

ThemenCheck Medizin



Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht

Prostatakrebs

Führt die Anwendung der Fusionsbiopsie im Vergleich zur Anwendung üblicher diagnostischer Verfahren zu besseren Behandlungsergebnissen?

HTA-Nummer: HT18-03
Version: 1.0
Stand: 25.02.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Thema

Prostatakrebs: Führt die Anwendung der Fusionsbiopsie im Vergleich zur Anwendung üblicher diagnostischer Verfahren zu besseren Behandlungsergebnissen?

HTA-Nummer

HT18-03

Beginn der Bearbeitung

21.09.2018

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: themencheck@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Dokumentation der Anhörung	5
2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll	6
2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	6
2.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat.....	6
2.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	6
2.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung	7
2.4.1 Begrüßung und Einleitung	7
2.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Endpunkte	8
2.4.3 Tagesordnungspunkt 2: PI-RADS Version 2.1.....	14
2.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Aktive Überwachung	18
2.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Ethik.....	22
2.4.6 Tagesordnungspunkt 5: Aktuelle Studien	25
2.4.7 Tagesordnungspunkt 6: Zukünftige Studien	28
2.4.8 Tagesordnungspunkt 7: Verschiedenes	30
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
EsFoMed	Essener Forschungsinstitut für Medizinmanagement
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

1 Dokumentation der Anhörung

Am 12.06.2020 wurde der vorläufige HTA-Bericht in der Version 1.0 vom 02.06.2020 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 10.07.2020 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 26.08.2020 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung befindet sich in Kapitel 2.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des vorläufigen HTA-Berichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel „Würdigung der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht“ des HTA-Berichts. Im HTA-Bericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der HTA-Bericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Altenhofen, Lutz	IQWiG
Diekmann, Sandra	Essener Forschungsinstitut für Medizinmanagement (EsFoMed)
Grimm, Marc-Oliver	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Großelfinger, Robert	IQWiG
Hadaschik, Boris	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Neusser, Silke	Essener Forschungsinstitut für Medizinmanagement (EsFoMed)
Rassweiler, Jens	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Rörtgen, Olaf	Protokollant (Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW)
Schimmöller, Lars	Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Siering, Ulrich	IQWiG
Windeler, Jürgen	IQWiG (Moderation)

2.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
Harzmann, Rolf (Privatperson)

2.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Endpunkte
TOP 2	PI-RADS Version 2.1
TOP 3	Aktive Überwachung
TOP 4	Ethik
TOP 5	Aktuelle Studien
TOP 6	Zukünftige Studien
TOP 7	Verschiedenes

2.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 26.08.2020, 13:00 bis 14:30 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Im Mediapark 8, 50670 Köln

Moderation: Jürgen Windeler

2.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Jürgen Windeler: Ich begrüße Sie sehr herzlich zur Erörterung des vorläufigen HTA-Berichts zur Fusionsbiopsie, um den Titel etwas abzukürzen, und möchte einige Erläuterungen am Anfang geben – insbesondere für die, die noch nicht hier bei einer solchen Erörterung dabei gewesen sind.

Erster Punkt: Die Erörterung wird protokolliert, aufgezeichnet, die Aufzeichnung veröffentlicht.

Das hat die eine Konsequenz, dass wir Sie in der Einladung gebeten haben, Ihr Einverständnis zu geben – insbesondere zu der Veröffentlichung. Indem Sie hier sind, gehe ich davon aus, dass Sie dieses Einverständnis aufrechterhalten.

Das hat die zweite Konsequenz, dass Sie freundlicherweise bei jeder Wortmeldung – nicht nur bei der ersten, um sich vorzustellen – Ihren Namen sagen, damit das Protokoll die Äußerungen zuverlässig zuordnen kann. Es wäre für mich ergänzend sehr hilfreich, wenn Sie Ihre Namensschilder so drehen und insbesondere so platzieren könnten, dass ich die lesen kann. So, das zu den Formalia.

Der zweite Punkt: Wir machen diese Erörterungen, damit wir Fragen, die sich aus den Stellungnahmen ergeben haben, hier noch einmal mündlich diskutieren können, ansprechen, diskutieren können. Es ist nicht erforderlich – das beabsichtigt vielleicht auch keiner –, dass Sie noch einmal Stellungnahmen vortragen oder gar vorlesen. Das habe ich in diesem Rahmen schon erlebt; deswegen sage ich es ausdrücklich noch mal. Gehen Sie bitte davon aus, dass wir die Stellungnahmen alle sorgfältig gelesen haben, dass wir glauben, das meiste verstanden zu haben, bis auf das, was wir jetzt heute thematisieren, und wir hoffen, dann mit Ihnen eben noch diese Klärungen herbeizuführen.

Der dritte Punkt, der für diese Erörterung von Bedeutung ist: Bei diesen Projekten, die wir im Rahmen des ThemenChecks bearbeiten – bei solchen HTA-Berichten –, handelt es sich nicht, wie sonst meistens, um G-BA-Aufträge. Das heißt es handelt sich nicht um Bewertungen, die unmittelbar in den G-BA und damit unmittelbar in Erstattungsentscheidungen eingehen. Diese HTA-Berichte laufen in einem anderen Verfahren – im ThemenCheck –, wo – so hat es der

Gesetzgeber vorgesehen – Bürgerinnen und Bürger – „Einzelpersonen“ heißt es im Gesetz – Themen vorschlagen können, die wir in einem standardisierten Prozess unter anderem mit Beteiligung von Patientenvertretern auswählen und mit denen wir dann externe Sachverständigengruppen beauftragen. Deswegen sitzen auch die Vertreter der externen Sachverständigengruppe heute hier, die im Wesentlichen diese wissenschaftliche Erörterung inhaltlich bestreiten werden.

Aber es war mir wichtig, darauf hinzuweisen, dass es sich hier um einen anderen Prozess handelt, also nicht im engeren Sinne um Berichte, die im IQWiG gemacht werden. Wir sind aber gehalten – sowohl aufgrund des Gesetzes als auch aufgrund anderer Regularien –, darauf zu achten, dass diese HTA-Berichte den Methoden des IQWiG entsprechen oder ihnen jedenfalls nicht widersprechen. Aber es ist ein etwas anderer Strang, und das ist vielleicht noch mal für die Diskussion von Bedeutung.

Das waren meine Vorbemerkungen.

Wir haben Ihnen eine Tagesordnung mit den wesentlichen Stichpunkten geschickt. Wir haben unter TOP 7 noch mal die Gelegenheit, Dinge anzusprechen, die Sie gerne ansprechen möchten und die bis dahin ungesagt geblieben sind. Wir haben ausreichend Zeit, denke ich, für die Punkte, und jetzt möchte ich Sie fragen, ob es Fragen zum Ablauf gibt. Das sehe ich jetzt nicht.

Dann schlage ich vor, dass wir in TOP 1 eintreten.

2.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Endpunkte

Silke Neusser: Ja, guten Tag. Ich begrüße Sie ganz herzlich und freue mich, dass Sie so zahlreich diesen weiten Weg auf sich genommen haben, um uns bei der Klärung der Punkte, die für uns bei den Stellungnahmen offengeblieben sind, zu unterstützen.

Wir haben im Vorfeld eine Tagesordnung zu den einzelnen Punkten, die wir gerne ansprechen würden, erstellt, die Ihnen zugegangen sind. Ich würde dann mit dem ersten Punkt beginnen.

Bei dem ersten Punkt geht die Frage in Richtung „Endpunkte“. Von den stellungnehmenden Fachgesellschaften wurde darauf hingewiesen, dass die Endpunkte Detektion klinisch signifikanter, insignifikanter Tumore sowie Anzahl der Biopsiestanzen und das Thema der genaueren Histologie im Bericht nicht nur in Form einer ergänzenden Betrachtung hätten untersucht werden sollen. Als Hintergrund wurde vor allem genannt, dass die bessere Unterscheidung der klinisch signifikanten und insignifikanten Tumoren im Fall der Identifikation von signifikanten Tumoren direkt in die kurative Behandlung überleiten kann und – für den Fall, dass ein klinisch insignifikanter Tumor entdeckt wird – eine bessere

Datenbasis bestünde, um mit dem Patienten die weiteren Therapieoptionen zu besprechen und zu verfolgen, welche therapeutischen Konsequenzen sich daraus ergeben könnten.

Hier ist unsere Frage noch mal an die Stellungnehmenden dahingehend, ob Evidenz vorliegt, die eben zeigt, dass nach der Fusionsbiopsie andere Therapieentscheidungen getroffen werden, als wenn eine normale TRUS-Biopsie durchgeführt worden wäre. Hintergrund ist, dass in der Studie von Kasivisvanathan die Behandlungen, die Therapieentscheidungen aufgeführt wurden, die nach den einzelnen Verfahren getroffen wurden, und sich da insbesondere in Bezug auf die Active Surveillance keine Unterschiede gezeigt haben.

Und unsere Frage wäre daher: Gibt es Studien, die darauf hinweisen, dass nach der Fusionsbiopsie ganz andere Therapieentscheidungen getroffen werden?

Boris Hadaschik: Ich würde gerne kommentieren: Es sind nicht grundsätzlich andere Entscheidungen, die getroffen werden, sondern die diagnostische Sicherheit ist einfach viel höher. Das heißt, unsere Konfidenz, wenn ein Niedrigrisiko-Tumor gefunden wird, den Tumor aktiv zu überwachen, ist viel höher, weil a) wir finden weniger, und b) wenn wir welche finden, ist die Wahrscheinlichkeit einer Fehldiagnose deutlich geringer. Dazu gibt es zwar keine prospektiv-randomisierte, aber mittlerweile prospektive Evidenz, dass die Misskalkulation von Tumoren, also die Fehleinschätzung, geringer ist.

Und genauso ist die Wahrscheinlichkeit, wenn wir einen Intermediate- oder High-Risk-Tumor in der Fusionsbiopsie finden, dass diese Diagnose beispielsweise im Rahmen einer radikalen Prostatektomie auch am Goldstandard des kompletten Ektomie-Präparates bestätigt wird, viel höher. Dazu gibt es eine prospektive, nicht randomisierte, aber hochrangig publizierte Studie, die ganz schön zeigt – vom NRH –, dass die diagnostische Sicherheit höher ist.

Und in der Precision-Studie, also Kasivisvanathan et al. –, an der ich teilnehmen durfte: Da war die Therapie ja ein Endpunkt unter ferner liefen, weil wir nur 30 Tage post Biopsie den Patienten in dem Sinne beobachtet haben, ob Nebenwirkungen durch die Biopsie etc. auftreten. Aber das war in den Diskussionen zum Design der Precision-Studie nie die Frage: Was machen wir im Verlauf mit dem Patienten? – Das ist ein bisschen schade, auch dass es jetzt kein Zwei-, Drei-, Fünf-Jahres-Follow-Up der Studie gibt. Das war ein bisschen finanziellen Nöten geschuldet. Da ist auch nichts in Planung im Moment in dieser Studiengruppe, sondern die Precision-Studie hatte ganz klar als primären Endpunkt die Detektionsrate signifikanter Tumoren, und für mehr standen auch keine Mittel zur Verfügung. Das ist ja eine wirklich sehr schlankgehaltene Studie gewesen.

Also es gibt keine grundsätzlich unterschiedlichen Therapieempfehlungen, aber die diagnostische Genauigkeit ist viel höher, und dadurch führt die Fusionsbiopsie dazu, dass wir weniger insignifikante Tumoren finden, was für den Patienten hochrelevant ist, weil er gar

nicht in das Dilemma kommt, entscheiden zu müssen: Was mache ich jetzt? – Und bei den Patienten, die aggressive Tumoren haben: Da ist ja der Prozentsatz, den wir finden, in Precision signifikant, in anderen Studien nur einen Tick höher, aber die Konfidenz, dass das wirklich ein therapiebedürftiger Tumor ist, ist einfach nach der Fusionsbiopsie viel höher.

Jens Rassweiler: Ich darf vielleicht noch was ergänzend sagen. Es geht auch ein bisschen darum: Das äußert sich ja auch einerseits in der niedrigeren Rate positiver Biopsien in der Studie und, das andere, in der erhöhten Rate sozusagen, die sich für ein PSA-Monitoring entscheiden; das sind ja 41 Prozent. Da ist es ja deutlich signifikant unterschiedlich, weil man das eben basierend darauf dann wirklich machen kann und nicht sagen kann: „Okay, da muss man eine Re-Biopsie oder irgendwas sofort machen für den Patienten“, was ja wieder ein Schaden für den Patienten wäre, sondern man kann ihn quasi nur monitoren. – Also das sind so zwei Aspekte, die man da nicht vergessen sollte.

Vielleicht kann ich gleich mal an Sie die direkte Frage stellen: Bei den PSA-Screening-Diskussionen hatten wir – da war natürlich vom G-BA ein Auftrag da – diese Fragestellung: „Was bedeutet das sozusagen für die Behandlung“ ... Also diese direkte Fragestellung, die wir ja auch kritisieren, also die Fachgesellschaften: Von wem kam das? Also haben Sie diesen Wortlaut von dem entsprechenden Antragsteller so bekommen, also wie es halt ja auf der ersten Seite steht? Also welchen Einfluss das jetzt sozusagen auf die Behandlung hat. Oder war das eine generelle Frage: „Was ist jetzt der Schaden oder Nutzen der Fusionsbiopsie?“, und Sie haben jetzt vom Institut diese Frage so formuliert?

Silke Neusser: Ja, es kam die Anfrage eines Bürgers, der gefragt hat: Was bringt die Fusionsbiopsie? – Und daraufhin haben wir uns abgestimmt – unter anderem auch mit dem Auftraggeber –, und dabei wurde eben klar, dass es hier um die Betrachtung der diagnostisch-therapeutischen Kette geht – und eben auch auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte.

Mittlerweile liegen ja auch Übersichtsarbeiten vor zu den Endpunkten – eben: Detektion klinisch signifikanter Tumoren. Hier ging es eben vor allem um die patientenrelevanten Endpunkte.

Jens Rassweiler: Und das haben Sie ja, glaube ich, auch gleich einheitlich gesagt, dass Sie anhand der vorliegenden Studien natürlich keine Aussage über eine Gesamt mortalität – Sie haben es ja dann auch so formuliert – treffen können. Oder ich sage mal: die Morbidität! Wenn ich zwei Verfahren habe, die sich im Prinzip nicht so groß unterscheiden von dem Trauma, das ich dem Patienten zufüge, also ob ich jetzt eben zusätzlich noch Biopsien mache – ich meine, Sie haben diese vier verschiedenen Strategien dann auch erwähnt, aber im Großen, Wesentlichen mache ich ja da nichts anderes –, ist es natürlich relativ müßig. Da weiß man von Anfang an, dass da eigentlich kein großer Unterschied dieser zwei von Ihnen

zumindest mal als Erstes genannten Punkte auftreten kann. Das ist, glaube ich, auch nichts, was für den Patienten relevant ist.

Also es ist natürlich so: Es ist wichtig, dass kein Schaden entsteht. Also insofern ist es schon relevant. Also es könnte ja sein, dass durch die Fusionsbiopsie jetzt ein größerer Schaden entstehen würde, was weiß ich, weil viel mehr Biopsien gemacht werden – oder was weiß ich, warum. Aber es ist ja nicht so. Nur ansonsten jetzt: Einfluss auf die Mortalität des Patienten mit den entsprechenden Überlebensvorteilen bei dem Prostatakarzinom, wo wir wissen, dass wir da einen sehr, sehr langen Atem brauchen: Eigentlich halte ich das jetzt nicht für so ein sehr zielführendes Kriterium.

Moderator Jürgen Windeler: Kurzer Punkt nur: Also wir reden jetzt im Moment nicht über diesen Endpunkt – Stichwort: „Mortalität“. Wir reden im Moment darüber, ob es für die Patienten im Management, in der Betreuung einen Unterschied macht. Und da war jetzt der Hinweis: Nein, es macht keinen Unterschied, aber es macht es sicherer. – Finde ich noch nicht so richtig greifbar, aber das ist erst mal eine Aussage. Also die Frage wäre schon: Was ist eigentlich der Unterschied? Was für Konsequenzen und – was der entscheidende Punkt ist – welche anderen Konsequenzen kommen, wenn ich die Fusionsbiopsie einsetze, als wenn ich das konventionell mache?

Über die anderen Endpunkte reden wir dann vielleicht etwas später noch.

Marc-Oliver Grimm: Uns als Fachgesellschaft betrübt natürlich so ein bisschen, dass dieser Endpunkt, den Sie gerade genannt haben, in Ihrem Bericht und auch in der Pressemitteilung sehr untergeht, und das überrascht uns auch ein bisschen; denn wenn ich den IQWiG-Bericht zum PSA-Screening lese, dann haben Sie ja dort herausgestellt, dass das Screening deutlich mehr Männern durch Überdiagnosen schadet, als es nutzt. Ja, Sie schreiben ja:

„Das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test schadet den überdiagnostizierten Männern (Männern mit einem Prostatakarzinom, das keiner Behandlung bedarf) sowie den Männern mit einem falsch-positiven Screeningbefund (Männern ohne Prostatakarzinom).“

Und das MRT und die MRT-Fusionsbiopsie liefert ja genau das. Das haben Sie ja auch in Ihrem Bericht eigentlich deutlich gemacht; es geht aber leider so ein bisschen unter. Denn Sie haben ja gezeigt, dass weniger Männer biopsiert wurden und sie damit auch kein Risiko laufen, aufgrund eines erhöhten PSA-Tests die Diagnose eines Prostatakarzinoms – eines Low-Risk-Prostatakarzinoms – zu bekommen. Und dann schreiben Sie ja, dass Sie eben, praktisch nicht mehr High-Risk-Karzinome und weniger Low-Risk-Karzinome bekommen durch diese Fusionsbiopsie, und das ist ja genau das, was wir wollen.

Und das ist ein Endpunkt, den haben Sie im Grunde genommen in Ihrem Bericht, in Ihrem Fazit, definiert, und ich denke, das sollte auch mehr herausgestellt werden, dass das eine

große Errungenschaft des MRTs der letzten Jahre ist. Und so wie das jetzt herausgestellt ist – in der Zusammenfassung –: Da schadet es den Patienten; denn sie bekommen einen falschen Eindruck von dem Wert des MRTs und der MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie.

Boris Hadaschik: Ja, ich kann Oliver Grimm da nur voll zustimmen. – Was mir jetzt noch in der Diskussion aufgefallen ist, wenn Sie fragen: „Was für einen Unterschied macht es“: Also für die Active-Surveillance-Patienten ist es ein eindeutiger Unterschied im Follow Up, weil wir in den Leitlinien sagen: Ein Patient, der mit der klassischen TRUS-Biopsie in die Active Surveillance geht, der braucht noch ein MRT, und der braucht kurzfristiger eine Re-Biopsie als der Patient, der primär mit einer MRT-Fusionsbiopsie und MRT diagnostiziert wurde.

Also da haben Sie Schaden vom Patienten abgewandt – nicht nur in dem Sinne, dass Sie weniger Low-Risk-Tumoren finden, sondern auch in dem Sinne, dass die weitere Kette der Diagnostik im Rahmen der Active Surveillance bei Patienten, die mit einer MRT zum Zeitpunkt der Diagnose starten, deeskaliert werden kann. Also wir haben da weniger Biopsien, und wir müssen nicht noch das MRT nachschieben, was nach einer Biopsie auch schwerer auswertbar ist; da wird Herr Schimmöller mir sicher recht geben. – Das ist das eine.

Und das andere, was ich gerne anmerken möchte: Was ich, der jetzt hier in diesem Verfahren neu ist, nicht so ganz verstehe, ist das mit den patientenrelevanten Endpunkten. Für Therapeutika bin ich 100 Prozent bei Ihnen, und die Logik des Berichtes im Sinne Ihrer Endpunkte ist auch hervorragend; da gibt es ja gar nichts zu kritisieren; tun wir auch nicht. Nur die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte: Die kann ich in dem Sinne nicht ganz nachvollziehen, weil ja auch andere Health-Technology-Assessment-Gruppen, wie NICE oder so, da einen anderen Schwerpunkt setzen und sagen, bei diesem diagnostischen Test ist eben die Detektionsrate oder, wenn man nur das MRT anguckt, ist das Likelihood Ratio, um signifikante Tumoren zu finden, der primäre Endpunkt.

Und das ist vielleicht was, wo man noch mal drüber nachdenken kann, weil diese Schwerpunktsetzung in Richtung „Therapeutikum“ und „Wie ist die Mortalität?“ und so: Das ist einfach jetzt noch nicht zu beantworten, sondern da müssen wir halt zehn Jahre warten. Wahrscheinlich noch 15 Jahre beim Prostatakarzinom – oder 30.

Silke Neusser: Hier möchte ich noch mal anfügen: Es geht ja nicht nur um die patientenrelevanten Endpunkte „Mortalität“ oder „Wie wird behandelt?“. Die Behandlungsentscheidung ist natürlich sehr wichtig, aber wir haben auch – wenn Sie genauer in den Bericht schauen – eine ganze Reihe anderer Endpunkte gehabt, wie zum Beispiel auch den Punkt der vermiedenen Biopsien, wo wir dann eben noch keine so eindeutigen Ergebnisse gehabt haben.

Jens Rassweiler: Das passt sehr gut. Sie wissen ja: Es gibt ja verschiedene Arbeiten. Wir haben Ihnen ja in unseren Darstellungen auch zwei Literaturstellen noch mal nachgeliefert, wo Sie sagen: Na ja, gut, das ist zwar im „European Journal“ publiziert – also Impact Factor 17 –, aber es ist für Sie jetzt kein relevantes Studiendesign oder wie auch immer, wo Sie sagen: „Das kann ich jetzt da nicht reinnehmen“, und wo Sie eindeutig sehen, dass die Biopsie-Reduktion zwischen 28 und 49 Prozent liegt. Und das ist schon ... Also, ich meine, das sind jetzt nicht fünf Prozent, was weiß ich, Überlebensvorteil bei irgendeinem Medikament oder neun Monate Überlebensvorteil beim Nierenzellkarzinom – oder was weiß ich, was da teilweise zur Zulassung führt.

Also das sind fast 49 Prozent im höchsten Range, und das, denke ich, sollte zumindest adäquat berücksichtigt werden. Das haben Sie ja gerade eigentlich auch selber angesprochen.

Silke Neusser: Also, wie gesagt: Das ist auch ein wichtiger Endpunkt und bei uns auch ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Problematik bei den Verfahren ist einerseits eben, dass man quasi auch Biopsien vermeiden möchte nach Möglichkeit, aber die andere Seite ist eben auch, dass man Schaden – dadurch, dass möglicherweise potenziell Karzinome übersehen werden – abwenden möchte. Und hier muss man ja sagen, dass beispielsweise auch in der Leitlinie darauf hingewiesen wird, dass eigentlich sogar bei Ergebnissen von PI-RADS unter 3 eben auch noch mal eine Biopsie durchgeführt werden sollte.

Also das heißt: Wir bewegen uns hier in einem Raum zwischen der Vermeidung von Biopsien und der Gefahr, dass möglicherweise Tumoren übersehen werden. Und hier geht es darum, zu überlegen: Welche Strategie könnte man festlegen? – Und ich denke, das ist vielleicht auch eine zukünftige Aufgabe.

Moderator Jürgen Windeler: Können wir bitte ein bisschen gucken – also erstens: Wir haben eine Tagesordnung, und wir sollten ein bisschen gucken, dass wir uns einigermaßen in der Tagesordnung bewegen.

Also vielleicht noch mal der Hinweis: Wir reden im Moment nicht allgemein über die Endpunkte „Morbidität“, „Mortalität“. Und da sind wir uns auch völlig einig, dass die Mortalität in diesem Verfahren im Moment nicht bewertet werden kann. Das müssen wir auch nicht weiter vertiefen.

Der zweite Punkt: Ich möchte noch mal bitten: Ich versuche hier eine Moderation und eine Rednerliste zu machen. Wir machen bitte keine bilateralen Hins und Hers und versuchen, das ein bisschen in der Struktur zu behalten.

Boris Hadaschik: Die Leitlinie, auf die Sie sich beziehen, ist ja die S3-Leitlinie aus Deutschland. Die S3-Leitlinie hat die MRT als eben Kann-Option in der Primärdiagnose, und die S3-Leitlinie ist zu einem Zeitpunkt gemacht worden, wo es all die Studien, die relevant sind – also

Kasivisvanathan, Precision, MRI-First, die 4M-Studie aus den Niederlanden, das Cochrane-Review – noch nicht gab. Und die S3-Leitlinie wird diesen Herbst aktualisiert, und ich kann Ihnen versprechen, dass es dann etwas anders formuliert werden wird. Also relevant für uns in der klinischen Praxis ist die EU-Leitlinie, und da ist die MRT ganz klar positioniert ab der ersten Biopsie.

Moderator Jürgen Windeler: Hatten Sie sich noch gemeldet, Herr Grimm? – Gut, dann habe ich den Eindruck, dass wir diesen Punkt im Moment, was jetzt – nach meinem Sprachgebrauch – Managementänderungen angeht, besprochen haben.

Vielleicht noch eine Bemerkung zu Ihrem Hinweis auf das NICE: Es ist sicherlich interessant, so etwas wie eine Statusbeschreibung – eine „Querschnittsbeschreibung“, würde man sagen – anzustellen und da zu gucken: Ist das anders und besser als vorher? – Trotzdem ist unser ganz wesentlicher, zentraler Aspekt dabei – und nicht nur Nebenaspekt wohlgemerkt –, sich über die Konsequenzen klar zu werden. Also eine irgendwie verbesserte Diagnostik, ohne dass die Patienten was davon merken oder haben, braucht die Welt nicht – jedenfalls die Patienten nicht.

Und insofern ist unsere Haltung, zu sagen: Also es muss irgendwie klar sein, dass sich dadurch etwas ändert, und am besten sollte klar sein, dass sich dadurch etwas verbessert – in patientenrelevanten Endpunkten. Da reden wir im Moment jetzt nicht über die Mortalität, aber jedenfalls in irgendeiner Weise – Reduzierung der Gefährdung, Reduzierung der Belastung, was immer man sich da vorstellen kann.

Aber diese Konsequenzen – das will ich noch mal deutlich machen – sind für uns von sehr zentraler Bedeutung – und damit eben auch für die Gruppe.

Gut, dann würde ich zum TOP 2 übergehen.

2.4.3 Tagesordnungspunkt 2: PI-RADS Version 2.1

Silke Neusser: Bei TOP 2 geht es um die PI-RADS Version 2.1. In der Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass die Vorteile der Version 2.1 nicht hinreichend gewürdigt werden, und dabei wird unter anderem verwiesen auf eine verbesserte Interrater-Übereinstimmung, genauere Detektion klinisch signifikanter Tumoren oder auch die Vermeidung von Fehlklassifikationen.

Und unsere Frage an Sie als Stellungnehmende ist, ob es bereits Studien gibt, die diesen Vorteil belegen, oder ob diese Studien geplant sind, ob man da entsprechende Ergebnisse erwarten kann. Auf der einen Seite. Und auf der anderen Seite würde uns interessieren, ob auch an Weiterentwicklungen dahin gehend gedacht ist – wir haben im Moment ja mit dem PI-RADS ein Schema, was eine Bewertung und Interpretation anleitet –, dass man hier irgendwann zu klareren Empfehlungen zur Vorgehensweise kommt.

Also erst mal die Frage: Gibt es aktuell Studien, die geplant sind, die diesen Zusammenhang belegen, und wohin wird die Reise in Zukunft gehen?

Lars Schimmöller: Also, zum PI-RADS 2.1 gibt es – ist 2019 publiziert – mehrere Studien, die auch schon in erster Instanz natürlich retrospektiv das evaluiert haben: Was ist der Vorteil gegenüber PI-RADS 2? – Und die Hauptänderungen betreffen sicherlich diese Transitionszonen, die so ein bisschen schwammiger sind, wo prinzipiell aber auch weniger Tumoren vorhanden sind. Also da ist eher, dass man da versucht, diese genauer zu differenzieren und eben diese Überdiagnostik da sogar noch zu vermeiden.

Und dazu gibt es schon Studien. Die Frage ist halt dann immer: „Mit welcher Evidenz?“, damit die hier geltend sind.

Das vielleicht dazu.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt muss ich mal Sie beide fragen: Studien, die Sie aber in Ihrer Stellungnahme nicht angesprochen haben? – Also: Haben Sie die, oder brauchen Sie die?

Silke Neusser: Also das wäre auf jeden Fall hilfreich, sodass wir uns noch mal einen Eindruck verschaffen können und damit wir auch prüfen können, was wir da noch weiter vertiefend aufnehmen können.

Lars Schimmöller: Die kann ich gerne zusammenstellen und Ihnen zukommen lassen.

Moderator Jürgen Windeler: Gut; dann haben wir das sortiert. – Und vielleicht können Sie noch was zur Perspektive sagen.

Lars Schimmöller: Klar, es finden immer eine Weiterentwicklung und ein Wandel statt. PI-RADS 3 ist in Diskussion und auch in Planung. Da sind mehrere Punkte, die da mit einfließen.

Moderator Jürgen Windeler: Vielleicht können wir es ja so machen, dass Frau Neusser – selbst ich bin jetzt nicht mehr ganz sicher, wohin ihre Frage zielte. Vielleicht können Sie das noch einmal so auf den Punkt bringen, dass Herr Schimmöller darauf konkret eingehen kann.

Silke Neusser: Also es ist ja derzeit so, dass man mit diesem Klassifikationschema eine Bewertung der Wahrscheinlichkeit hat, die als, wenn ich das richtig sehe, Orientierung dient, ab wann was zu tun ist. Das liegt aber im Moment noch in der individuellen Entscheidung des Arztes, und die Frage ist, ob angedacht ist, dass man irgendwann noch mal zu Empfehlungen wirklich dahingehend kommt: Ab wann sollte auf jeden Fall eine Biopsie durchgeführt werden? Ab wann muss keine Biopsie durchgeführt werden? – Beispielsweise.

Lars Schimmöller: Dazu gibt es ja eigentlich schon klare Hinweise, und dazu gibt es auch Auswertungen. Das Problem ist ja eigentlich: Es ist durchweg klar, dass PI-RADS 1 bis 2 sich in

dem Bereich befindet, wo wir sehr sicher sagen können, dass das alles gutartig ist. Und das Gleiche gilt eigentlich für 4 bis 5, sodass man da schon sicher ist, dass das die Fälle sind, die wir auf jeden Fall abklären wollen. Da, wo aktuell noch eine Varianz besteht, ist eher dieser PI-RADS 3, und dazu haben wir sowohl Studien, als auch insgesamt gibt es dazu Studien, die den Bereich natürlich klarer darstellen wollen.

Was man dazu wissen muss, ist halt – und deswegen machen wir das zum Beispiel von der DRG: Wir versuchen, Qualitätsstandards zu schaffen, sodass wir in der Breite auch die Qualität haben, weil das variiert. Wenn man sich die Literatur aktuell anschaut: Da gibt es unterschiedliche Detektionsraten. Das resultiert aber auch daraus, dass da unterschiedliche Erfahrungen, unterschiedliche Biopsieverfahren, unterschiedliche Techniken, unterschiedliche Protokolle mit reinspielen. Also da sind viele Variablen drin, die diese Varianz mit beeinflussen können, und deswegen muss man gerade die Studien, die wir auch teilweise hier diskutieren und die da mit einfließen, auch genauer betrachten: Aus welchem Jahr stammen die Daten, und wie war da letztendlich das Protokoll schon definiert?

Und das sind Sachen, an denen wir derzeit auch vonseiten der DRG, aber insgesamt auch in den Studienprotokollen und in den zukünftigen Studien arbeiten: dass das klar definiert ist und dass wir da dann dementsprechend noch präzisere Daten liefern!

Und da muss man sagen: Von radiologischer Seite – von der MRT-Seite her – haben wir mit den PI-RADS als, sage ich mal, Grundgerüst, damit wir eine einheitliche Sprache sprechen, eine Möglichkeit, das klar einzuordnen, und man muss sagen, dass man auch mit dem MRT die Sachen ganz klar trennen kann – zwischen „Mit sehr, sehr hoher Wahrscheinlichkeit benigne“ und „Das ist was, was wir auf jeden Fall abklären müssen“.

Boris Hadaschik: Wir wissen ja aus der PROMIS-Studie, dass die MRT viel besser ist als das, was wir bisher hatten, aber nicht perfekt ist. Und was wir nie vergessen dürfen, ist: Die Indikation zur Biopsie wird ja im gemeinschaftlichen Gespräch mit dem Patienten unter Berücksichtigung der vorliegenden Befunde gestellt. Da ist die MRT ein wichtiger, großer – in unseren Augen sehr großer – Baustein, aber natürlich nicht der einzige. Es gibt mittlerweile relativ viele gut publizierte Nomogramme, wo man sieht, dass der Einfluss der MRT zur Vorhersage klinisch relevanter Tumoren sehr hoch ist, aber solche Dinge wie PSA-Dichte, solche Dinge wie „Hat der Patient eine positive Familienanamnese?“ oder „Ist er schon mal biopsiert worden?“ dürfen wir natürlich nicht vergessen.

Deswegen basiert die Entscheidung „Was passiert mit dem Patienten?“ auf der MRT, aber nicht alleine auf der Bildgebung. Insofern wird auch der Radiologe nie sagen: „Sie müssen jetzt biopsiert werden“, sondern es ist ja vom Ablauf so, dass wir nach der MRT mit dem Patienten noch mal gemeinschaftlich besprechen, was wir tun.

In den Leitlinien werden wir das Thema der Nomogramme natürlich mit aufnehmen, und in zukünftigen gemeinsamen BMBF-geförderten Studien, die derzeit in der Pilotphase sind, ist auch klar, dass wir die MRT stark gewichten, aber ein Sicherheitsnetz brauchen, weil wir wissen, dass die MRT eben teilweise auch signifikante kleine Tumoren noch übersehen kann. Insofern ist es immer „Bildgebung plus die klinischen Faktoren“, und die vergessen wir nicht. Und da bitte ich Sie auch, die zu berücksichtigen.

Marc-Oliver Grimm: Sie haben beim letzten Mal bei unserer PSA-Diskussion gesagt, Herr Windeler: „Wir wünschen uns, dass die Patienten gut beraten werden“, und das MRT dient gerade genau dazu. Wenn wir einen PSA-Wert haben, wir haben einen MRT-Befund, die Nomogramme finden Sie in einer App: Da geben Sie die Daten ein, und dann können Sie dem Patienten sagen: Ihr Risiko für irgendein Prostatakarzinom und ein signifikantes Prostatakarzinom ist soundso viel Prozent und soundso viel Prozent. Und auf der Basis kann der Patient sich dann entscheiden.

In den Studienprotokollen haben Sie eben ein bestimmtes Schema, und da haben Sie gesagt: 28 Prozent haben keine Biopsie hinterher bekommen. – Denen haben wir das gespart. Das ist sicher patientenrelevant.

Wenn Sie andere Faktoren dazu nehmen, wird es sicherlich noch mehr geben, denen Sie das ersparen können. Herr Rassweiler hat gesagt, in dieser Übersichtsarbeit waren es bis zu 49 Prozent. Also ein beträchtlicher Teil braucht keine Biopsie.

Da haben Sie wieder gesagt: Okay, auf der anderen Seite ist aber das Risiko, dass dadurch Patienten verzögert eine Therapie bekommen. – Es ist ja nicht so, dass das dann wie in einer Studie abbricht, sondern wenn ein Patient sich jetzt entscheidet: „Er kriegt keine Biopsie“, dann kriegt er eine PSA-Verlaufskontrolle und im Zweifelsfalle auch eine Verlaufskontrolle von seiner Läsion im MRT. Da kann ich gucken: Wird die größer oder nicht? – Also das heißt: Das Risiko können wir damit relativ gering halten. Und da ist eben das MRT und die MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie wirklich eine wichtige Grundlage dafür, und deshalb ist es höchst patientenrelevant, wenn wir einem großen Teil der Patienten die Diagnose von einem Prostatakarzinom – insbesondere von einem Niedrigrisiko-Prostatakarzinom – ersparen können.

Jens Rassweiler: Das ist jetzt keine argumentative Geschichte, nur: Wir hatten das letzte Mal auch die Diskussion über die Qualität der Urologen – also PSA-Diagnostik adäquat zu berichten und so. Ich kann nur sagen: Wir führen in Zusammenarbeit mit den Radiologen auf europäischer und deutscher Ebene jetzt regelmäßige Kurse zum MRT, zur Beurteilung der MRT durch, wo also Urologen von Radiologen lernen. Das heißt also, dass diejenigen, die die Fusionsbiopsie durchführen, nicht alleine sagen: „Okay, da ist irgendwas rot angemerkt; das biopsiere ich jetzt“, sondern auch wirklich Ahnung haben und auch in der Lage sind, eben diese

Bilder zu beurteilen. Also das passiert jetzt, und eben gerade weil man das PI-RADS hat, ist das eben so gut, und in der Weiterentwicklung lässt sich das auch sehr gut schulen.

Also ich kann nur sagen: Ich bin auf beiden Ebenen tätig und kann da nur sagen: Die Kurse werden sehr gut angenommen, und auch die Ergebnisse sind gut, also die Weiterverbreitung dieser Standards. Ich glaube, das ist ein ganz wesentlicher Punkt; den darf man nicht vergessen.

Moderator Jürgen Windeler: Ja, vielen Dank. – Die Frage ist im Wesentlichen beantwortet? Weitere Wortmeldungen zu diesem Thema sehe ich jetzt nicht.

Dann können wir zu TOP 3 kommen.

2.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Aktive Überwachung

Silke Neusser: Bei TOP 3 geht es auch noch mal um die Active Surveillance, und zwar wird darauf hingewiesen, dass ein wichtiger Nutzen der Fusionsbiopsie – im Fall der Identifikation eines niedriggradigen Prostatakarzinoms – in der sichereren Möglichkeit liegt, eine aktive Überwachungstherapie einzuleiten.

Wir haben jetzt aus Ihren Anmerkungen geschlossen, dass Sie davon ausgehen, dass sich vermehrt Patienten zur aktiven Überwachung entschließen würden, wenn bessere Entscheidungsgrundlagen zur Verfügung stehen würden. Und dahinter haben wir jetzt die Vermutung gelesen, dass diese Patienten auch in ähnlicher Weise von den Vorteilen der aktiven Überwachung profitieren würden, wie sich das in den Therapiestudien zur aktiven Überwachung zeigt.

Und unsere Frage wäre: Kann man die Patientenpopulationen vergleichen, also die biopsienaiven Patienten, die jetzt erstmalig biopsiert werden müssten, verglichen mit den Patienten, die sich in den Therapiestudien zur aktiven Überwachung befinden? Ist das vergleichbar?

Boris Hadaschik: Das ist eine schwierige Frage, weil wenn Sie jetzt auf die großen Therapiestudien abzielen, wie beispielsweise PROTECT in England mit dem aktiven Monitoring: Das sind natürlich meistens Populationen, weil die Studien schon älter sind, die nicht primär auf Basis einer MRT ausgewählt wurden. Auch die PRIAS-Studie beispielsweise aus den Niederlanden, die ja sehr gute Langzeitdaten hat, und die kanadischen Daten zeigen, dass die aktive Überwachung eine sichere Option für den Patienten ist, auch wenn er mit einer konventionellen Biopsie diagnostiziert wurde. Der Vorteil der MRT ist, dass im Verlauf der Active Surveillance weniger Patienten rausfallen, weil wir gerade in den ersten zwei Jahren eine Fraktion von Patienten haben, die die Active Surveillance früh verlassen, weil der Tumor initial fehlklassifiziert wurde.

Das heißt, der Vorteil der MRT ist: Wenn sich der Patient für die Active Surveillance entscheidet, ist seine Wahrscheinlichkeit, in dieser zu verbleiben, höher. Das ist aber nicht garantiert, weil wir ehrlich darauf hinweisen müssen, dass wir noch nicht genau wissen... Mit der MRT finden wir natürlich auch kleine Intermediate-Risk-Tumoren besser, als das früher mit der konventionellen Biopsie der Fall war. Das heißt, wahrscheinlich ist es so, dass in den alten Active-Surveillance-Kohorten auch Patienten drin waren und gute Langzeitergebnisse bekommen haben, die in der MRT sozusagen aggressiver eingestuft worden wären.

Das heißt, unsere Hausaufgabe als Fachgesellschaft ist natürlich, aufzupassen, dass man eventuell die Kriterien für die Active Surveillance sogar ein bisschen ausweiten muss, damit wir nicht durch bessere Diagnostik jetzt eine Übertherapie wieder zum Schaden des Patienten hervorrufen, weil wir mehr nicht für die Active Surveillance geeignete kleine signifikante Tumoren finden. Das ist was, was man beobachten muss. Da bin ich ganz bei Ihnen.

Deswegen: Das im Moment für den Patienten Wichtigste ist: Weil wir wissen, dass die Active Surveillance in Deutschland bei den allgemein diagnostizierten Niedrigrisiko-Tumoren noch nicht optimal angenommen wird – wir reden da von 30 Prozent und leider nicht mehr –, ist der Hauptvorteil für den Patienten im Moment, dass ihm die Diagnose an sich erspart bleibt. Aber wenn er sich für die Active Surveillance entscheidet, dann ist seine Wahrscheinlichkeit, in der Active Surveillance zu verbleiben, wenn wir initial eine MRT hatten, deutlich höher.

Jens Rassweiler: Ich würde noch dazusagen, dass vielleicht auch das, was eben Active Surveillance bedeutet, die jährliche Biopsie – was wir ja auch schon angesprochen haben –, vielleicht dann durch Folgeuntersuchungen im MRT vermieden werden kann. Also der Patient wird dann auch weniger belastet. Er hat also a) die höhere Sicherheit, dass er sozusagen drin bleibt, weil eben diese Fehldiagnosen, die sich dann gezeigt haben, nicht auftreten, und das Zweite ist, dass er dann auch weniger Belastung hat. Also das wäre ja dann weniger Schaden durch die Therapie.

Lars Schimmöller: Zur Active Surveillance vielleicht noch vom MRT her: Da haben wir aktuell auch eine Studie zu laufen, wo wir das vergleichen. Wir haben es aber auch schon retrospektiv verglichen. Da muss man wissen: Wenn die eine gute Histologie am Anfang haben, dann können wir die mit dem MRT möglicherweise auch gar nicht klar sehen. Dann laufen die extrem sicher in so einer aktiven Überwachung – auch MRT-basiert. Und diejenigen, wo wir den Herd sehen: Den können wir auch sehr gut visualisieren. Das heißt, man kann sehen, ob der wächst oder wie er sich verhält – zusammen natürlich immer mit dem PSA-Wert. Und dann muss man das immer interdisziplinär entscheiden, in welche Richtung das geht.

Aber man sieht, dass die halt in dem Verlauf – gerade die, die in dieser Kohorte sind – extrem langsam wachsen, sodass man die halt auch sicher überwachen kann, dass da nicht viel Dynamik drin ist, zumal wir den PSA-Wert noch zusätzlich haben. Und das in Kombination gibt

den Patienten einfach eine viel höhere Sicherheit. Das muss man da vielleicht noch mal erwähnen.

Und diejenigen Tumoren, die vom MRT her aggressiver aussehen – das sind die, die auch dann im Verlauf wachsen, die dann re-biopsiert sind –, die haben halt sehr häufig die Möglichkeit oder zeigen sehr häufig, dass sie auch aggressiver sind, sodass man die dann auch im Verlauf rausfiltern kann. Und das bietet schon einen Vorteil.

Moderator Jürgen Windeler: Ich möchte nur noch mal darauf aufmerksam machen, dass wir jetzt fast die ganze Zeit nur über Konsequenzen von Diagnostik sprechen.

Ich habe noch einen Punkt, den ich noch nicht so ganz sortiert habe, muss ich gestehen. Also der eine Punkt ist ja, wenn man sagt – Sie haben das zu Recht beschrieben... Es ist mir auf dem Krebskongress im März in sehr bleibender Erinnerung geblieben, als dort ein renommierter Urologe aus dem Hemd gesprungen ist, was die Active-Surveillance-Raten angeht. Die sind nach dem, was man sich so vorstellen kann, eigentlich zu niedrig. Jetzt kann man ja sagen: Die müssten eigentlich höher werden.

Da ist natürlich die Frage 1 gewesen: Gibt es denn Informationen darüber, dass mit dem Einsatz des MRTs die Active-Surveillance-Raten höher werden? – Ich bin nach der Diskussion nicht so sicher, ob das überhaupt so sein kann, aber das ist eine andere Frage. Also die eine Frage wäre: Die Active-Surveillance-Raten müssten steigen.

Wenn es aber so ist – das haben Sie eben sehr plastisch beschrieben –, dass quasi das MRT dazu führt, dass erst mal einige Männer überhaupt gar nicht in den Surveillance- und Therapieprozess kommen: Dann kann die Active Surveillance auch nicht höher werden; die fallen sozusagen erst mal raus. Nur das Problem ist natürlich – und das ist, glaube ich, das Problem, das jeden, der sich im Moment mit Fusionsbiopsie, MRT-gestützter Biopsie und mit anderen Verfahren auch beschäftigt, umtreibt –: Es ist vermutlich, nein, sicher so – auch nach dem, was Sie beschrieben haben –, dass der Einsatz des MRTs die Patientenpopulation für das Active Surveillance ändert. Und dann stellt sich natürlich sofort die Frage: Was ist denn jetzt mit den Prognosen? Sind das eigentlich noch die gleichen? Sie haben das eben ja thematisiert – mit den alten Einstufungen sozusagen für Active Surveillance.

Und diese Frage ist jetzt teilweise angesprochen worden. Diese Frage ist natürlich, was für Konsequenzen das hat – hat das nur positive oder auch nicht so schöne; die positiven sind jetzt relativ naheliegend, die anderen vielleicht nicht –, von sehr zentraler Bedeutung für die Frage: Kann man jetzt Fusionsbiopsie guten Gewissens empfehlen oder nicht? – Denn wenn man quasi Diagnosen ändert – wir haben das in anderen Bereichen auch, beim Brustkrebsscreening ist das ein großes Problem mit den DCIS –, dann muss man sich schon die Frage stellen: Da ist jetzt nicht einfach etwas, was mehr diagnostiziert, sondern es ist etwas,

was anderes diagnostiziert. Und für die Prognose dieses Anderen muss man sich jetzt speziell interessieren.

Ich habe jetzt den Eindruck, dass es dazu – ich will mich da auch nicht als Experte irgendwie einmischen – Studien gibt und dazu Daten gibt. Ob die jetzt ausreichend sind, möge die Gruppe bewerten. Aber das scheint mir jetzt eigentlich die zentrale Frage zu sein.

Jens Rassweiler: Wir haben ja auch das letzte Mal schon darüber diskutiert. Ich habe mir den Vortrag von der Arbeitsgemeinschaft geben lassen. Sie wird ihn auch auf dem kommenden DGU-Kongress vortragen. Wenn Sie da ein paar Folien weitergehen, dann sehen Sie natürlich, wie die Histologie aller derjenigen ausgesehen hat, und bei 80 Prozent war dann kein Low-Risk-Tumor mehr im Präparat drin. Also das darf man auch nicht so sagen, dass das... Also diese nicht durchgeführte Active Surveillance hat sich in 80 Prozent der Fälle – also nicht in den 80 Prozent, die es hätten sein müssen, aber in 80 Prozent der Fälle –, statt eben, was weiß ich, 30 Prozent oder sonst was – waren dann auf einmal doch Intermediate- und High-Risk- und überwiegend sogar High-Risk-Tumoren im Präparat – also in Deutschland. Das ist ja keine Einzelstudie, sondern das ist ja eine Verlaufsbeobachtung aus ganz Deutschland.

Das heißt, diese – ich sage Ihnen ja – dokumentierten 31 Prozent halte ich jetzt als Grundwert gar nicht für so schlecht. Vielleicht kann man es verbessern. Deswegen setzt es da ein.

Das sind ja alles natürlich auch noch Zeiten vor, sage ich mal, einer Nutzung des MRTs in breitem Umfang. Und wenn ich natürlich jetzt durch das MRT das sichern kann, dass ich dann wirklich sagen kann: „Okay, selbst wenn ich ihn jetzt operieren würde oder wer weiß, dann finde ich tatsächlich nur noch Low-Risk-Tumoren“, dann habe ich vielleicht wirklich die richtige Gruppe gefunden. Ich kann auch sagen, wie Herr Hadaschik: „Na ja, früher waren auch ein paar Siebener drin; die sind ganz gut gelaufen, also machen wir das so“, aber ich persönlich würde mich wohler fühlen, wenn ich wirklich sagen kann: Ich habe hier die Zielgruppe, wo wir uns alle einig sind, dass man das machen sollte. Und wenn mir da das MRT helfen kann, das einzugrenzen, was es meiner Ansicht nach auch tut, dann fühle ich mich deutlich sicherer und dann kann ich das eben für die Patienten, für die es wichtig ist, so machen.

Also das wäre aus meiner Sicht die Antwort darauf.

Marc-Oliver Grimm: Ich denke, es gibt noch mehr Endpunkte, die für den Patienten relevant werden, aber wir werden niemals eine Nutzen-Schaden-Bewertung in Bezug auf die Active Surveillance bekommen, die Ihren Ansprüchen genügen würde. Dafür werden wir alle nicht alt genug.

Es ist ja nicht nur, dass wir ... Die Patienten bleiben möglicherweise länger in Active Surveillance, weil wir eben mehr Sicherheit geben können mit dem MRT. Wir werden weniger

Biopsien durchführen, weil wir uns auch mehr aufs MRT verlassen, obwohl das möglicherweise gar nicht so gerechtfertigt ist.

Also es gibt schon ganz viele Aspekte, die wahrscheinlich zugunsten der Patienten sind, aber auf der anderen Seite: Dadurch, dass wir auch mehr sehen, finden wir bei den Re-Biopsien dann natürlich manchmal auch den kleinen Gleason-4-Anteil drin, und das hat dann eben die Konsequenz, dass wir Active Surveillance verlassen. Aber da gibt es wenigstens eine bessere Grundlage, als wenn die Patienten das einfach verlassen, weil sie unsicher sind.

Aber eine Nutzen-Schaden-Bewertung ist da nicht möglich, und wenn Sie das auf Mortalität runterbrechen wollen, dann wird das niemals möglich sein, weil zum Glück nur sehr wenige Patienten unter einer Active Surveillance versterben – an einem Tumorprogress.

Moderator Jürgen Windeler: Sie haben jetzt meine oder unsere Anforderungen angesprochen. Ich weiß gar nicht, ob die wirklich so sind, wie Sie sie im Kopf haben.

In der Tat ist mir auch wichtig: Ich würde nicht unterschreiben, dass eine Nutzen-Schaden-Abwägung nicht möglich ist. Die muss möglich sein. Sie ist nicht mit Studien möglich, die jetzt die Mortalität in den nächsten 30 Jahren beantworten. Das ist, glaube ich, jedem klar. Deswegen müssen wir auf der Basis der derzeit vorhandenen und der auch bisher im Zusammenhang mit Active Surveillance und Therapie „Frühes Prostatakarzinom“ gelaufenen guten Studien sozusagen aufsetzen und gucken: Wie können wir uns von dort aus argumentativ und evidenzbasiert und empirisch weiterhangeln?

Das wäre, glaube ich, das, was man im Moment mit einer Nutzen-Schaden-Abwägung leisten kann. Nur: Auch dazu braucht man eben bestimmte Daten – jetzt vielleicht nicht die 30-Jahres-RCTs, klar, sondern bestimmte Daten. Und das ist das, wonach die Gruppe jetzt im Wesentlichen stöbert und sucht, nämlich zu gucken: Wie kann ich dieses Hangeln und diesen argumentativen Nutzen, empirisch gestützten argumentativen Nutzen, und den vielleicht auch argumentativ gestützten Schaden identifizieren und dann gegeneinander abwägen? Nicht in den Studien, die man konventionell machen würde, aber vielleicht eben mit anderen.

Den Anspruch würde ich allerdings auch nicht aufgeben.

Sie sind mit der Beantwortung Ihrer Frage zufrieden? – Dann kommen wir zu Tagesordnungspunkt 4, und Sie dürfen bitte die nächste Frage stellen.

2.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Ethik

Silke Neusser: Der vierte Punkt bezieht sich auf die Ethik. Und zwar wurde in der Stellungnahme darauf verwiesen, dass der Bereich der ethischen Aspekte nur oberflächlich ausgearbeitet und einseitig auf negative Aspekte eingegangen worden sei.

Wir haben ja eine sehr strukturierte Recherche anhand eines sehr klar vorgegebenen Vorgehens durchgeführt. Unsere Frage an die Stellungnehmenden ist, auf welche ethischen Aspekte sich der Vorwurf der oberflächlichen und einseitigen Darstellung bezieht, sodass wir nicht nur diesen pauschalen Punkt sehen, sondern genau wissen, an welchem konkreten Punkt wir noch mal arbeiten sollten und welche Literatur wir hier noch zurate ziehen könnten.

Jens Rassweiler: Ich kann es vielleicht an ein paar einzelnen Sachen aus Ihrer eigenen Stellungnahme sagen, wo Sie sagen, dass praktisch aus ethischer Perspektive mit Diagnostik auch eine körperliche und seelische Belastung verbunden ist – Rollenänderung des Patienten.

Das sind natürlich ganz schwierige Punkte insgesamt, aber ich sage mal – ich weiß nicht, ob das jetzt Ethik ist, aber das ist immer wieder das, was wir vorher gesagt haben –: Wenn ich dem Patienten eine sichere Diagnostik anbieten und ihm viel von seiner Unsicherheit nehmen kann – bei demjenigen, der ins MRT geschickt wird, ist ja immerhin der Verdacht auf eine Krebserkrankung da – und wenn ich dann sagen kann: „Wenn er wieder rauskommt, hat er eine höhere Sicherheit“ – es ist natürlich die Frage, ob man das durch Studien belegen kann; das ist sicherlich im Moment nicht belegt worden; es gibt ja gerade vielleicht ein paar Studien bei den Riesendaten vom PSA-Screening über Belastungen, soziale Belastungen usw. –, dann wäre das aus meiner Sicht eventuell eine Frage, das noch mal zu klären. Aber dass man jetzt sagt: „Na ja, gut, also im Moment können wir da jetzt gar nichts sagen“: Das kann ich einfach von der Logik her nicht nachvollziehen.

Ich kann jetzt nicht sagen: Gut, die Studie hat das bewiesen; da ist, was weiß ich, der Ethik-Score oder der Belastungs-Score anders als er sonst war. – Ich weiß nicht, ob jemand im Raum hier Daten dazu hat, aber es gibt schon ein paar Punkte, wo man sagen kann: Ja, Moment, aber das ist es doch gerade! Wir versuchen ja, dem Patienten die Angst zu nehmen. Also wir wollen ihm Sicherheit geben – und das gerade durch das MRT.

Silke Neusser: Dann würde ich hier noch mal nachfragen: Das heißt für Sie, dass aus Ihrer Sicht noch mal genauer nachgeprüft werden sollte, ob ausreichend auf die Verunsicherung bzw. das Sicherheitsbedürfnis der Patienten eingegangen wurde?

Jens Rassweiler: Es ist eben immer wieder die Frage: „Machen wir die nächste Studie“? Aber grundsätzlich kann ich nachvollziehen... Wenn Sie jetzt ethische Aspekte reinbringen wollen in diese Diskussion – ich meine, das ist ja eine Grundfrage; er hat es ja vorher im Großen auch angeschoben –: Was soll ein neues Verfahren? – Ich sehe das dann relativ hochgehängt. Ethische Fragen: Das geht ja dann vielleicht nachher auch darum: Ist es eine ethische Frage, ob das Ganze von jedem gemacht werden kann oder nur noch einzelne Zentren das durchführen können? Ist das jetzt eine ethische Frage, oder geht es nur um die Ethik des Patienten?

Wenn das so wäre, dann könnte man natürlich sagen: Okay, ja, es müssten vielleicht solche Vergleichsstudien dann auch auf diese... Also, zum Beispiel der Patient könnte ja dann antworten: Hat er sich sicherer gefühlt, besser beraten, bessere Diagnostik. – Das ist ja das, was wir vorher gehört haben. Dann kann das sicherlich eine Rolle spielen.

Marc-Oliver Grimm: Ich möchte mal aus Ihrem Bericht zitieren, wo Sie sich mit den ethischen Aspekten beschäftigen. Da steht:

„Aus individueller und gesellschaftlicher Perspektive besitzen der Schutz der Gesundheit und das Prinzip des Nicht-Schadens oberste Priorität.“

Und wenn Sie mich fragen, ist das MRT, im Kontext der Prostatakarzinom-Früherkennung einer der elementaren Bausteine, wo wir gerade dafür sorgen, dass wir den Patienten nicht schaden oder weniger schaden durch Überdiagnostik. Und ich denke, dieser Aspekt sollte in Ihrem Bericht und insbesondere der Zusammenfassung viel, viel stärker herausgestellt werden. Der Bericht sagt im Grunde genommen, Sie finden keinen Vorteil für die Fusionsbiopsie und damit auch fürs MRT.

Aber wir haben ja schon diskutiert: Auch die Nichtdurchführung einer Biopsie, die Nichtdiagnose eines Low-Risk-Prostatakarzinoms ein Riesenvorteil ist. – Und wenn ich einen Patienten beraten kann und ihm sagen kann: „Du hast zwar jetzt eine PI-RADS-3-Läsion, aber kalkulatorisch, wenn ich andere Faktoren berücksichtige, ist dein Risiko 2 Prozent für ein signifikantes Karzinom; wir beobachten das erst mal“: Das sind, glaube ich, wichtige Dinge, die uns im täglichen Alltag helfen, den Patienten nicht zu schaden. Und ich glaube, diesen Aspekt sollten Sie stärker betonen – insbesondere in der Zusammenfassung.

Moderator Jürgen Windeler: Ja, vielen Dank. – Vielleicht nur einen Punkt, weil Herr Rassweiler gerade diesen Punkt so angesprochen hat: Also, diese HTA-Berichte unterscheiden sich von IQWiG-Berichten auch dadurch, dass andere Dimensionen außer der unmittelbaren Nutzen-Schaden-Abwägung – sagen wir mal, medizinische Dimensionen – dort explizit und auch systematisch abgebildet werden sollen, also Ethik, Gesundheitsökonomie, soziale Aspekte, wo es erforderlich ist, sodass diese Aspekte in diesen HTA-Berichten einen anderen Stellenwert haben als in unseren Berichten. In unseren Berichten kommt das höchstens mal en passant vor.

Das bedeutet übrigens auch – was vielleicht für den einen oder anderen, mich eingeschlossen, erst mal gewöhnungsbedürftig war oder ist –, dass diejenigen, die sich mit der Ethik dort als Experten beschäftigen, auch bestimmte Vorgehensweisen haben, sich ethischen Fragen zu nähern, also genauso systematisch, wie wir das bei der Nutzenbewertung machen würden. Und daher kommt vielleicht auch diese im Moment etwas, sagen wir mal, allgemeine

Betrachtung, wo Sie vielleicht vermissen, es doch bitte jetzt auf diesen konkreten Fall etwas besser zuzuschneiden und dort auch die Vor- oder Nachteile besser abzubilden.

Ob das jetzt im Moment schon passiert ist, überlasse ich erst mal den Stellungnehmenden auf der einen Seite und der weiteren Bearbeitung dann durch Sie.

Frau Neusser, ich glaube, wir können zu TOP 5 gehen.

2.4.6 Tagesordnungspunkt 5: Aktuelle Studien

Silke Neusser: TOP 5. – In der Stellungnahme wurde angemerkt, dass der Recherchezeitpunkt relativ weit zurückliegt und dass dadurch relevante Publikationen übersehen worden seien.

Wir haben natürlich versucht bzw. haben auch die Evidenzlage weiter verfolgt, selbstverständlich, und haben auch die Studien auf relevante Aspekte geprüft, die Sie uns zur Verfügung gestellt haben bzw. auf die Sie uns aufmerksam gemacht haben.

In Bezug auf diese Studien haben wir jetzt auf den ersten Blick zumindest nicht gesehen, dass sie die Einschlusskriterien für uns erfüllt hätten. Wir hätten aber an Sie die Frage: Vielleicht kennen Sie noch Studien, die wir jetzt übersehen haben und hätten die Bitte, uns diese zu nennen.

Marc-Oliver Grimm: Wir hätten uns gewünscht, dass Sie nicht nur RCT, sondern zu dem einen oder anderen Aspekt auch in Ihrer nächsten Evidenzhierarchie berücksichtigte Studien mit einschließen. Aber neuere RCTs – ich weiß nicht; Professor Hadaschik weiß das wahrscheinlich besser – sind mir jetzt zumindest nicht präsent. Aber wie gesagt: Unser Ansinnen wäre ja gewesen, dass Sie auch noch eine Evidenzebene tiefer gehen und nachschauen.

Boris Hadaschik: Meines Wissens gibt es jetzt keine relevanten Studien zur diagnostischen Aussagekraft der MRT-Fusionsbiopsie versus der konventionellen Biopsie zu erwarten, sondern die interessanten Studien, die aktuell laufen, sind die Kombination „MRT plus Biomarker“ in verschiedenen Tests, um noch weniger Männer zu biopsieren. Und die Studien, die jetzt beispielsweise die Precision-Gruppe weiter plant, sind: Können wir die MRT noch weiter deeskalieren, also eine MRT ohne Kontrastmittel, keinen Zugang, keine Kontrastmittelinjektion, schnellere Untersuchungen? – Das ist was, was jetzt anfängt und zum Patientennutzen beitragen kann, weil wir noch weniger invasiv werden.

Und in Deutschland gibt es Studieninitiativen, die versuchen, die Frage zu klären: Inwieweit ist die systematische Biopsie noch notwendig? – In den deutschen Leitlinien und auch in den europäischen Leitlinien wird schon noch auf den Vorteil der systematischen Biopsie hingewiesen, weil man da die Detektionsrate signifikanter Tumoren noch erhöht. Da gibt es aber Interpretationsspielraum. Viele von den MRT-Experten – mich eingeschlossen – glauben,

dass, wenn man die Qualität der MRT-Fusionsbiopsie erhöht, indem man das gesehene Target nicht nur beispielweise zwei Mal biopsiert, sondern vier Mal – man will ausschließen, dass wir vorbeistechen an dem, was die Kollegen in der MRT sehen – dass wir dann vielleicht die systematische Biopsie weglassen können, um hier dem Patienten Punktionen zu ersparen und die Rate einer Diagnose, Überdiagnose von Niedrigrisiko-Tumoren weiter zu reduzieren. Dazu gibt es dieses BMBF-Projekt, was hoffentlich nächstes Jahr gefördert anläuft, wo wir zwischen der gezielten und der gezielten und systematischen Biopsie randomisieren.

Und eine weitere Initiative aus dem Arbeitskreis, die aber noch in der Begutachtung ist, ist, ist zu klären: Hilft uns die neue Ultraschalltechnik, dass wir auch die systematischen Biopsien jetzt räumlich besser orientiert in der Prostata planen können? Ist die von hoher Wertigkeit, oder reicht es, wenn man die systematische Biopsie, wie eben Usus jetzt, freihand macht, wo man nicht garantieren kann, dass ich mit meinen zehn bis zwölf systematischen Biopsien wirklich die ganze Prostata räumlich gut abdecke.

Also das sind Initiativen. Aber jetzt urologischer- und radiologischerseits die konventionelle Biopsie mit der MRT-Fusionsbiopsie zu vergleichen, das ist eigentlich – salopp gesagt – durch.

Moderator Jürgen Windeler: Vielleicht noch von mir eine ergänzende Frage. Sie haben das jetzt sehr spezifiziert auf die diagnostische Wertigkeit und den Vergleich mit was auch immer.

Noch mal wieder die Frage nach den Konsequenzen: Liegen Daten vor, sind Daten zu erwarten – da sind wir schon beim nächsten Punkt –, liegen Daten vor, und ich sage jetzt auch mal, außerhalb von RCTs, aber liegen Verlaufsdaten vor? Die Konsequenzen interessieren mich. Also mich interessiert: Wird es anders? Wird es besser? – Jetzt sicherlich auch im Längsschnitt zu untersuchen: Merkt man, dass als nicht signifikant eingestufte Tumoren dann doch aggressiv sind oder werden? Oder andersherum: Was ist dort? – Und ich sage mal: Dass solche Fragen nicht unbedingt mit RCTs beantwortet werden müssen, liegt eigentlich auch auf der Hand.

Boris Hadaschik: Also eine wichtige Initiative ist die MRI-PRIAS-Studie, also dass die PRIAS-Studie zur aktiven Überwachung jetzt einen MRT-Arm hat, der sicher informative und gute Ergebnisse liefern wird. – Aber ansonsten ist meines Wissens leider die Konsequenz, die Sie zu Recht anmahnen, zumindest nicht gut dokumentiert. Also hier wird man vielleicht dann auf Registerdaten zurückgreifen müssen, um im Verlauf anzuschauen: Wie haben sich die Populationen verändert? Wie haben sich die Prozentsätze verändert? – Da ist es natürlich dann wieder schwierig, rauszurechnen: Wie hat sich der Umgang mit dem PSA... Was für einen Einfluss hat der gehabt? – Da gibt es ja aus Nordamerika Daten, wo ein bisschen die Sorge geäußert wird: Dass die Empfehlung gegen den PSA-Wert internistisch gut umgesetzt wurde, hat zu einem höheren Aufkommen von aggressiven Tumoren geführt. – Und das überschneidet sich von der Zeit her natürlich auch mit dem Einsetzen der „MRT-Bildgebung“.

Also das sauber wirklich rauszudefinieren, wird in jetzt populationsbasierten Analysen sicher schwierig werden. Aber eine Initiative, wo wir ganz genau den Einfluss der MRT auf die weitere Therapie analysieren, ist mir persönlich nicht bekannt. Vielleicht gibt es da was in Skandinavien, aber... Also ich kenne es leider nicht.

Lars Schimmöller: Zu Active Surveillance haben wir ja die PROMIS-Studie, und da schauen wir uns dieses Kollektiv an, die eben niedriggradig sind: Wie kann das MRT das Risiko stratifizieren? – Und da versuchen wir halt explizit Biopsie vorab, und nach zwei Jahren gucken wir uns genau noch mal an, wie der Status ist. Und da können wir letztendlich beurteilen: Was kann das MRT beurteilen, und sieht man den Progress?

Da schon mal der Hinweis: Diejenigen, die stabil laufen – das hatte ich eben schon erwähnt – , die laufen auch stabil, und da haben wir eine sehr hohe Sicherheit. Und da, wo ein Progress ist, da stellt sich dann auch im Verlauf zu einer bestimmten... Also wo das MRT sagt: „Das ist progredient in diesem Zeitraum“, zeigt es sich am Ende auch zu einem gewissen Prozentsatz – um die 35 bis 40 Prozent –, dass die auch histologisch progredient sind. Das heißt ja: Das muss man trotzdem trennen; das kann ja trotzdem auch ein Tumorprogress sein, der nicht unbedingt histologisch ist, aber letztendlich: Das sehen wir vom MRT, sodass wir da Sicherheit geben, aber letztendlich ist da auch der Zeitraum halt, wie hier schon erwähnt, durchaus länger zu betrachten.

Hinsichtlich der MR-Klassifikation – gerade PI-RADS –: Kommen wir wieder zurück: PI-RADS 3, PI-RADS 4: Was können wir da für Sicherheit liefern? – Auch da haben wir aktuell Auswertungen, zum Beispiel auch PI-RADS-3-Follow-Up: bis zu fünf Jahre. Mittlerweile liegen aber auch andere Ergebnisse vor. Da kann man sagen – gerade bei so einem PI-RADS 3 –: Wenn die sicher klassifiziert sind, dann haben wir da auch eine sehr hohe Sicherheit. Da haben wir nicht viele Tumoren, die nachher noch relevant auffallen, und wenn sie auffallen, fallen sie durchs Follow Up auf – dass sie da höher klassifiziert werden. Das heißt, wenn die ein Re-MRT bekommen, fallen sie auf – dass sie dann auf einmal höher klassifiziert werden – und werden dann biopsiert.

Diejenigen, die da beim PI-RADS 3 oder niedriger bleiben, haben halt dieses hohe negativ-prädiktive Value des MRTs, eine extrem hohe Sicherheit, dass auch kein Tumor dahintersteckt.

Und das zweite Kollektiv, was wir mittlerweile auch schon publiziert haben, sind diese negativen PI-RADS 4. Wenn die negativ biopsiert sind – als Hinweis: die haben also eine erste Klassifikation gehabt, dass sie auffällig waren, haben dann eine Fusionsbiopsie oder eine MRT-Fusion plus systematische Biopsie bekommen und waren dann negativ –: Über dieses Kollektiv gibt es auch schon mehrere Analysen; haben wir auch bei uns ausgewertet – mit einem größeren Kollektiv. Da kann man sagen: Da gibt es ein Subkollektiv, was auffällig im MRT ist,

und das bleibt auch auffällig. Und da steckt auch weiterhin zu sehr hohen Wahrscheinlichkeiten ein signifikantes Karzinom hinter.

Das heißt, die verlieren wir auch nicht. Die kriegen im Follow Up dann das MRT, sind weiterhin auffällig und werden dann erneut biopsiert, sodass die auch nicht aus der Kette rausfallen, sodass wir da auch wesentlich höhere Sicherheit haben.

Und diejenigen, die dann negativ biopsiert sind, aber überlagert sind durch Prostatitis zum Beispiel oder stromale Hyperplasie: Die können wir dann rausarbeiten, und die kriegen im Verlauf auch einen niedrigeren Score. Das heißt, die fallen raus. Und dadurch haben wir einfach die wesentlich bessere Möglichkeit, dann auch im Verlauf die Patienten zu navigieren, und das ist ein Vorteil. Darüber gibt es aber auch schon Ergebnisse.

Jens Rassweiler: Noch eine Sache: Wir hatten ja vor Zeiten noch die Saturationsbiopsie, also, was weiß ich, 40 bis 100 Biopsien. Das ist wohl Vergangenheit. Also muss man mal sagen: An dem dokumentiert sich eigentlich schon der Einsatz des MRTs – also was das da schon gebracht hat. Ganz entscheidend, dass das quasi wirklich Geschichte ist – und zum Glück Geschichte ist.

Moderator Jürgen Windeler: Gut, vielen Dank. – Dann könnten wir zu dem Punkt kommen, den Herr Hadaschik schon angesprochen hat, nämlich zu dem nächsten TOP und dazu, was im Moment läuft.

2.4.7 Tagesordnungspunkt 6: Zukünftige Studien

Silke Neusser: Ja, mit dem nächsten Punkt wollten wir nach den zukünftigen Studien fragen. Und zwar wurde in der Stellungnahme angemerkt, dass derzeit Studien beantragt sind, sich in der Realisierungsphase befinden. Sie hatten uns aufmerksam gemacht auf die PRIMA-Studie, und wir hatten geschaut und haben dazu keinen Eintrag in einem Studienregister gefunden. Und deshalb unsere Frage an Sie: Haben wir falsch gesucht? Haben Sie mittlerweile eingetragen? – Wir würden dann noch mal schauen, dass wir entsprechende Details mit aufnehmen könnten.

Lars Schimmöller: Für die PRIMA-Studie kann ich sagen: Aktuell ist die Konzeptphase bewilligt und gefördert, und im Rahmen der Konzeptphase wird aktuell der Ethikantrag gestellt. Und diesbezüglich gibt es da noch keinen Eintrag. Die Realisierungsphase... Für nächstes Jahr ist der Start geplant.

Zu den Ergebnissen kann ich eben ergänzen: Professor Hadaschik hatte das eben schon erwähnt, dass man eben versucht hat, zu schauen, ob man die systematische Biopsie ersetzen oder eben ganz weglassen kann. Da kann ich von MRT-Seite noch zu dem Endpunkt sagen, dass da auch noch geschaut wird: Wie sicher ist man, wenn man nur PI-RADS 4 und 5

einschließt? – Und das Kollektiv – eben PI-RADS 3 – wird dann noch mal dezidiert untersucht, um da auch klarer zu stellen in der Primärindikation: Muss ich die biopsieren? Was haben wir da für Tumoren drin? Wie sicher sind wir mit denen?

Und in der Studie auch noch abgedeckt sind PI-RADS 1 und 2. Auch die bekommen auch ein Follow Up nach fünf Jahren, sodass dieses Patientenkollektiv in der Studie auch nicht verloren geht, sodass man da auch noch mal eine Aussage bekommt über die Sicherheit.

Und das ist eine Multicenterstudie mit 1.500 Patienten – vom BMBF wurde schon gezeigt, dass das gefördert werden sollte.

Boris Hadaschik: Man kann eben noch die ProActive- und PROMM-AS-Studie für die Active Surveillance aufführen. Nur da ist ja die Fragestellung – die passt nicht ganz auf den Bericht, aber... In Deutschland gibt es zwei Studien für die Active Surveillance: einmal eben PROMM AS aus Düsseldorf und ProActive im Rahmen des DKTK – aus Tübingen gesteuert –, die uns helfen werden, die Wertigkeit der MRT in dem Sinne im Rahmen der Active Surveillance zu verstehen, dass wir auf Verlaufsbiopsien vielleicht zum Wohle der Patienten verzichten können. Aber da brauchen wir einfach auch noch ein bisschen Geduld.

Jens Rassweiler: Ich habe nur noch eine Frage, weil das ja im Raum stand; wahrscheinlich spielt es jetzt hier keine Rolle. Wir haben ja bei der Fusionsbiopsie jetzt sozusagen auch nicht unterschieden in, sage ich mal, systemgestützte oder kognitive Fusion. Was er angesprochen hat: dass natürlich jetzt auch, sage ich mal, nicht mehr über multiparametrisches, sondern biparametrisches MRT nachgedacht wird, um die Kosten und die Zeit zu senken. Aber ich glaube, das geht wahrscheinlich ein bisschen über das jetzt hinaus. Das wäre ja dann sozusagen der nächste Schritt, wenn man sagt: „Okay, Fusionsbiopsie – multiparametrisch – ist okay“, und wenn wir dann versuchen können – wir wissen: 700 und ein paar Euro kostet es; oder was Sie da ausgerechnet haben ... Und dann kann man sagen: Okay, vielleicht kann man das auch noch schneller und preiswerter mit gleicher Qualität machen. – Aber da müssen natürlich erst die Studien sein, oder? Das ist eher nur so eine Projektion im Moment, oder?

Lars Schimmöller: Also das ist, klar, schon einen Schritt weiter. Im Moment diskutieren wir noch darüber: Fusionsbiopsie, ja oder nein? – Und das muss halt auch evaluiert werden: Was verpasse ich, wenn ich natürlich ein biparametrisches mache, wenn ich einen Pfeiler wegnehme von den drei Pfeilern, die wir beim multiparametrischen haben? – Da gibt es aktuell schon retrospektive Primäranalysen, aber auch da sind wir dran, zu gucken. Und das ist aber auch wieder das Management mit Risikokalkulatoren, dass man da genau das Mittelmaß findet und sagt: „Okay, wenn ich ein biparametrisches MRT mache: Was brauche ich dann noch an Sicherheiten dazu?“, oder eben: Gehört denn der PI-RADS 3 wieder biopsiert? – Aber das ist dann, glaube ich, wieder ein Schritt weiter.

Moderator Jürgen Windeler: Es ist ja schon sehr spannend, in dieser Stunde über ein Thema zu diskutieren, wo jeder einzelne Beitrag sagt: „Eigentlich sollten wir mal weniger machen“, und mit allen vielen Facetten überlegt wird: Wie können wir sowohl den Aufwand – das war jetzt das Letzte –, aber natürlich auch ähnliche Dinge, Stichwort „Überdiagnostik“, Stichwort „Belastung für die Betroffenen“ reduzieren? Also: Was können wir noch weniger machen? Was können wir noch weglassen? Was können wir noch kleiner machen? – Dass es immer ums Weniger ging, habe ich, glaube ich, in den Erörterungen in den letzten zehn Jahren noch nicht so gehabt. Fand ich jetzt sehr erhellend, muss ich gestehen, und ich finde das auch eine sehr respektvolle Aktivität, die ich jetzt aus den ganz verschiedenen Studien und verschiedenen Ecken wahrnehme. – Soweit ich mir erlauben darf, das zu sagen!

Frau Neusser, die Frage ist jetzt beantwortet?

Silke Neusser: Vielen Dank; die Frage ist beantwortet, und das war auch für uns sehr erhellend. – Und ich hätte jetzt hier als nächsten TOP den Punkt „Verschiedenes“.

2.4.8 Tagesordnungspunkt 7: Verschiedenes

Moderator Jürgen Windeler: Möchten Sie noch Dinge zur Sprache bringen?

Boris Hadaschik: Ich möchte Ihre Ausführungen aufgreifen, Herr Windeler, und zwar sagen Sie zu Recht, wir sagen jetzt im Moment: Wir wollen weniger, wir wollen weniger, wir wollen weniger Übertherapien und Überdiagnosen haben. Aber wir haben trotzdem ja noch circa 12.000 Todesfälle pro Jahr in Deutschland. Das heißt, wir haben immer noch einen hohen Bedarf, besser zu werden und mehr zu machen für die richtigen Patienten. Und da spielt natürlich eine wichtige Rolle: Wie können wir die Akzeptanz und Compliance zur Früherkennung verbessern für die relevanten Patientengruppen? – Weil von den Todesfällen sind viele Patienten primär metastasiert, das heißt, die sind uns durchs Raster gefallen und haben keine Früherkennung wahrgenommen.

Das heißt, wir wollen schon weniger machen in dem Sinne, dass wir weniger ungefährliche Tumoren finden wollen, aber wir wollen ganz klar als Fachgesellschaft mehr machen in dem Sinne, dass wir die Patienten, die an ihrer Erkrankung versterben, früher und besser identifizieren und dann besser behandeln können. Und da hilft uns, glaube ich, die MRT, weil wir damit kommunizieren können, dass wir so Dinge wie den PSA-Wert intelligenter nutzen können.

Meine letzte Frage zu „Verschiedenes“ war – ich glaube, Herr Schimmöller hat auch noch eine Frage dazu –: Ihre Berater – aus dem urologischen oder radiologischen Bereich war es jetzt niemand –: Was für eine Expertise haben Sie verlangt, um jetzt für den Bericht beratend tätig zu werden? – Also nichts gegen den Kollegen, aber ich habe ihn jetzt nicht als Experten für die

Fusionsbiopsie wahrgenommen. Aber das war vielleicht auch gar nicht die Fragestellung Ihrerseits an ihn.

Silke Neusser: Es ging uns vor allem um die urologische Perspektive und Expertise, wobei ich dazu auch noch sagen muss, dass ich erst im Verlauf in das Projekt eingestiegen bin und da eben bestimmte Entscheidungen schon gefallen sind, zu denen ich dann jetzt auch nichts Genaueres beitragen kann.

Moderator Jürgen Windeler: Vielleicht noch mal kurz zur Einordnung: Wir verlangen – diese Projekte werden ja ausgeschrieben; öffentliche Ausschreibungen – von den Bewerbern, dass sie uns auf der einen Seite eine methodische Expertise, auf der anderen Seite – habe ich schon vorhin erwähnt – eine ethische, gesundheitsökonomische, rechtliche und eine medizinisch-klinische Expertise darlegen. Das wird in so einem Fall nicht unbedingt bedeuten, dass es jemand ist, der die letzten drei Jahre über Fusionsbiopsie geforscht hat, aber schon jemand, der sich in Urologie, klinischer Urologie, Prostatakarzinom in irgendeiner Weise erkennbar auskennt. So will ich das mal zusammenfassen. So verfahren wir in allen Projekten – und so auch in diesem.

Marc-Oliver Grimm: Vielleicht auch noch ein Aspekt zum Punkt „Verschiedenes“ im Kontext der Sättigungsbiopsie, die hier erwähnt worden ist: Im Namen Ihres Instituts steht ja auch die Wirtschaftlichkeit. Die spielt ja auch bei anderen eine Rolle, und ich sehe leider immer wieder Patienten, die zwanzigfach initial biopsiert worden sind. Damit bekommen sie natürlich ein hohes Maß an Überdiagnostik und Übertherapie, und es wäre uns sehr wichtig, dass solche Dinge möglichst aufhören; denn das tut der Urologie nicht gut. Und es wäre schön, wenn Ihr Bericht dazu beitragen könnte – wir haben hier ja, denke ich, einige Aspekte besprochen, die, glaube ich, schon positiv für die Biopsie sind –, dass wir wirklich die Biopsie-Überdiagnostik und -Übertherapie mit der Fusionsbiopsie reduzieren können und Sie dazu beitragen können, indem Sie diese Aspekte, die wir besprochen haben, in der Gewichtung, die Sie in Ihrer Zusammenfassung haben, vielleicht ein bisschen betonen könnten. Das würde sicherlich dazu beitragen, Patienten nicht zu schaden, wie durch solche Zwanzigfach-Biopsien, die wir leider immer wieder sehen – im Übrigen auch aus der Nähe Ihres Beraters.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Vielleicht zwei Bemerkungen:

Erstens zu der Früherkennung: Wir haben ja die Erörterung hier vor einem Jahr oder so gehabt.

Jens Rassweiler: Kurz vor Corona.

Moderator Jürgen Windeler: Ja, genau; also noch nicht mal ein Jahr. Und klar ist: Der Weg zu Mehr führt hier durch das Weniger. Und ich glaube, das ist ganz glasklar. Die Akzeptanz und auch die Kritik entzündeten sich ganz vorrangig an den Schadensaspekten, und alles, was wir damals diskutiert haben und was ich jetzt heute auch noch mal an Perspektive gehört habe,

dreht sich darum, diese konkreten Schadensaspekte zu senken und möglichst zu minimieren, ohne an der Effektivität was einzubüßen; das ist natürlich immer die Nebenbedingung, auf die man auch ab und zu mal gucken muss. Und das Mehr – also im Sinne von: dafür werben oder dafür einstehen oder das empfehlen – hängt ganz entscheidend davon ab, wie man mit diesem Überdiagnoseproblem zurechtkommt.

Der andere Punkt: Ich kann mir schon vorstellen, dass ein aufgrund der Stellungnahmen und aufgrund der Diskussion heute angepasster Bericht für die Fusionsbiopsie vielleicht eine etwas andere – ich nenne es nicht Ergebnis – Perspektive aufzeigt. Da will ich aber nicht vorgreifen, weil ich ja nicht der Autor bin. Nur, mit Verlaub: Die Probleme der Urologie muss schon die Urologie lösen. Und soweit ich das übersehe, ist das, was Sie gerade auch an dem Fall beschrieben haben, schon jetzt nicht mehr so ganz State of the Art – völlig unabhängig vom MRT.

Und insofern werden wir gucken, dass wir – das sage ich jetzt auch für das IQWiG –, positiven Perspektiven nicht entgegenstehen und auch keine unüberwindlichen Hürden entgegensetzen – 30 Jahre RCTs oder so was in der Art –, aber andere Punkte, die in einer unzureichenden Leitliniencompliance oder in einer unzureichenden sonstigen Arbeit von Einzelnen liegen: Da muss ich Sie bitten, das selber zu sortieren.

Jens Rassweiler: Da möchte ich nur noch mal als Präsident der DGU sagen: Natürlich werden wir unsere Probleme innerhalb der Urologie selber lösen. Aber es ist natürlich schon so: Man darf nicht das Signal unterschätzen, das jetzt dann auch wieder presseweit herauskommt. Und wenn sozusagen, ich sage mal, in dem Bericht nachher wieder steht: „Fusionsbiopsie: kein Schaden, kein Nutzen und so“: Das fördert nicht unbedingt...

Es ist schon klar, die Idee, die Sie genannt haben: Wir wollen versuchen, die nächsten Sachen zu entwickeln. – Wir sind im Jahr 2020, und die Tastuntersuchung stammt aus dem Jahr was weiß ich, also schon fast von vor dem Krieg. Und das ist jetzt an sich das Geltende; ist recht so. Also, das muss man mal einfach klar sehen: Alles andere ist jetzt nicht so da.

Wir haben uns jetzt langsam Schritt für Schritt weiterentwickelt, und es geht weiter. Natürlich – Sie haben völlig recht – sind da sicherlich auch noch ein paar studien-bedingte Defizite... Aber wie gesagt, es ist schon so: Das wäre ein Schritt deutlich zurück, der aber nicht in unserem Sinne liegt. – Das muss man ganz klar sagen.

Aber wie gesagt – noch mal –: Ich bedanke mich auch hier – und ich habe das letztes Mal auch schon gemacht – für die gute Atmosphäre. Ich denke, uns allen geht es ja um die Sache, und ich hoffe, dass wir das dann auch in die richtige Richtung bekommen. – Vielen Dank.

Lars Schimmöller: Ich kann vielleicht noch einmal kurz was ergänzen zu dem Punkt, was wir vorhin diskutiert haben: Patientenakzeptanz. Sie haben heute ja so ein bisschen die Evidenz

auch relativiert. Da haben wir zum Beispiel eine Fragebogen-studie auch an Patienten durchgeführt; die ist jetzt zwei Jahre alt. Wir haben sie in der „RöFo“ publiziert, und auch da konnten wir zeigen, dass die Patienten auch ein erhöhtes Interesse an der Fusionsbiopsie und an der MRT haben.

Das noch mal – das kann ich sonst aber auch noch als Punkt weiterleiten – zu dem Punkt, den wir just diskutiert haben.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weitere Wortmeldungen? – Das sehe ich nicht.

Dann kann ich mich erst mal dem Dank anschließen. Vielen Dank, dass Sie in diesen Zeiten hierhergekommen sind. Aus Essen war es jetzt nicht so weit, aber Heilbronn ist schon ein bisschen weiter. Vielen Dank, dass Sie da waren, vielen Dank, dass Sie uns auch noch mal hier mündlich Rede und Antwort gestanden haben.

Die Gruppe in Essen wird jetzt weiterarbeiten auf dieser Basis – mit den schriftlichen und den mündlichen Beiträgen –, und dann werden wir mal gucken, zu welchem Ergebnis Sie kommen.

Vielen Dank, gute Heimwege und alles Gute!

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen.....	A 2
A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Radiologie e. V. (DGR).....	A 2
A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)	A 12
A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen	A 22
A.2.1 – Harzmann, Rolf.....	A 22

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Radiologie e. V. (DGR)

Autorinnen und Autoren

- Schimmöller, Lars
- Antoch, Gerald

Stellungnahme zum vorläufigen HTA-Bericht

Berichtnr: H18-03

Titel: Prostatakrebs: Führt die Anwendung der Fusionsbiopsie im Vergleich zur Anwendung üblicher diagnostischer Verfahren zu besseren Behandlungsergebnissen?

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht“ auf der Internetseite des ThemenCheck Medizin veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Schimmöller, Lars; Priv.-Doz. Dr. med. (Vorsitzender der AG Uroradiologie und Urogenitaldiagnostik)
Antoch, Gerald; Prof. Dr. med. (Präsident der DRG)
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum vorläufigen HTA-Bericht haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Sehr geehrter Herr Prof. Windeler,
sehr geehrte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG,

im vorläufigen HTA-Bericht (HT18-03 Version 1.0) zur Fragestellung „Führt die Anwendung der Fusionsbiopsie im Vergleich zur Anwendung üblicher diagnostischer Verfahren zu besseren Behandlungsergebnissen?“ schlussfolgern Sie abschließend, dass sich auf Basis der eingeschlossenen Studien zur Nutzenbewertung kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden einer Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie bei Biopsie-naiven Männern mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom ableiten lässt.

Ihre Herangehensweise und Auswertung ist soweit auf Grundlage Ihrer herangezogenen Daten nachvollziehbar, jedoch ist die Frage abschließend leider missverständlich, eher unpräzise und mittels ungünstiger Gewichtung der Bewertungskriterien bzw. Endpunkte beantwortet. Hieraus wird dem Bürger leider impliziert, dass die Fusionsbiopsie gegenüber der systematischen Ultraschallbiopsie keinen Nutzen hat und somit eigentlich nicht als Diagnostikum zu unterstützen bzw. favorisieren ist. Dies würde aus unserer Sicht nicht nur zur weiteren Verunsicherung in der Bevölkerung (da die neuen Leitlinien dieses Verfahren klar unterstützen und sogar empfehlen), sondern ggf. auch zur vermehrten Anwendung der systematischen Ultraschallbiopsie führen, von der wir bereits wissen, dass diese zur Übertherapie und in hohem Maße zu ungenauen bzw. fehlerhaften Diagnosen führt.

Es ist nicht verständlich und nachvollziehbar, warum eine Bewertung der Fusionsbiopsie (eines Diagnostikverfahrens) beim Prostatakarzinom zum jetzigen Zeitpunkt primär mit dem Endpunkt Mortalität vorgenommen wird. Ein Überlebensvorteil als Endpunkt macht bekanntlich für Diagnostikmaßnahmen (im Vergleich zu Therapieregimen) weniger Sinn.

Die Nutzenbewertung der Fusionsbiopsie sollte nach aktueller Studienlage besser wie folgt beantwortet werden:

- Weniger verpasste klinisch relevante Prostatakarzinome und damit frühere Detektion (und kurative Therapie)
 - Genauere Histologie (weniger Gleason-Upgrade) und damit präzisere/genauere Diagnostik (und adäquatere Therapie)
 - Weniger insignifikante Prostatakarzinome durch alleinige Fusionsbiopsie im Vergleich zur systematischen Ultraschallbiopsie und damit weniger Übertherapie
 - Weniger Biopsiestanzen bei alleiniger Fusionsbiopsie und damit höhere Patientenakzeptanz
- Belegt durch u.a. aktuelles Cochrane Review; PRECISION-, PROMIS-, FUTURE-, MRI-FIRST- und 4M-Studien.*

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im vorläufigen HTA-Bericht	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
S. 3	<p><u>Anmerkung:</u> Aus dem Bericht ist nicht zu entnehmen, welche wissenschaftlichen Berater/-innen aus der Radiologie mit entsprechender Expertise involviert wurden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Inhaltliches radiologisches Review und radiologische Beratung transparent gestalten.</p>
S. 28: Diagnostik mittels TRUS-Biopsie	<p><u>Anmerkung:</u> Die altbekannten Nachteile der Ultraschallbiopsie werden unzureichend dargestellt.</p> <p>U.a. fehlen Daten zum negativen Vorhersagewert, Rate nicht detektierter Karzinome und Gleason-Upgrading:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Negativer Vorhersagewert 36% bis 89% - Heijmink 2006 ▪ bis zu 80% klinisch relevanter Karzinome werden nicht detektiert - Barzell 2012 ▪ Gleason-Upgrading in bis zu 50% - Epstein 2012 Eur Urol <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Nachteile der Ultraschallbiopsie sollten klarer adressiert und dargestellt werden. Die Punkte sollten in die Bewertung gegenüber der Fusionsbiopsie einfließen.</p>
S. 29/30: Befundschema der MRT-Bilder wird die vom Komitee der European Society of Urogenital Radiology, dem American College of Radiology und der AdMeTech Foundation 2015 erarbeitete PI-RADS-2.0-Klassifikation. Beispielsweise zitiert Stolzlechner [18] die Studie von Tewes et al. [23], die die Sensitivität für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms ab einem PI-RADS-Stadium 4 oder größer mit 85 % und die Spezifität von 82 % angeben.	<p><u>Anmerkung:</u> Die dargestellten Daten der mpMRT sollten auf die aktuelle Version PI-RADS v2.1 verweisen (Turkbey 2019 Eur Urol). Die Änderungen der aktuellen Version 2.1. zielen explizit auf die bessere Übereinstimmung. Ein weiterer Punkt ist der Einbezug des Cut-off (PI-RADS 3 oder 4) und der Expertise in der Befundung der mpMRT (Hansen 2017 Eur Radiol). Es konnte gezeigt werden, dass der Nutzen einer Biopsie bei PI-RADS 3 bei entsprechender Expertise sehr gering ist (Ullrich 2018 J Urol).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wir bitten um eine Aktualisierung der mpMRT-Darstellung und die Ergänzung bzw. Berücksichtigung der Vorteile der PI-RADS Version 2.1 (höhere Interreader-Übereinstimmung; genauere Detektion klinisch signifikanter Tumoren bzw. Vermeidung von Fehlklassifikationen in der Transitionszone).</p>
S. 32: In Tabelle 5 sind die vier in diesem HTA untersuchten Strategien	<p><u>Anmerkung:</u> Es wurde die Fusionsbiopsie auf letztendlich 4 Strategien reduziert. Vorteile einer gezielten Biopsie mit Vermeidung systematischer</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im vorläufigen HTA-Bericht	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
übersichtlich zusammengefasst	Ultraschallbiopsien liegen auch in der Verwendung von „neueren“ Risikokalkulatoren (Alberts et al. 2019 Eur Urol). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Vorteile der Anwendung von Risikokalkulatoren insbesondere für die Strategie 2 und 4 sollten ergänzt und diskutiert werden.
S. 34: Bei der <i>Active Surveillance</i> wird der Patient PSA und DRU gesteuert nachuntersucht, mit ggf. regelmäßigen Kontrollbiopsien, und erst wenn sich Zeichen des Fortschreitens der Erkrankung zeigen, wird mit einer Therapie begonnen	<u>Anmerkung:</u> Es wird in dem Bericht nicht auf den Stellenwert der Fusionsbiopsie bei Patienten vor Einschluss in eine aktive Überwachung (AS, Active Surveillance) eingegangen. Dies ist aber von wichtiger Bedeutung, da bei Patienten bei Nachweis eines niedriggradigen Prostatakarzinoms (meist in der Erstbiopsie) die Möglichkeit einer AS gegeben ist. Sowohl die deutsche S3-Leitlinie, als auch die internationalen Leitlinien schreiben klar eine erforderliche gezielte MRT-gestützte Biopsie vor, aufgrund der bekannten Insuffizienz und Ungenauigkeit der systematischen Ultraschallbiopsien. <ul style="list-style-type: none"> ○ Studienergebnisse zeigen, dass Patienten nach TRUS-PE in bis zu 53% höhergradigere Tumoren haben können (Cohen 2008 Eur Urol) ○ Hohe Non-Compliance der Patienten in AS gegenüber den Ultraschallbiopsien (ERSPC f/u 11y und 16y) ○ Über 35% erfolgt eine Übertherapie auf Grundlage der Ultraschallbiopsie (ERSPC f/u 11y und 16y) ○ Fusionsbiopsie senkt Einschlussfehler in bis zu 59% (Schoots 2015 Eur Urol) Bei der im Vorbericht getätigten Aussage entstünde eine zunehmende Unsicherheit für die aktive Überwachungstherapie. Zudem wird eine weitere Verunsicherung der Patienten, eine Zunahme der Biopsien mit folgenden Therapieverzögerungen und Fehlbehandlungen erzeugt. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine Diskussion des Nutzens der Fusionsbiopsie hinsichtlich der anschließenden sichereren Möglichkeit einer aktiven Überwachungstherapie im Falle eines niedriggradigen Prostatakarzinoms im Vergleich zur Ultraschallbiopsie ist essentiell (gerade im Erstbiopsie-Stetting) und sollte ergänzt und ausführlicher dargestellt werden.
S. 45: Ergebnisse zu Endpunkt Gesamt mortalität / Gesamtüberleben S. 89/S. 8: Um das Risiko, das von falsch negativen Befunden der multiparametrischen	<u>Anmerkung:</u> Die Studie von Tosoian aus dem Eur Urol 2020 zeigt das geringe Mortalitätsrisiko <1% von niedriggradigen Prostatakarzinomen (ISUP 1). Dies verdeutlicht die Übertherapie, die durch eine systematische Ultraschallbiopsie entsteht, da gerade diese Karzinome vermehrt detektiert werden.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im vorläufigen HTA-Bericht	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Magnetresonanztomographie in Bezug auf Mortalität und Morbidity ausgeht, abschließend beurteilen zu können, bedarf es weiterer Untersuchungen im Rahmen qualitativ hochwertiger Studien, die patientenrelevante Endpunkte berücksichtigen sowie eines längeren Nachbeobachtungszeitraums als in den für die Nutzenbewertung im Rahmen dieses HTAs berücksichtigten drei RCTs.	In den Auswertungen bzgl. der MRT werden teils auch niedriggradige Karzinome einbezogen, welche das vermeidliche Risiko von falsch negativen Befunden erhöhen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bessere Diskussion und Klarstellung der Folgen der Detektion von niedriggradigen Karzinomen. Gerade die Vorteile der MRT niedriggradige Karzinome weniger zu sehen und klinisch relevante Karzinome durch eine anschließende Fusionsbiopsie besser zu detektieren sind zu betonen. Die vermehrte Detektion niedriggradiger, nicht lebenslimitierender Prostatakarzinome (s. Tosoian 2020 Eur Urol) ist ein klarer Nachteil der Ultraschallbiopsie, was klarer dargestellt werden sollte.
S. 54ff	<u>Anmerkung:</u> Hinsichtlich der Kostenfrage der Fusionsbiopsie sollte bedacht werden, dass langfristig die Gesamtkosten gesenkt werden (höhere Kosten entstehen bei mehr Übertherapie, mehr Therapiekomplikationen, längeren Therapiezeiten...) U.a. Ergebnisse der PRECISION- und PROMIS-Studien zeigen, dass durch das Vorschalten einer MRT bei positiven PSA-Test Kosten durch ca. 30%-50% weniger durchgeführte Biopsien und einen geringen Anteil von Active-Surveillance-Patienten gespart werden, was die MRT kosteneffektiv macht, da sie Überdiagnostik und Übertherapie vermeidet (<i>de Rooij et al. 2014 Eur Urol; Faria et. al. 2018 Eur Urol</i>). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine positive Kosteneffizienz sollte in Bezug auf eine alleinige Fusionsbiopsie betont werden und als Ausblick genannt werden. Bei entsprechender Qualität der Diagnostikkette (MRT, Biopsie) ist eine deutlichere Kosteneffektivität zu erwarten.
S. 68: Fusionsbiopsie von der aktuell gültigen S3- Leitlinie zurzeit als primäre diagnostische Methode nicht empfohlen wird und die mpMRT Fusionsbiopsie nur als Maßnahme zur Rebiopsie Erwähnung findet [7]. Insofern ist bei biopsienativen Patienten eine Empfehlung zur TRUS-Biopsie als leitlinienkonform anzusehen.	<u>Anmerkung:</u> Für die MRT-gestützte Diagnostik liegt mittlerweile eine hohe Evidenz vor (<i>u.a. aktuelles Cochrane Review; PRECISION-, PROMIS-, FUTURE-, MRI-FIRST- und 4M-Studien</i>). Sie ist bereits internationaler Grundpfeiler der Prostatakarzinomdetektion bei Männern ab dem 55. Lebensjahr mit auffälligem PSA-Test. Bereits vor der ersten Biopsie, dem PSA-Test also direkt nachgeschaltet, ist die MRT mittlerweile fester Bestandteil der aktuellen internationalen Leitlinien (<i>EAU und NICE Guideline zum Prostatakarzinom</i>). In der Primärbioptie kann auch nach aktueller S3-Leitlinie bereits eine mpMRT und anschließende Fusionsbiopsie erfolgen, sofern ein auffälliger Befund vorliegt.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im vorläufigen HTA-Bericht	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Die europäische Leitlinie wurde in dem Bericht nicht wirklich mit einbezogen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bitte Einbezug der europäischen Leitlinie und Vertiefung der Diskussion bzgl. der Nachteile der Ultraschallbiopsie (TRUS-PE).</p>
<p>S. 77 zur mpMRT: Zuverlässigkeit des Klassifikationssystems (PI-RADS) keine klinisch signifikanten Tumore zu übersehen</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Die mpMRT der Prostata hat sich als exzellentes Diagnostiktool, insbesondere im Vergleich zu den herkömmlichen Verfahren herausgestellt. Bei einer PI-RADS-Klassifikation von 4 und 5 liegt mit bis zu über 60 bzw. 95% ein Prostatakarzinom vor und bis zu über 50% bzw. 80% ein klinisch relevantes Prostatakarzinom vor. Diese Detektionsraten finden Sie bei kaum einem anderen Tumor. Es ist bei einem Diagnostikverfahren nicht realistisches Ziel alle signifikanten Tumoren zu finden, jedoch ermöglicht die mpMRT zudem diese spätestens im Verlauf ohne relevanten Schaden zu detektieren.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Ein ergänzender Vergleich mit anderen Tumorentitäten (Brustkrebs, Lungenkrebs etc.) sollte erfolgen.</p>
<p>S. 77/88: moderate Übereinstimmung (78 %) der mpMRT-Bewertung mittels PI-RADS-Klassifikationssystem durch die Kliniker vor Ort und einer zentral durchgeführten Kontrolle</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Die Übereinstimmung ist dezidiert zu betrachten, da die größte Varianz nicht in den eindeutigen Befunden (PI-RADS 4 und 5 bzw. auch PI-RADS 1 und 2) liegt und somit der primäre Nutzen (klinisch relevante Karzinome zu selektieren) überwiegt. Zudem hängt die Übereinstimmung von der Erfahrung der Zentren ab.</p> <p>Es erfolgt bereits eine Verbesserung der sowohl der interdisziplinären Zusammenarbeit als auch der Qualitätssicherung, u.a. durch die Implementierung einer DRG-Spezialzertifizierung (Q1- und Q2-Zertifizierung) sowie Qualitätskontrolle durch den BDR (mpMRT-Testat).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Ausführlichere Diskussion und stärkere Kontrolle der Qualität als Voraussetzung benennen.</p>
<p>S. 79: Die Durchführung der Fusionsbiopsie ist zwar ebenfalls in einer urologischen Praxis durchführbar, allerdings müssen im Vorfeld mpMRT-Aufnahmen durchgeführt und übermittelt werden.</p>	<p><u>Anmerkung:</u> In Deutschland existiert eine flächendeckende Verfügbarkeit von MRT-Geräten und somit stellt die Durchführung und Übermittlung einer mpMRT der Prostata keine Limitation der Fusionsbiopsie dar.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Streichen des Punktes, eine mangelnde Verfügbarkeit der mpMRT ist keine Limitation der Fusionsbiopsie.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im vorläufigen HTA-Bericht	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
<p>S. 81: Insgesamt ist die höhere Sensitivität bzw. höhere Entdeckungsrate der Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie in Bezug auf klinisch signifikante Prostatakarzinome vielversprechend. Der vorliegende HTA zielt durch seine Fragestellung nicht darauf ab, die diagnostische Genauigkeit zu bewerten, sondern eine Nutzenbewertung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vorzunehmen.</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Es werden unterschiedliche Strategien der Fusionsbiopsie (1-4) beschrieben, jedoch wird nicht explizit nach Erfahrung der Biopseure, nach unterschiedlichen Biopsiesystemen (elastisch, rigide), vorheriger MRT-Qualität und Erfahrung der Pathologie differenziert. Die diagnostische Genauigkeit hängt mit dem patientenrelevanten Nutzen jedoch eng zusammen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Relevanz der diagnostischen Genauigkeit für den Patienten sollte stärker herausgearbeitet werden.</p>
<p>S. 83: Dem vorliegenden HTA-Bericht liegt die Anfrage eines Bürgers zugrunde, ob die Fusionsbiopsie die TRUS-Biopsie als Erstbiopsie ersetzen kann.</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Der Bezug auf den Nutzen der Fusionsbiopsie nur in der Erstbiopsie geht nicht eindeutig aus dem Titel des Berichtes hervor.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der Nutzen hinsichtlich einer Sekundärbiopsie oder auch im Rahmen einer aktiven Überwachung im Vergleich zur Erstbiopsie sollte differenzierter berichtet und in den Titel des Berichtes mit aufgenommen werden.</p>
<p>S. 89/S. 8: Dabei bleibt auch die Publikation der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der in diesem HTA einbezogenen italienischen Studie sowie die Publikation weiterer Ergebnisse aus der für diesen HTA einbezogenen internationalen multizentrischen Studie abzuwarten.</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Weitere Ergebnisse sind aus dem Follow-up von bereits durchgeführten RCTs und auch aktuell laufenden RCTs zukünftig abzuleiten, so dass eine Stellungnahme zum jetzigen Zeitpunkt insbesondere bzgl. des fragwürdigen Endpunktes Mortalität sehr ungünstig ist.</p> <p>Eine weitere Studie (aktuell in bewilligter Konzeptphase) ist die PRIMA-Studie (Primary diagnosis of clinically significant PRostate cancer by combination of PSA and multiparametric magnetic resonance IMaging; Förderung der Realisierungsphase durch das BMBF geplant). Als randomisierte, prospektive, multizentrische vergleichende Genauigkeitsstudie zur Bestätigung MRT-basierter Verfahren in der Primärdiagnostik von klinisch signifikantem Prostatakrebs wird sie patientenrelevante Vorteile der Fusionsbiopsie mit entsprechender Evidenz belegen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Limitationen durch eine frühe Auswertung eines neuen Diagnostiktools und einen ungünstig gewählten Endpunkt sollten klarer adressiert werden. Zukünftige Studien, die Daten liefern werden, sollten genannt werden.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Ahmed HU. et al. PROMIS study group. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017; 25:389(10071):815-822.
2. Alberts et al. Prediction of High-grade Prostate Cancer Following Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculators. *Eur Urol* 2019 (75): 3010-318.
3. Arsov C, Rabenalt R, Blondin D, et al. Prospective randomized trial comparing Magnetic Resonance Imaging (MRI)-guided in-bore biopsy to MRI-ultrasound fusion and transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with prior negative biopsies. *Eur Urol* 2015; 68(4):713-20.
4. Barzell WE, Melamed MR, Cathcart P et al. Identifying Candidates for Active Surveillance: An Evaluation of the Repeat Biopsy Strategy for Men with Favorable Risk Prostate Cancer. *J Urol* 2012; 762-768
5. de Rooij M et al. Cost-effectiveness of magnetic resonance (MR) imaging and MR-guided targeted biopsy versus systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in diagnosing prostate cancer: a modelling study from a health care perspective. *European Urology* 2014;66(3):430-436.
6. Epstein J, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and Downgrading of Prostate Cancer from Biopsy to Radical Prostatectomy: Incidence and Predictive Factors Using the Modified Gleason Grading System and Factoring in Tertiary Grades. *Eur Urol* 2012; 1019-1024
7. Heijmink SW, van Moerkerk H, Kiemeny LA, Witjes JA, Frauscher F, Barentsz JO. A comparison of the diagnostic performance of systematic versus ultrasound-guided biopsies of prostate cancer. *Eur Radiol*. 2006;16:927-38
8. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019 Jul;76(1):43-51
9. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Van den Poel H, Van den Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T; members of the EAU – ESTRO – ESUR–SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. EAU– ESTRO–ESUR–SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Edn. Presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. 978-94-92671-02-8. Publisher: EAU Guidelines Office. Place published: Arnhem, The Netherlands.
10. Rouvière et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 2019; 20: 100–09.
11. Tosoian JJ, Mamwala M, Epstein JI et al. Active Surveillance of Grade Group 1 Prostate Cancer: Long-term Outcomes from a Large Prospective Cohort. *Eur Urol* 2020; 77:675-682.
12. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, Tempany CM, Choyke PL, Cornud F, Margolis DJ, Thoeny HC, Verma S, Barentsz J, Weinreb JC. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*. 2019. pii: S0302-2838(19)30180-0
13. van der Leest, M. et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic

- Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated PSA: A Large Prospective Multicenter Clinical Study (4M). *European Urology* 2018; 75 (4): 570 – 578.
14. Wegelin, O. et al. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *European Urology* 2018; 75 (4): 582 – 590.

A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)

Autorinnen und Autoren

- Rassweiler, Jens
- Grimm, Marc-Oliver
- Schostak, Martin

Stellungnahme zum vorläufigen HTA-Bericht

Berichtnr: H18-03

Titel: Prostatakrebs: Führt die Anwendung der Fusionsbiopsie im Vergleich zur Anwendung üblicher diagnostischer Verfahren zu besseren Behandlungsergebnissen?

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht“ auf der Internetseite des ThemenCheck Medizin veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Michel, Maurice Stephan, Prof. Dr. med. (Generalsekretär der DGU, federführender Stellungnehmender)
Rassweiler, Jens, Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. (Präsident DGU)
Grimm, Marc-Oliver, Prof. Dr. med. (Vorstand DGU, Koordinator S3-Leitlinie Prostatakarzinom)
Schostak, Martin, Prof. Dr. med. (Vorsitzender DGU Arbeitskreis Fokale und Mikrotherapie)
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) <input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU) <input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional) Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum vorläufigen HTA-Bericht haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Windeler,

sehr geehrte wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG,

sehr geehrte Damen und Herren,

im veröffentlichten vorläufigen HTA-Bericht (H18-03, Version 1.0) zur Nutzenbewertung der Fusionsbiopsie im Vergleich zur Anwendung üblicher diagnostischer Verfahren beim Prostatakarzinom, herausgegeben durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), schlussfolgern die Autoren des Berichts, dass hinsichtlich der definierten patientenrelevanten Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden der MRT-Fusionsbiopsie im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie besteht.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet: Gesamtmortalität, Morbidität (wie körperlicher Funktionsstatus), gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau, Krankheitsbewältigung, Anzahl der Biopsien, Anzahl der Rebiopsien, Anzahl der Behandlungen, schwerwiegende und nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Uns ist bewusst, dass die Themenanfrage von einem Bürger gestellt worden ist. Der größte Kritikpunkt an dieser Arbeit liegt jedoch in dem Sachverhalt, dass die nach Bürgerfrage von den Autoren definierten Endpunkte und die später eingeschlossenen Studien sich nicht hinreichend für eine sinnvolle Evaluation dieser Fragestellung eignen. Die Daten aus den drei eingeschlossenen randomisierten klinischen Studien (RCTs) liefern kaum Informationen zu den hier definierten Endpunkten (da der Schwerpunkt der Studien die Evaluation der diagnostischen Genauigkeit hinsichtlich der Tumordetektion darstellt). Andere, unsererseits als relevant erachtete Endpunkte zur Evaluation der diagnostischen Maßnahmen, wie insbesondere die Detektion signifikanter als auch insignifikanter Tumore, wurden hingegen nicht berücksichtigt.

Bei besserer Unterscheidung dieser beiden Tumortypen kann im Fall der Identifikation eines signifikanten Tumors eine kurative Therapie eingeleitet werden. Wird hingegen ein insignifikanter Tumor identifiziert, so besteht die Möglichkeit mit einer besseren Datenbasis als bisher mit dem Patienten die Möglichkeit das Konzept der *Active Surveillance* zu besprechen und ggf. auch zu verfolgen. Somit würden resultierend aus einer neuen diagnostischen Maßnahme erhebliche Konsequenzen auf therapeutischer Seite resultieren. Dieses wäre unseres Erachtens auf jeden Fall patientenrelevant.

Insgesamt bleibt es unklar, wie auf der Basis der von den Autoren erhobenen Daten die Schlussfolgerung des vorliegenden HTA-Vorberichts erfolgen konnte.

Es wäre u. E. insgesamt wünschenswert gewesen, wenn die Fragestellung und das Design des HTA Berichts, selbstverständlich nach Rücksprache mit dem fragenden Bürger, so modifiziert worden wäre, dass eine sinnvolle Evaluierung der Methodik hätte erfolgen können. Es erscheint nicht adäquat, eine diagnostische Methode wie eine therapeutische Maßnahme mit den von den Autoren gewählten Endpunkten zu evaluieren. Grundsätzlich hätten wir es begrüßt, wenn eine Evaluation der diagnostischen Maßnahme MRT-Fusionsbiopsie im Vergleich zur Standardmethode (TRUS-Biopsie) erfolgt wäre.

In der Konsequenz wird insgesamt eine noch relativ neue und sehr vielversprechende diagnostische Maßnahme im vorliegenden Bericht ohne rationale Gründe auf eine Weise diskreditiert, die mit großer Wahrscheinlichkeit zu Verwirrungen auch bei den anfragenden Bürgern führt. Die aktuelle Datenlage

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional) Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum vorläufigen HTA-Bericht haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

kann aufgrund dessen, dass die Fusionsbiopsie als Diagnostikum recht neu ist, für den primären Endpunkt Gesamtmortalität erst nach einer adäquat langen Nachbeobachtungszeit herangezogen werden. Trotz der Notwendigkeit der HTA-Stellungnahme als Reaktion auf die Anfrage eines Bürgers wäre es somit angemessen, in der Synopsis des HTA-Berichtes auf den o.g. Sachverhalt hinzuweisen, anstatt die Nicht-Überlegenheit in den Vordergrund zu stellen.

Oberstes Ziel aller Beteiligten muss ein adäquater, klinisch relevanter Umgang mit dem gewählten Thema im Rahmen der Detektion des häufigsten Tumors des Mannes sein, damit sich dadurch eine Verbesserung der Patientenversorgung, gestützt auf bestmögliche Evidenz, ergeben kann.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im vorläufigen HTA- Bericht	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt A.2.2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte:	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die hier eingeschlossenen Studien sind für die Auswahl der hier untersuchten Endpunkte nicht geeignet und vice versa. Die eingeschlossenen RCTs haben primär das Ziel, die diagnostische Genauigkeit zu evaluieren. Sie können damit ad initio aufgrund ihrer inhärenten Endpunkte die gestellten Fragen nicht beantworten.</p> <p>Im Umkehrschluss wäre es sinnvoll, die Nutzenbewertung der MRT-Fusionsbiopsie um folgende Endpunkte zu ergänzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weniger verpasste klinisch relevante Prostatakarzinome und damit deren frühere Detektion (und Therapie in kurativer Absicht) • Genauere Histologie (mit Reduktion eines Upgrades des Gleason Score im Prostatektomiepräparat) und damit präzisere Diagnostik (und adäquatere Therapie) • Reduktion der Diagnose insignifikanter Prostatakarzinome durch alleinige MRT-Fusionsbiopsie (und damit weniger Übertherapie) • Reduktion der Anzahl von Biopsien bei alleiniger MRT-Fusionsbiopsie und damit höhere Patientenakzeptanz der Methode bei reduzierter Morbidität <p>Die im vorläufigen HTA-Bericht definierten Endpunkte bleiben weiterhin im Methodenteil zum Teil schlecht definiert und eine Mindestlänge der</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im vorläufigen HTA- Bericht	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Nachbeobachtung ist ebenfalls nicht definiert. Beides wäre jedoch für die Interpretierbarkeit der präsentierten Ergebnisse als auch für die klinische Aussagekraft von Relevanz.</p> <p>Beispiel: Der Endpunkt „Mortalität“ ist in der aktuellen Darstellung irrelevant: Ist hier wirklich die Gesamtmortalität oder die Gesamtmortalität nach Intervention gemeint? Nur dieses wäre nach 30 Tagen denkbar? Die eingeschlossenen Studien hatten aber gar nicht zum Ziel die Gesamtmortalität oder die krankheitsspezifische Mortalität zu evaluieren, die Studien waren dafür nicht ausreichend gepowert.</p> <p>Vermeidung von Biopsien ist laut Bericht kein relevanter Endpunkt (S. 7). „Dieser Endpunkt ist jedoch nur dann patientenrelevant, wenn sich in Bezug auf Mortalität und Morbidität kein Nachteil für den Betroffenen ergeben.“ Eine Reduktion der Biopsien um 28% wird sehr wohl als patientenrelevant erachtet. Es sei erwähnt, dass eine methodisch hochwertige Cochrane Arbeit (Drost et al. 2019) einen diesbezüglichen Vorteil erkennt. In diese Cochrane Arbeit wurden auch nicht-randomisierte prospektive Studien eingeschlossen. Im Ergebnis konnte gezeigt werden, dass mittels MRT-unterstützter Biopsie im Vergleich zur konventionellen systematischen Biopsie weniger Niedrigrisiko-Prostatakarzinome entdeckt und die Anzahl der notwendigen Biopsien um 1/3 reduziert, dafür aber mehr signifikante Prostatakarzinome entdeckt werden. Diese Ergebnisse sind für Patienten relevant, da dies die Überdiagnose und den Schaden durch eine folgende Übertherapie reduziert.</p> <p>Zudem konnte mittels MRT-Fusionsbiopsie die Anzahl der Biopsien deutlich reduziert werden, da nur eine Intervention erfolgte, wenn in der MR-Bildgebung ein suspektes Areal identifiziert wurde, während alle Patienten in der Kontrollgruppe eine konventionelle, systematische Biopsie erhalten haben. Diese patientenrelevanten Ergebnisse wurden von dem vorliegenden HTA-Bericht wegen der ausschließlichen Aufnahme randomisierter Studien als auch des Datums der letztmaligen Suche nach Literatur Anfang 2019 nicht bewertet und finden somit in der Schlussfolgerung auch keinerlei Beachtung. Es wäre allerdings wünschenswert, wenn die letztmalige Abfrage der Literatur bei einem sich schnell entwickelnden Thema zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des Vorberichts nicht schon länger als ein Jahr zurückliegen würde und somit auch die aktuellste Literatur Berücksichtigung finden würde (wenngleich wir wissen, dass prinzipiell ein Recherche Cut-Off gesetzt werden muss).</p> <p>Die Anzahl vermiedener Biopsien kann durch Daten von zwei prospektiven Studien, der 4M-Studie (49% vermiedene Biopsien, 3-4% übersehene klinisch signifikante Prostatakarzinome) und der MRI-First-Studie (18-21% vermiedene Biopsien, 11% übersehene klinisch signifikante</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im vorläufigen HTA- Bericht	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Prostatakarzinome) untermauert werden (van der Leest et al. 2018 und Rouviere et al. 2019). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aufgrund der eingeschlossenen Studien und der Gesamtdatenlage kann die Fragestellung (s. Titel des Berichts) nicht aussagekräftig beantwortet werden. Falls eine aussagekräftige Antwort zur Studienfrage angestrebt wird, müssten methodisch zusätzliche hochwertige prospektive vergleichende Studien herangezogen werden (unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur). Das würde insbesondere Sinn machen, wenn es Arbeiten gäbe, die aussagekräftige Daten zu den gewählten Endpunkten enthalten. Dieses wäre zu überprüfen gewesen.
Abschnitt A2.2.1.4 Studientypen und Zusammenführung der Ergebnisse	<u>Anmerkung:</u> „In dem Fall, dass die auf RCTs basierende Datenlage nicht ausreichend ist, werden auch nicht randomisierte prospektiv angelegte vergleichende Interventionsstudien mit adäquater Nachbeobachtungszeit und der Berücksichtigung der gesamten diagnostisch-therapeutischen Kette mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle zur Nutzenbewertung herangezogen“ (S. 96). „Anzumerken ist, dass alle drei Studien die Detektionsraten als primären Endpunkt verwenden. Dabei weisen alle drei Studien auf eine höhere Detektionsrate von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen der Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie hin, die in zwei Studien auch statistisch signifikant ist [44,45]. Bisher ist die Aussagekraft der Evidenz in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte aufgrund geringer Stichprobengrößen, kurzen Nachbeobachtungszeiten und der Heterogenität in Bezug auf die Durchführung der Technologie eingeschränkt“ (S. 73). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Befolgung des eigenen Arbeitsprotokolls, da die identifizierten RCTs nach offensichtlicher als auch nach eigener Aussage nicht ausreichend zur Beantwortung der Forschungsfrage und der hier definierten Endpunkte sind. Daher Ergänzung von Endpunkten der diagnostischen Genauigkeit (wie oben beschrieben), welche Patienten-relevant sind; sowie der Einschluss von vorhandenen, qualitativ hochwertigen prospektiven, nicht- randomisierten Studien.
Abschnitt Ergebnisse des HTA Berichts:	<u>Anmerkung:</u> Als wesentlich Patienten-relevant wird die Frage empfunden, wie viele Biopsien durch die MR-Bildgebung den subjektiv gesunden Männern erspart werden können. Dieser Vorteil wird im vorliegenden Bericht zwar

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im vorläufigen HTA- Bericht	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>aufgezeigt und diskutiert (Diskussion: „Darunter zeigen zwei RCT für die Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie eine statistisch signifikant höhere Entdeckungsrate klinisch signifikanter Tumore.“, S. 76), in der finalen Zusammenfassung findet dieser Aspekt allerdings keine ausreichende Berücksichtigung und Gewichtung. Dieser Vorteil der MRT-Fusionsbiopsie wird zwar auch im Teilbericht zur Kosteneffektivität aufgeführt, jedoch ist nicht verständlich und transparent dargestellt, warum dies nicht in den HTA-Kernaussagen ausreichend berücksichtigt wird.</p> <p>Diese Angaben hätte den selektierten RCTs entnommen werden können. Denn den Männern ohne Diagnose eines insignifikanten Tumors bliebe neben begleitenden günstigen psychologischen Aspekten die sich häufig anschließende invasive Therapie dieser Karzinome, mit allen potentiellen Kurzzeit- als auch Langzeitfolgen, wie z.B. Inkontinenz und Impotenz, erspart.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderungen:</u> Ergänzung und ausreichende Betrachtung und Diskussion dieser Punkte.</p>
Abschnitt Schlussfolgerungen:	<p><u>Anmerkung:</u> „Allerdings muss in diese Abwägung auch die klinische Effektivität in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (etwa Mortalität, Komplikationsraten und Lebensqualität) einbezogen werden. Hierzu kann allerdings auf Basis der bislang vorliegenden RCTs keine Aussage getroffen werden.“ (S. 90).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Schlussfolgerung müsste sein, dass die hier berücksichtigte Studienlage keine Antwort auf die Forschungsfrage unter den oben genannten Gründen liefern kann.</p>
Allgemeine Anmerkung:	<p><u>Anmerkung:</u> Der Bereich ethische Aspekte ist nur oberflächlich ausgearbeitet; die Begutachtung durch einen Ethiker wird nicht deutlich, da hier vor allem einseitig auf die negativen Aspekte eingegangen wird.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Vertiefung der Diskussion zu ethischen Aspekten mit Darstellung des gesamten Spektrums.</p>
S. 69	<p><u>Anmerkung:</u></p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im vorläufigen HTA- Bericht	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>„Die Fusionsbiopsie wird von Radiologinnen oder Radiologen (MRT – Befund) in Zusammenarbeit mit Urologinnen oder Urologen (Biopsie) durchgeführt.“</p> <p>Es entspricht in Deutschland gängiger Praxis, dass auf Anforderung des Urologen das multiparametrische MRT erfolgt und nach dessen Befundung durch den Radiologen das weitere diagnostische Vorgehen durch den Urologen erfolgt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Korrekte Benennung der Funktionsabläufe.Mögliche Formulierung: „Es entspricht in Deutschland gängiger Praxis, dass auf Anforderung des Urologen das multiparametrische MRT erfolgt und nach dessen Befundung durch den Radiologen das weitere diagnostische Vorgehen durch den Urologen erfolgt.“</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis:

Drost FH, Osses DF, Nieboer D, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2019;4(4):CD012663.

Rouviere O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mege-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. Lancet Oncol. 2019;20(1):100-9.

van der Leest M, Cornel E, Israel B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naive Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. Eur Urol. 2019;75(4):570-8.

A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen

A.2.1 – Harzmann, Rolf

Von: Prof. Dr. Rolf Harzmann
Gesendet: Montag, 6. Juli 2020 15:21
An: Stellungnahmen
Betreff: Fusions-Biopsie der Prostata

Sehr geehrte Damen und Herren !

Der IQWiG-Mitteilung, dass keine Anhaltspunkte für einen durch die Fusions-Biopsie induzierten höheren Nutzen oder Schaden vorliegen, fehlt aus meiner Sicht der Hinweis auf das Infektions- und Sepsis-Risiko der transrektalen Gewebeentnahme. Da sie -logischerweise- ausnahmslos unter AB-Prophylaxe vorgenommen wird, war und ist sie einer der Wegbereiter für die aktuell höchst unerfreuliche bakterielle Resistenzlage.

Einige der neuen Fusions-Biopsie-„Gerätschaften“ ermöglichen die altbekannte, leider aber kaum je angewandte perineale (sterile) Prostata-Biopsie. Das wäre dann als FB-Nutzen zu bewerten, falls sich die Urologie „pandemisch“ dazu entschließen könnte, den jahrzehntelang vertrauten -septischen- Pfad zu verlassen und endlich umzusatteln.

Mit freundlichen Grüßen

R. Harzmann