit PSA- und Biopsie-Kontrollen bei sehr günstigen Krankheitskriterien

Ziele: - aktive Therapie erst bei bestimmten Progressionszeichen
- Vermeidung von potentieller Übertherapie bei potentiell sehr gutem Langzeitüberleben

Fragen in der Indikationsstellung

- **Ist eine aktive Lokalthherapie erforderlich?**
- **Welche Therapie ist erforderlich?**
 - Evidenzlage
 - Individuelle Patientensituation und Präferenz
- **Prozess der Entscheidungsfindung?**
- **Qualitätssicherung in Diagnostik und Therapie?**

G-BA => Bewertung der LDR-Brachytherapie

Beratungsverfahren im G-BA



- | | |
|---------|--|
| 04/2002 | Antrag der GKV zur
Überprüfung der interstitiellen, LDR-Brachytherapie
beim lokal begrenzten Prostatakarzinom
gemäß § 135 Abs. 1 SGB V |
| 02/2003 | Einleitung des Beratungsverfahrens BA Ärzte/Krankenkassen |
| 12/2004 | Auftrag an IQWiG zur Bewertung von Nutzen und
medizinischer Notwendigkeit |
| 03/2007 | Veröffentlichung des Abschlussberichts durch IQWiG |
| 07/2008 | seit sektorenübergreifende Methodenbewertung beim G-BA |

Beratungsverfahren im G-BA



- | | |
|---------|---|
| 12/2009 | G-BA-Beschluss: RL Methoden vertragsärztliche Versorgung:
Aussetzung des Beschlusses
mit der Maßgabe einer Studie zur Verbesserung der
Evidenzlage zur LDR-Brachytherapie |
| 03/2010 | Veröffentlichung im Bundesanzeiger |
| 11/2009 | Einleitung des Beratungsverfahrens nach § 137c SGB V |
| 12/2010 | IQWiG Rapid Report: Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom - Update |

Evidenzberichte, HTA-Reports, u. a. HTA der BÄK/KBV 2005

IQWiG-Abschlussbericht (N04-02) 03/2007 (www.iqwig.de)

Vergleichende Nutzenbewertung der LDR-Brachytherapie (LDR-BT) zu Prostatektomie, perkutanen Strahlentherapie und kontrolliertem Zuwarten bei lokal begrenztem Prostatakarzinom bez. patientenrelevanter Endpunkte

- 11 nicht-randomisierte Studien
- Hinweise auf Vorteile zu bestimmten Aspekten der Lebensqualität gegenüber Prostatektomie oder perkutaner Bestrahlung
- keine Studien mit Belegen der LDR-BT bezogen auf Gesamtüberleben oder krankheitsfreies Überleben
- kein ausreichender Nutzenbeleg, klinische Studien empfohlen

IQWiG Rapid-Report (N10-01) 12/2010 (www.iqwig.de)

- 1 randomisierte klinische Studie (mit qualitativen Einschränkungen) und 19 nicht-randomisierte Studien
- Hinweise zu bestimmten Aspekten der Lebensqualität bestätigt
- Nutzen und Schaden der LDR-BT im Vergleich zu den Therapiealternativen weiterhin nicht belegt



Präferenzbasierte Studie zur Evaluation der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko

Studienkonzeption

Stand: 24.09.2009

GKV-SV, MDS, KCO, IQWiG

G-BA: Studienkonzept - Zielvorgaben

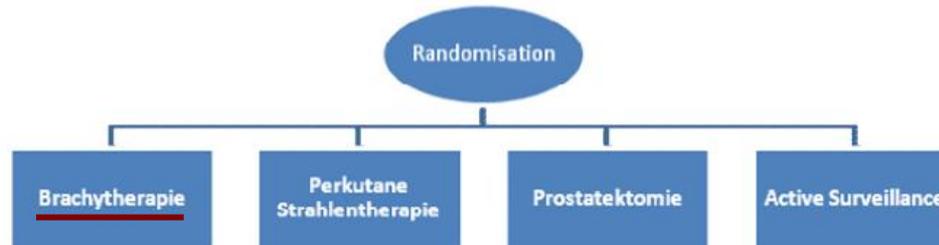


Beurteilung des Nutzens der LDR-Brachytherapie => im randomisierten Vergleich zur Prostatektomie

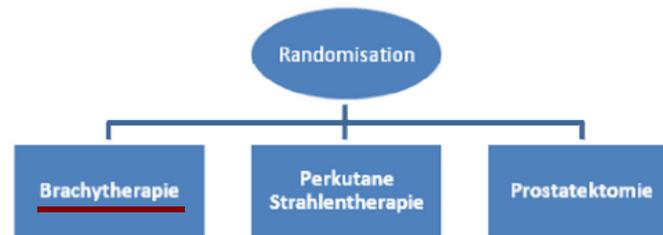
- sowie der perkutanen Strahlentherapie bzw. Active Surveillance im Vgl. zur Prostatektomie und Vgl. der Strahlentherapieoptionen
- zu patientenrelevantem primärem Endpunkt (Mortalität oder Notwendigkeit der Folgetherapie innerhalb von 5 Jahren)
- sekundär zu weiteren Parametern, wie Lebensqualität etc., zu Risiken
- Nachweis der Nicht-Unterlegenheit im primären Endpunkt und parallel Nachweis der Überlegenheit in anderen Endpunkten

=> unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz

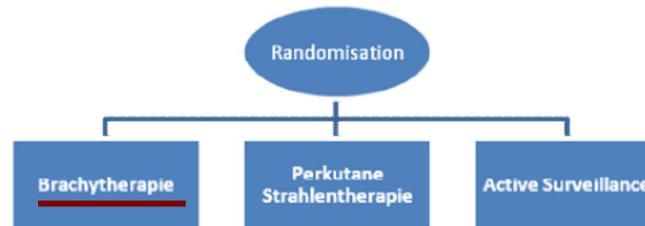
G-BA: Studienkonzept



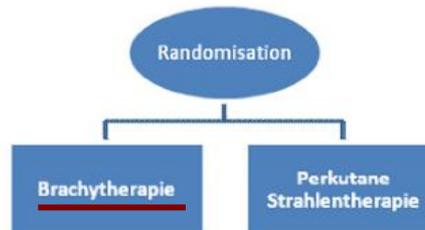
„Teilstudie 1“



„Teilstudie 2“



„Teilstudie 3“



„Teilstudie 4“

Projektpartner Wissenschaft



Studienleiter

Beratung Pathologie

Beratung Biometrie



Initiales Konzept



Protokollerstellung



Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Lebensqualität



Deutsche Krebshilfe
HELLEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.

Fachbegutachtung



MDK
Medizinischer Dienst des Krankenkassenverbandes



PREFERE-Studie



PREFERence based randomized evaluation of treatment modalities in low or early intermediate risk prostate cancer

Leitung:

Prof. Dr. Stöckle, Urologische Universitätsklinik Homburg

Prof. Dr. Albers, Urologische Universitätsklinik Düsseldorf

Prof. Dr. Wiegel, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universität Ulm

**Prof. Dr. Schmidberger, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie,
Universität Mainz**

Studieninformation: Deutsche Krebsgesellschaft e. V.

PREFERE-Studie

- Ziel: RCT zur Prüfung der 4 Therapieoptionen
 - radikale Prostatektomie
 - perkutane Strahlentherapie
 - LDR-Brachytherapie
 - Active Surveillance
- Primärer Endpunkt: tumorbedingter Tod
- Auswertung von Lebensqualität, Morbidität
- Einschluss von n=7.600
- Rekrutierungszeitraum 4 Jahre (160 Pat./Monat)
- Nachbeobachtungszeit 13 Jahre
- 80 Zentren, 900 zuweisende Urologen
- Kosten 25 Mio. Euro

(m. f. G GKV-SV, 2012)



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

9P
PREFERE
Die Deutsche Prostatakrebs-Studie



Patientenaufklärung in der PREFERE-Studie

Dr. Sylvia Sänger, MPH

PD Dr. Corinna Bergelt

Prof. Dr. Dr. Martin Härter

- standardisierte und einheitliche Aufklärung aller Patienten
- standardisierte Unterlagen (Broschüre, Video)
- vergleichbares Vorgehen von Urologen / Strahlentherapeuten
- ausdrücklich nicht gerichtete Therapieempfehlung
- Aufklärung über Ziele der Studie

(m. f. G. von PREFERE-Koordinatorin, 2012)

Rekrutierung / Randomisierung

	Patientenpräferenz	RP	RT	PSI	AS
Teilstudie 1	offen für alle Optionen	X	X	X	X
Teilstudie 2	Ablehnung RP		X	X	X
Teilstudie 3	Ablehnung perkutane RT	X		X	X
Teilstudie 4	Ablehnung PSI	X	X		X
Teilstudie 5	Ablehnung AS	X	X	X	
Teilstudie 6	Ablehnung RP und RT			X	X
Teilstudie 7	Ablehnung RP und PSI		X		X
Teilstudie 8	Ablehnung RP und AS		X	X	
Teilstudie 9	Ablehnung RT und AS	X		X	
Teilstudie 10	Ablehnung RT und PSI	X			X
Teilstudie 11	Ablehnung PSI und AS	X	X		



Qualitätssicherung



Stanzbiopsie

- standardisierte Technik der Stanzbiopsie

Referenzpathologie

- 5 Referenzlabore
- Referenzpathologie der Stanzen
- Referenzpathologie von Prostatektomie-Präparaten
- Ziele u. a.
 - standardisierte Bearbeitung und Befundung
 - Reduktion der Interobservervariabilität
 - Qualitätssicherung der Behandlung

(m. f. G GKV-SV, 2012)

Mindestanforderung an das Prüfzentrum



Erfahrung des PZ in der kurativen Behandlung des Prostatakarzinoms mit mind. 100 Fälle pro Jahr

davon pro Jahr:

≥ 50 Prostatektomien/Jahr (in der jeweiligen Technik)

≥ 25 primäre Strahlentherapien

oder Vorerfahrung des Therapeuten in der angewendeten Technik

≥ 150 Fälle in der jeweiligen Operationstechnik

≥ 50 perkutane Bestrahlungen (adjuvant / primär / Salvage)

≥ 100 Seedimplantationen durch den jeweiligen Therapeuten, unabhängig von der Leistungskennzahl des PZ

(m. f. G GKV-SV, 2012)

Qualitätssicherung



Qualitätsprüfung der individuellen Patientenbehandlung

- Prostataektomie
- Perkutane Strahlentherapie
- LDR-Brachytherapie
- Active Surveillance

Qualitätssicherung Nachsorge



Monat	Monat									Jahr											
	-1*	0**	3 ¹	6	12	18	24	30	36	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14-17	
Körperliche Untersuchung	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•••••
Digital-rektale Palpation	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•••••
PSA	•	•	•	•	•	•	•	•	•	• ²	••••• ²										
(Re)-Biopsie ³	•				•					•			•			•	•				•
Therapiekomplikationen	• ⁴	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•••••
QLQ	•	• ⁵	•		•		•		•		•		•			•			•		•

* = Screening < 4 Wo. vor Randomisierung

** = Basisuntersuchungen - Behandlung (< 4 Wo. nach Randomisierung)

1 = nach RT erste Nachsorge 4-12 Wochen nach Therapie

2 = bei AS halbjährlich

3 = die Prostata-Biopsie darf <8 Wochen vor Randomisierung erfolgen, Re-Biopsie bei inadäquater Qualität bzw. im AS-Arm in der angegebenen Frequenz

4 = Zustand vor Therapie (z.B. Potenz)

5 = Erfassung der QLQ vor Therapie

(www.krebsgesellschaft.de)

Vergütung des studienbedingten Mehraufwands



Leistungen, die nicht zur Regelversorgung gehören, werden im Rahmen eines integrierten Versorgungsvertrages von GKV/PKV mit Ärzten (§ 140 SGB V) vergütet:

- Aufklärung über die Therapieoptionen für Studienteilnahme
- Übermittlung der Nachsorgedaten an das Prüfzentrum
- ambulante Brachytherapie.

Abrechnung der Leistungen aus dem IV-Vertrag erfolgt durch eine bei der DKG angesiedelte Managementgesellschaft (PREFERE gGmbH).

(m. f. G. A. GKV-SV, 2012)

Finanzierung



Spitzenverband



Förderbescheid

Kliniken der Studienleiter



Studienkoordination

- 80 Prüfzentren
- Monitoring
- Dokumentation
- Datenmanagement
- Biometrie
- Referenzpathologie

Öffentlichkeitsarbeit



PREFERE gGmbH

DKG
KREBSGESELLSCHAFT



Urologen



- Standardisierte Aufklärung
- Übermittlung Nachsorgedaten
- Ambulante Brachytherapie

Implementierung



Schaffung der notwendigen Rahmenbedingungen

durch umfangreiche vertragliche Regelungen:

Rahmenvertrag § 140 SGB V (IV-Vertrag) GKV/PKV ⇔ Leistungserbringer;

Deutsche Krebshilfe ⇔ GKV/PKV;

Deutsche Krebshilfe ⇔ Studienkliniken, Studienkoordination, Einzelverträge;

GKV/PKV ⇔ PREFERE gGmbH, Einzelverträge mit Urologen, Prüfzentren.

(m. f. G. GKV-SV, 2012)

Implementierung



Rekrutierung von 7.600 Patienten in 4 Jahren,
Nachbeobachtung mindestens 13 Jahre,

ca. 80 Zentren mit flächendeckender Verteilung,
Einbindung zuweisender Urologen,

Ethikvoten

Behandlung ab 01/2013.

www.prefere.de (ab Januar 2013)

Fazit



Aussetzung des G-BA Beschlusses zur LDR-Brachytherapie nach §135 SGB V in 2009 und Studienkonzeption durch GKV-SV/MDS/KCO/IQWiG =>

Interdisziplinäres Studienprojekt PREFERE beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – klinisch relevantes, Patienten-bezogenes und für die Versorgung bedeutsames Projekt unter Bedingungen der Qualitätssicherung





Vielen Dank



© 2012, Dr. Barbara Zimmer MPH, MA; Kompetenzzentrum Onkologie, MDK Nordrhein, Bismarckstr. 43, 40210 Düsseldorf,
Tel.: 0211/1382-0, Fax: 0211/ 1382-189 <http://www.mdk-nordrhein.de>, E-Mail: mdk-nordrhein.de

Alle Rechte vorbehalten, insbes. das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung des MDK Nordrhein reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.