

## **Kurzfassung**

### **Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Beantwortung der Frage, ob sich aus der zwischenzeitlich publizierten Literatur zum Thema, bei deren Recherche und Auswertung die gleiche Systematik wie im ursprünglichen Abschlussbericht N04-02 anzuwenden ist, eine Änderung bezüglich des Fazits des Abschlussberichts für die einzelnen zu bewertenden Verfahren ergibt.

Dieses Ziel schließt die im Abschlussbericht N04-02 genannten Ziele ein (Zitat): Ziel der Untersuchung ist die vergleichende Nutzenbewertung der (permanenten) interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit dem operativen Standardverfahren (radikale Prostatektomie), der perkutanen Strahlentherapie und dem Verfahren des kontrollierten Zuwartens (Active Surveillance / Watchful Waiting) hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. Darüber hinaus sollten auch substantziell unterschiedliche Varianten des interstitiellen Brachytherapieverfahrens untereinander verglichen werden.

### **Methoden**

Für den vorliegenden Rapid Report N10-01 findet im Grundsatz die gleiche Methodik Anwendung wie im Auftrag N04-02. Daher wird auf das Kapitel 4 des Abschlussberichts N04-02 verwiesen. Da die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung besonders wichtig für die Beurteilung der Studienausswahl sind, wurden diese ergänzend kommentiert. Leichte Abweichungen hinsichtlich Informationsbeschaffung und Informationsbewertung sind in den entsprechenden Kapiteln beschrieben. Bei Rapid Reports ist gemäß der Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kein Stellungnahmeverfahren während der Erstellungsphase vorgesehen, sodass Stellungnahmen als potenzielle Informationsquelle entfallen. An Hersteller und an Fachgesellschaften wurden im Unterschied zum Abschlussbericht N04-02 keine Anfragen versendet.

Die im Abschlussbericht N04-02 zur Bewertung der Adjustierung verwendete Unterteilung in *keine*, *teilweise* und *vollständig* erwies sich für den vorliegenden Rapid Report als wenig aussagekräftig, da in allen hier berücksichtigten Studien eine teilweise Adjustierung vorlag. Zur besseren Differenzierung des Umfangs der Adjustierung wurde die Unterdomäne *umfassende* Berücksichtigung definiert. Die Berücksichtigung von relevanten Einflussfaktoren wurde als *umfassend* eingestuft, wenn mindestens 3 der vorab als relevant eingestuften Einflussfaktoren Alter, klinisches Stadium nach Tumor-Node-Metastasis(TNM)-Klassifikation, prostataspezifisches Antigen (PSA), Gleason-Score, Prostatagröße und Begleiterkrankung berücksichtigt wurden. Bei Lebensqualitätsendpunkten war zudem eine Berücksichtigung des Ausgangswertes erforderlich. Bei unerwünschten Nebenwirkungen war die Berücksichtigung mindestens einer der potenziellen Störgrößen Alter, Prostatagröße, Begleiterkrankung ausreichend.

## **Ergebnisse**

### **Informationsbeschaffung**

Unter den 1252 Treffern aus elektronischen Literaturlatenbanken wurden 10,1 % (126 von 1252 Artikeln) potenziell relevante Artikel für die Volltextsuche identifiziert. In die Nutzenbewertung wurden 15,9 % (20 von 126 Volltexten) eingeschlossen. Aus den Literaturverzeichnissen systematischer Übersichten, aus elektronischen Studienregistern und aus 183 Artikeln, die in Stellungnahmen an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zitiert sind, ergaben sich keine weiteren relevanten Primärstudien. Die Gesamtzahl der in beiden Berichten berücksichtigten Studien wurde von 11 auf 31 Studien erhöht und im Unterschied zum Abschlussbericht N04-02 konnte erstmals eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) eingeschlossen werden. Studien zu substanziiell unterschiedlichen Varianten der interstitiellen Brachytherapieverfahrens wurden nicht identifiziert.

### **Studien- und Publikationsqualität**

Die Aussagekraft der Ergebnisse der einbezogenen Studien ist generell als eingeschränkt einzustufen. Dies ist bedingt durch die Tatsache, dass neben nur 1 randomisierten Studie (mit hohem Verzerrungspotenzial) lediglich nicht-randomisierte Studien (davon 11 (58 %) mit groben Mängeln) vorlagen, so dass der Nachweis eines kausalen Zusammenhangs zwischen Behandlung und Ergebnis als Voraussetzung für einen Nutzenbeleg nicht gegeben war.

### **Ergebnisse zu den Therapiezielen**

Eine zusammenfassende Übersicht über die Beleglage hinsichtlich der untersuchten Endpunkte gibt Tabelle 33.

#### *Gesamtüberleben (einschließlich krankheitsspezifisches Überleben)*

Bereits im Abschlussbericht N04-02 wurden zu dieser Zielgröße keine interpretierbaren Daten gefunden. Auch die einzige zu dieser Zielgröße in den vorliegenden Rapid Report eingeschlossene Studie ist aufgrund völlig unklarer Gruppenzusammensetzungen und daraus folgend ebenfalls nicht eindeutig interpretierbarer Daten nicht geeignet, belastbare Aussagen zu treffen. Insgesamt liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Vorteil oder Nachteil der Brachytherapie (BT) im Vergleich zu den anderen Behandlungsoptionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens oder des krankheitsspezifischen Überlebens vor. Dies kann allerdings auch nicht mit einer Gleichwertigkeit der Behandlungsoptionen gleichgesetzt werden.

#### *Krankheitsfreies Überleben*

Studien mit Daten zum krankheitsfreien Überleben wurden nicht identifiziert.

*PSA-basiertes rezidivfreies Überleben*

Die Ergebnisse zum PSA-basierten rezidivfreien Überleben werden wie folgt zusammengefasst. Die Daten aus 10 nicht randomisierten Studien (6 aus Update-Recherche, 4 aus Abschlussbericht N04-02) zum Vergleich der BT mit der perkutanen Strahlentherapie (EBRT) wiesen eine hohe Heterogenität auf. 2 statistisch signifikanten Studien zugunsten der Brachytherapie stehen 8 Studien ohne statistisch signifikanten Effekt mit teilweise gegenläufigen numerischen Werten gegenüber. In 1 zusätzlichen Studie aus der Update-Recherche wurde kein paarweiser Vergleich für 4 Behandlungsgruppen durchgeführt, sondern lediglich ein Globaltest für den Vergleich aller betrachteten Behandlungsgruppen angegeben. Dieser zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis. Weitere stratifizierte Analysen dieser Studie brachten kein eindeutiges Bild. Die Heterogenität dieser Ergebnisse kann vermutlich (zumindest zum Teil) durch Dosis-Unterschiede und/oder die Verwendung unterschiedlicher Bestrahlungstechniken (3-D-konformal vs. intensitätsmoduliert) der EBRT erklärt werden.

Für den Vergleich der Brachytherapie mit der radikalen Prostatektomie (RP) lagen relevante Daten aus 7 Studien (3 Studien aus der Update-Recherche, davon 1 RCT; 4 Studien aus dem Abschlussbericht N04-02) vor. Die RCT zeigte keinen Unterschied der Behandlungsgruppen. 2 der 6 nicht randomisierten Studien zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Brachytherapie, bei 4 weiteren Studien war praktisch kein Unterschied zu verzeichnen.

Das PSA-basierte rezidivfreie Überleben ist ein (zumindest für das lokal begrenzte Prostatakarzinom) nicht validiertes und insbesondere ein nicht für einen Vergleich zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen konzipiertes Surrogat. Aufgrund der mangelhaften Interpretierbarkeit der Ergebnisse für den Vergleich der Behandlungsgruppen (siehe Abschnitt 5.2.1) lassen sich keine ausreichend belastbaren Schlussfolgerungen im Hinblick auf einen Vor- beziehungsweise Nachteil der Brachytherapie im Vergleich zu den anderen Behandlungsoptionen ziehen. Dies kann allerdings auch nicht mit Gleichwertigkeit der Behandlungsoptionen gleichgesetzt werden.

*Unerwünschte Therapienebenwirkungen und -komplikationen*

Die Bewertung stützt sich auf 7 Studien der Update-Recherche und auf 2 Studien des Abschlussberichts N04-02. Für den Vergleich BT vs. (kontrolliertes) Beobachten / Abwarten (B/A) wurden (in einer Studie) keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Das Ergebnis der einzigen randomisierten Studie zum Vergleich der BT mit der RP zeigt kein eindeutiges Bild. Das Risiko einer späten urogenitalen Toxizität Grad 2-3 war in 3 nicht-randomisierten Studien in der BT-Gruppe im Vergleich zur EBRT-Gruppe deutlich erhöht. Zwar hatten 2 dieser Studien grobe Mängel, allerdings war der Effekt in allen 3 Studien extrem hoch, sodass insgesamt ein Hinweis auf einen Nachteil der Brachytherapie im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie abgeleitet wird. In 1 zusätzlichen Studie war das Risiko, eine Harnröhrenstriktur zu entwickeln, in der BT-Gruppe ebenfalls statistisch signifikant höher als in der EBRT-Gruppe.

Für alle weiteren untersuchten Vergleiche und Endpunkte liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Vorteil oder Nachteil der Brachytherapie im Vergleich zu den übrigen untersuchten Therapieoptionen vor.

#### *Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Allgemeine Lebensqualität wurde in insgesamt 6 Studien (3 aus Update-Recherche, 3 aus Abschlussbericht N04-02) untersucht. Die berichteten Daten waren jedoch unzureichend, so dass insgesamt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Vorteil oder Nachteil der BT im Vergleich zu den übrigen untersuchten Therapieoptionen hinsichtlich der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgeleitet werden konnte.

#### *Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen*

Die sexuelle Funktionsstörung ist in 3 von 4 Studien aus der Update-Recherche sowie in 1 Studie aus dem Abschlussbericht N04-02 mit jeweils leichten Mängeln nach mindestens 6 Monaten Follow-up in der BT-Gruppe statistisch signifikant besser als in der RP-Gruppe. Im Vergleich zur RP liegt ein Hinweis auf einen Vorteil der BT hinsichtlich der sexuellen Funktionsstörung vor.

Die Beeinträchtigung durch Harntraktfunktionsstörung ist in 2 von 3 Studien mit einem Follow-up von mindestens 6 Monaten in der BT-Gruppe statistisch signifikant schlechter als in der RP-Gruppe. Im Vergleich zur RP liegt ein Hinweis auf einen Nachteil der BT hinsichtlich der Beeinträchtigung durch Harntraktfunktionsstörung vor. Hinsichtlich der Harninkontinenz liegt ein Hinweis auf einen Vorteil der BT im Vergleich zur RP vor.

Hinsichtlich der Darmfunktionsstörung liegt ein Hinweis auf einen Vorteil der BT im Vergleich zur EBRT vor.

Hinsichtlich aller übrigen Vergleiche und Endpunkte ergibt sich weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Vorteil oder Nachteil der BT im Vergleich zu den untersuchten Behandlungsoptionen.

#### **Fazit**

Die Update-Recherche zur LDR-Brachytherapie lieferte eine randomisierte Studie mit unzureichender Fallzahl und 19 zusätzliche nicht randomisierte kontrollierte Studien. Die im Abschlussbericht N04-02 beschriebenen Hinweise auf Vorteile der LDR-Brachytherapie im Hinblick auf bestimmte Aspekte der Lebensqualität beziehungsweise gestörter Organfunktionen werden durch die neuen Studien im Wesentlichen bestätigt und weiter ergänzt. Allerdings fanden sich zusätzlich auch Hinweise auf Nachteile der LDR-Brachytherapie.

Die Qualität der vorhandenen Studien und ihre mangelnde Interpretierbarkeit sind nach wie vor nicht ausreichend, um den Nutzen oder Schaden der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den sonstigen Behandlungsoptionen belastbar zu beschreiben.

**Schlagwörter:** Interstitielle Brachytherapie; lokal begrenztes Prostatakarzinom; systematische Übersicht