

Zusammenfassende Dokumentation



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**Über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-
Richtlinie (KFE-RL):**

**Bewertung des Prostatakrebs-Screenings
mittels Bestimmung des PSA**

Stand: 17. Dezember 2020

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe und Beschluss	1
A-1	Rechtsgrundlage	1
A-2	Eckpunkte der Entscheidung	1
	A-2.1 Hintergrund	1
	A-2.2 Nutzenbewertung der Bestimmung des PSA-Wertes.....	2
	A-2.2.1 Darstellung der IQWiG-Ergebnisse	2
	A-2.2.2 Fazit der IQWiG-Bewertung	4
	A-2.3 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit	5
	A-2.3.1 Bewertung des Nutzens durch den G-BA.....	5
	A-2.4 Wirtschaftlichkeit	7
	A-2.5 Gesamtbewertung	7
A-3	Würdigung der Stellungnahmen	7
A-4	Bürokratiekostenermittlung	7
A-5	Verfahrensablauf	8
A-6	Fazit	9
A-7	Beschluss	10
B	Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit	11
B-1	Einleitung und Aufgabenstellung	11
B-2	Medizinische Grundlagen	11
B-3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens	11
	B-3.1 Studienpool	12
	B-3.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	12
	B-3.2.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität	12
	B-3.2.2 Ergebnisse zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität	12
	B-3.2.3 Ergebnisse zum Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome	13
	B-3.2.4 Ergebnisse zu Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen von falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen (zum Beispiel Folgen von Operationen und anderen Therapien)	13
	B-3.2.4.1 Ergebnisse zu den Konsequenzen von Überdiagnosen.....	13
	B-3.2.4.2 Ergebnisse zu den Konsequenzen von falsch-positiven Screeningbefunden	13
	B-3.2.5 Nutzen-Schaden-Abwägung	15
	B-3.2.6 Landkarte der Beleglage	16
	B-3.2.7 Fazit der IQWiG Bewertung	16
B-3.3	Bewertung des gegenwärtigen Erkenntnisstandes zum Nutzen	17

B-4	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	17
C	Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	19
D	Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA	20
D-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen.....	20
D-2	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen.....	21
	D-2.1 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen, der stellungnahmeberechtigten Organisationen.....	21
D-3	Mündliche Stellungnahmen	41
	D-3.1 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikte	41
	D-3.2 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen.....	44
D-4	Würdigung der Stellungnahmen	47
	D-4.1 Position A (PatV, KBV)	47
	D-4.2 Position B (GKV-SV)	47
E	Anlagenverzeichnis	48

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IGeL	individuelle Gesundheitsleistung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KFE-RL	Krebsfrüherkennungs-Richtlinie
PSA	prostataspezifisches Antigen
RCTs	randomized controlled trials (randomisierte kontrollierte Studien)
RL	Richtlinie
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Personen neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische oder diagnostische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Der G-BA ist gemäß § 25 Absatz 4 Satz 2 und 3 SGB V ermächtigt, in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 3, Absatz 4 SGB V das Nähere über Inhalt, Art und Umfang der Maßnahmen zur Früherkennung von Krankheiten und zur Qualitätssicherung der Früherkennungsuntersuchungen zu bestimmen. Hierzu gehört explizit gemäß § 25 Absatz 4 Satz 3 SGB V die Bestimmung der Zielgruppen, Altersgrenzen und Häufigkeit der Untersuchungen sowie gem. § 92 Absatz 4 SGB V die Anwendung wirtschaftlicher Verfahren und die Voraussetzungen, unter denen mehrere Maßnahmen zur Früherkennung zusammenzufassen sind, das Nähere über die Bescheinigungen und Aufzeichnungen bei Durchführung dieser Maßnahmen und schließlich Einzelheiten zum Verfahren und zur Durchführung von Auswertungen der Aufzeichnungen sowie der Evaluation derselben.

Der Antrag zur Bewertung des Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des Prostata-spezifischen-Antigens (PSA) gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V i. V. m. § 25 SGB V wurde gemäß 2. Kapitel § 4 Absatz 2 Buchstabe d) und a) VerfO von der Patientenvertretung nach § 140f SGB V am 7. Dezember 2018 gestellt.

A-2 Eckpunkte der Entscheidung

Mit der vorliegenden Beschlussvorlage wird das Ergebnis der Nutzenbewertung des Prostatakrebscreenings mittels Bestimmung des PSA bei Teilnehmern ohne Verdacht auf ein Prostatakarzinom umgesetzt. Ein Prostatakrebscreening mittels Bestimmung des PSA wird nicht empfohlen, da der Hinweis auf einen Nutzen durch eine Verringerung der prostatakarzinomspezifischen Mortalität und der Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome den Beleg für einen Schaden durch Überdiagnosen sowie falsch-positive Screeningbefunde nicht aufwiegt.

A-2.1 Hintergrund

Das Prostatakarzinom ist eine bösartige Veränderung der Prostata (Vorsteherdrüse), die mit Fortschreiten der Erkrankung das unmittelbar benachbarte Gewebe (Samenblasen, Harnblase, Dickdarm) infiltrieren und Fernmetastasen bilden kann. Gemessen an der Neuerkrankungsrate stellt das Prostatakarzinom in Deutschland mit 23,0 % aller Krebserkrankungen die häufigste Tumorerkrankung des Mannes dar. Nach einer Schätzung des Robert Koch-Instituts wurde im Jahr 2016 in Deutschland bei ca. 58 780 Männern die Diagnose erstmals gestellt. Als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms wird das Alter angesehen. So tritt das Prostatakarzinom mit einem medianen Erkrankungsalter von 72 Jahren überwiegend im fortgeschrittenen Lebensalter in Erscheinung, wohingegen es vor dem 45. bis 50. Lebensjahr kaum auftritt.

Pro Jahr sterben in Deutschland etwa 14 000 Männer an den Folgen eines Prostatakarzinoms. Die Prognose der Erkrankung hängt entscheidend vom Stadium seiner Ausbreitung sowie von der feingeweblichen Typisierung des Tumors hinsichtlich des Zelltyps, Entartungsgrads der

Tumorzellen und der Veränderungen der Zellstruktur (bewertet anhand des Gleason-Scores) ab. Während Männer mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und einem niedrigen Gleason-Score auch ohne sofortige invasive Behandlung eine günstige Prognose aufweisen, wird davon ausgegangen, dass Männer mit einem metastasierten Prostatakarzinom nicht kurativ behandelt werden können. Vom Prostatakrebs-Screening mittels Bestimmung des PSA verspricht man sich die Entdeckung von Prostatakarzinomen mit einem hohen Progressionsrisiko in einem heilbaren Stadium, um die Morbidität (zum Beispiel Schmerzen aufgrund von Knochenmetastasen) und Mortalität zu reduzieren, die mit metastasierten Prostatakarzinomen verbunden sind.¹

Gemäß der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des G-BA haben Männer ab dem Alter von 45 Jahren einmal jährlich Anspruch auf ärztliche Maßnahmen zur Früherkennung von Krebserkrankungen der Prostata und des äußeren Genitals. Diese umfasst eine gezielte Anamnese, die Inspektion und Palpation des äußeren Genitals einschließlich der entsprechenden Hautareale, das Abtasten der Prostata vom After aus, die Palpation regionärer Lymphknoten und die Befundmitteilung mit anschließender diesbezüglicher Beratung.

Diese Untersuchungen sind grundsätzlich Bestandteil der ärztlichen körperlichen Untersuchung und können nur bereits manifeste Erkrankungssymptome und Organveränderungen feststellen. Ob insbesondere durch das Abtasten der Prostata vom After aus als ansonsten anlasslose Untersuchung die Entdeckung von Prostatakarzinomen mit einem hohen Progressionsrisiko in einem noch heilbaren Stadium möglich ist, wurde bei Einführung der Untersuchung in den 70er Jahren als Früherkennung nicht geprüft.

Die Bestimmung des PSA im Blut ist nicht Bestandteil der gesetzlichen Früherkennung. Das PSA ist ein Eiweiß, das in der Prostata gebildet und in die Samenflüssigkeit abgegeben wird. Es dient dazu, die Samenflüssigkeit zu verdünnen, damit sich die Spermien besser bewegen können. Ein erhöhter PSA-Wert kann auf Prostatakrebs hindeuten, er kann aber auch viele andere Ursachen haben. Der PSA-Wert kann zum Beispiel bei einer Entzündung der Prostata (Prostatitis), einer gutartigen Vergrößerung der Prostata (Benigne Prostatiahyperplasie), einer Harnwegsentzündung oder nach einem Samenerguss erhöht sein. Ein weiterer Grund kann vorangegangener Druck auf die Prostata sein, zum Beispiel beim Fahrradfahren oder bei einer Tast- oder Ultraschalluntersuchung. Daher soll der PSA-Test vor der und in größerem Abstand zur Tastuntersuchung erfolgen. Jedoch schließt auch ein normaler PSA-Wert keinen Prostatakrebs aus, in seltenen Fällen kann der PSA-Wert trotz Prostatakrebs im normalen Bereich liegen.²

Die Bestimmung des PSA-Wertes ist Bestandteil der Krankenbehandlung nach § 27 Absatz 1 SGB V. Sie kann eingesetzt werden, wenn sie notwendig ist, um eine Krankheit zu erkennen, also beispielsweise zur Abklärung eines auffälligen Befundes in der Tastuntersuchung. Darüber hinaus dient die PSA-Bestimmung der Verlaufskontrolle bei bzw. nach der Behandlung eines Prostatakarzinoms.

A-2.2 Nutzenbewertung der Bestimmung des PSA-Wertes

A-2.2.1 Darstellung der IQWiG-Ergebnisse³

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung des Prostatakarzinom-screenings mittels PSA-Test. Es wurden ausschließlich Screeningstudien zum Vergleich Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test versus kein Prostatakarzinomscreening eingeschlossen, jedoch wurde keine Studie zum Vergleich des Prostatakarzinomscreenings

1 Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland für 2016/2017

2 Absatz nach: Gesundheitsinformation des IQWiG: Der PSA-Test zur Früherkennung von Prostatakrebs, aktualisiert Januar 2020

3 IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Prostatakrebscreening mittels PSA-Test, Abschlussbericht S19-01, Version 1.1 vom 02.06.2020

mittels PSA-Test mit dem derzeit in Deutschland üblichen Standardvorgehen, der Prostatauntersuchung mittels digitaler rektaler Untersuchung (DRU), identifiziert. Das IQWiG hat die Ergebnisse von 9 randomisierten kontrollierten Studien für die Nutzenbewertung verwendet. Der Studienpool umfasst die multizentrische Studie ERSPC mit insgesamt rund 266 000 Teilnehmern aus 8 europäischen Ländern. Die Studien der 8 verschiedenen Länder wurden in dieser Bewertung aufgrund der unterschiedlichen Screeningstrategien als Einzelstudien betrachtet. Außerdem wurden 3 weitere RCTs aus Kanada (Quebec), Schweden (Stockholm) und den USA (PLCO) eingeschlossen mit rund 46 000, 27 000 und 77 000 Teilnehmern. Die Ergebnisse der ERSPC Frankreich (rund 85 000 Teilnehmer) und der Quebec Studie wurden nicht berücksichtigt, da die Testrate sehr niedrig war und damit die Adhärenz als zu gering eingeschätzt wurde, um den Vergleich adäquat beurteilen zu können.

Die Beobachtungszeit lag zwischen 13 und 20 Jahren. In fast allen Studien wurden Männer zwischen 55 und 70 Jahren eingeschlossen.

In allen Studien wurde ein Screening auf Prostatakarzinom mittels PSA-Test mit keinem Screening verglichen. Allerdings unterschieden sich die Studien hinsichtlich der Reihenfolge der Randomisierung und Einverständniserklärung sowie der Screeningstrategien, insbesondere bezüglich des PSA-Cut-off-Werts, der Verwendung weiterer Screeningtests (zusätzlich zum PSA-Test), der Anzahl der Screeningrunden sowie des Abstands zwischen den Screeningrunden.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und Screeningschäden:

Für den **Endpunkt Gesamtmortalität** ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des PSA-basierten Prostatakarzinomscreenings.

Für den **Endpunkt prostatakarzinomspezifische Mortalität** zeigt sich ein Hinweis auf Nutzen für die Subgruppe der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml. Bei der Subgruppe der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml und höher zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Da aber die Kontamination (PSA-Testrate in der Kontrollgruppe) der beiden größten Studien dieser Subgruppe hoch war, bleibt unklar, ob dies einen möglichen Effekt des Screenings verschleiert.

Für den **Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome** zeigt sich ein Hinweis auf einen Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test.

Für den **Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität** lagen in keiner der eingeschlossenen Studien verwertbare Ergebnisse vor.

Zu dem **Endpunkt unerwünschte Ereignisse** wurde in keiner der eingeschlossenen Studien berichtet.

Eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit Screening-Untersuchungen spielen **Überdiagnosen**. Von einer Überdiagnose spricht man dann, wenn eine Erkrankung aufgrund einer gezielten Untersuchung gefunden und behandelt wird, die ansonsten möglicherweise niemals zu Symptomen geführt hätte. Ein (richtig-)positiver PSA-Test löst in aller Regel invasive Untersuchungen (Stanzbiopsie) oder Behandlungen bis hin zur radikalen Prostatektomie mit allen unerwünschten Wirkungen wie Inkontinenz und Impotenz aus. Die Ergebnisse zu den Konsequenzen von Überdiagnosen zeigten in den Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml ein Überdiagnoserisiko je nach Studiensetting von 35 bis 60 pro 1000 eingeladene Männer, mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml und höher je nach Studiensetting von 7 bis 16 pro 1000 eingeladene Männer. Es ergab sich ein Beleg für einen Schaden bezüglich der Konsequenzen von Überdiagnosen.

Von falsch-positiven Screeningbefunden spricht man, wenn ein erhöhter PSA-Wert zu einer Biopsie führt, die nicht die Diagnose eines Prostatakarzinoms aufzeigt. Die Ergebnisse der Nutzenbewertung zu den **falsch-positiven Screeningbefunden** zeigten in den Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml, dass bei etwa 76 % bis 82 % der Männer mit erhöhtem PSA-Wert in der nachfolgenden Biopsie kein Prostatakarzinom gefunden wurde. Bezieht man die falsch-positiven Screeningbefunde auf alle Männer, die am Screening

teilnehmen, haben etwa 8 % bis 19 % aller Screeningteilnehmer einen falsch-positiven Screeningbefund. In den Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml und höher erwiesen sich pro Screeningrunde etwa 68 % bis 81 % der positiven Screeningbefunde als falsch und hatten somit etwa 4 % bis 9 % aller Screeningteilnehmer einen falsch-positiven Screeningbefund. Insgesamt ergab sich ein Beleg für einen Schaden des Screenings mittels PSA-Test bezüglich der Konsequenzen von falsch-positiven Screeningbefunden.

In keiner der eingeschlossenen Studien wurden Ergebnisse zu **falsch-negativen Screeningbefunden** berichtet. Bei falsch-negativen Befunden ist das Screening unauffällig, obwohl ein Prostatakarzinom vorliegt.

Zusammenfassend steht der Hinweis auf einen Nutzen für den Endpunkt prostataspezifische Mortalität für die Subgruppe der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml und der Hinweis auf einen Nutzen für den Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome einem Beleg für einen Schaden durch Überdiagnosen und falsch-positive Diagnosen gegenüber. Bezüglich der Gesamtmortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Screeninggruppe und der Kontrollgruppe.

A-2.2.2 Fazit der IQWiG-Bewertung

Bezüglich der Gesamtmortalität ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test im Vergleich zu keinem solchen Screening. Bezüglich der prostatakarzinomspezifischen Mortalität ergab sich auf Basis der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml ein Hinweis auf einen Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test. Für die andere Subgruppe ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden. Aufgrund des häufigen opportunistischen Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test in den Kontrollgruppen (sprich: der hohen Kontamination) der 2 größten Studien der Subgruppe der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml und höher ist zweifelhaft, ob der PSA-Cut-off-Wert tatsächlich das Merkmal ist, das den Unterschied zwischen den Subgruppen maßgeblich erklärt. Bezüglich des Endpunkts „Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome“ ergab sich ein Hinweis auf einen Nutzen. Bezüglich der Endpunkte „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „unerwünschte Ereignisse“ sowie der Konsequenzen der falsch-negativen Screeningbefunde ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden, allerdings bei unzureichender Datenlage (Fehlen jeglicher Daten). Es ergab sich ein Beleg für einen Schaden bezüglich der Konsequenzen von Überdiagnosen sowie falsch-positiver Screeningbefunde.

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). Viele Screeningschäden treten zu einem frühen Zeitpunkt auf und bleiben in vielen Fällen lebenslang bestehen.

Das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test nutzt einigen Männern mit einem Prostatakarzinom, indem es ihnen eine Belastung durch eine metastasierte Krebserkrankung erspart oder diese zeitlich verzögert. Dieser Vorteil tritt jedoch erst nach mehreren Jahren auf. Auch bei diesen Männern kann es zu frühen Therapiekomplicationen kommen, die lebenslang bestehen bleiben. Es ist unklar, ob das Screening bei diesen Männern überhaupt zu einer Lebensverlängerung führt.

Das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test schadet deutlich mehr Männern durch Überdiagnosen als es Männern nutzt. Daher wird zusammenfassend festgestellt, dass der Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test den Schaden nicht aufwiegt.

A-2.3 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit

A-2.3.1 Bewertung des Nutzens durch den G-BA

Der G-BA schließt sich der Bewertung und dem Fazit des IQWiG an und entscheidet sich gegen die Einführung eines Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA.

Die Gesamtsterblichkeit konnte in den Studien durch die Screeningmaßnahmen nicht verringert werden. Zwar führten die Maßnahmen zu einer Verringerung der krebspezifischen Sterblichkeit, jedoch kann nicht nachvollzogen werden, wie viele Patienten an Komplikationen der Behandlung gestorben sind, die die Diagnose eines Prostatakarzinoms ausgelöst hat. Hierzu zählen zum Beispiel chirurgische Komplikationen oder Nebenwirkungen einer Chemo- bzw. Strahlentherapie. Diese finden sich nicht in der Statistik und wurden in den vom IQWiG untersuchten Studien nicht abgebildet.

Es gibt zwar einen Hinweis darauf, dass mit einem Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA die Anzahl an metastasierten Krebserkrankungen gesenkt oder das Auftreten dieses fortgeschrittenen Krankheitsstadiums zeitlich verzögert werden kann. Damit werden bei einigen Männern mit einem Prostatakarzinom die Belastungen durch ein fortgeschrittenes Stadium vermieden bzw. verringert. Dieser Vorteil tritt jedoch erst nach mehreren Jahren auf. Auch bei diesen Männern kann es zu frühen Therapiekomplikationen kommen, die lebenslang bestehen bleiben. Es ist unklar, ob das Screening bei diesen Männern überhaupt zu einer Lebensverlängerung führt.

Bei der Bewertung eines Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA kommt dem Schaden durch Überdiagnosen und falsch-positive Befunde eine besondere Bedeutung zu, da dadurch unnötige Diagnostik und Therapien mit irreversiblen Komplikation ausgelöst werden. Im Vergleich zu dem in Deutschland durchgeführten Mammographiescreening wird das Überdiagnoserisiko sowie die Anzahl der falsch-positiven Screeningbefunde beim Prostatakrebscreening um ein Vielfaches höher geschätzt: 5 bis 7 Überdiagnosen innerhalb eines Zeitraums von 20 Jahren versus 35 bis 60 Überdiagnosen innerhalb eines Zeitraums von 16 Jahren sowie 24 falsch-positive Screeningbefunde versus 80 bis 187 falsch-positive Screeningbefunde (jeweils pro Screeningrunde und 1000 Personen).

Eine Erhöhung des PSA-Wertes ist zunächst unspezifisch. Ein erhöhter PSA-Wert kann auf Prostatakrebs hindeuten, er kann aber auch viele andere Ursachen haben. Ab einem Schwellenwert, in Deutschland ist 4 ng/ml gebräuchlich, löst der PSA-Wert eine Prostatabiopsie aus. Das IQWiG berechnete, dass bei 68 % bis 81 % der Männer, die zur weiteren Abklärung eine Prostatabiopsie erhielten, kein Karzinom gefunden wurde. Wird in der Prostatabiopsie ein Karzinom entdeckt, wird dieses histologisch bewertet und eine Therapie empfohlen. Zeigt sich ein Hochrisikokarzinom, ist das weitere Vorgehen meist klar. Viele histologische Beurteilungen zeigen aber Niedrigrisikobefunde, die ebenfalls eine invasive Behandlung nach sich ziehen können, wie Bestrahlungen und Operationen. Das IQWiG hat berechnet, dass das Risiko, bei einem Schwellenwert von kleiner 4 ng/ml eine Behandlung mit allen unerwünschten Nebenwirkungen wie Impotenz und Inkontinenz zu erfahren, bei 3,5 % bis 6 % liegt (oder bei 35 bis 60 pro 1000 eingeladene Männer), obwohl das Karzinom lebenslang nicht zu Symptomen geführt hätte.

In Abwägung der Screeningschäden gegenüber einer krebspezifischen Sterblichkeitsverringerung, die sich nicht in einer Verringerung der Gesamtsterblichkeit widerspiegelt, entscheiden sich international nahezu alle zuständigen nationalen Gesundheitsbehörden und auch Fachgesellschaften gegen ein organisiertes populationsbasiertes Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA. Die Empfehlung der USPTF von 2018 für ein regelmäßiges Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA für Männer im Alter von 55 – 69 Jahren ist eine Empfehlung Grad C, d. h. das Screening soll ausgewählten Personen in Abhängigkeit von ihren individuellen Umständen angeboten werden. Eine konkrete Screeningstrategie (z. B. Cut-off-Wert, Intervall) wird nicht empfohlen.

Anhand der in die Nutzenbewertung eingeschlossen Studien konnten keine Empfehlungen für die Ausgestaltung eines Screenings abgeleitet werden. In den Studien wurden verschiedene Screeningstrategien verwendet und in mehreren Studien wurden die Screeningstrategien im Studienverlauf geändert. Sofern in Leitlinien Screeningstrategien vorgeschlagen werden, unterscheiden sich diese erheblich. Eine Empfehlung für ein einmaliges PSA-Screening ist nicht bekannt. Es gibt lediglich eine große Screeningstudie mit einem einmaligen PSA-Test (CAP-Studie). Nach dem 10-Jahre Follow-up kommen die Autoren zu dem Fazit, dass es hinsichtlich der Sterblichkeit an Prostatakrebs keinen signifikanten Unterschied zwischen Screening und Kontrollgruppe gibt. Das IQWiG hat diese Studie ausgeschlossen, da keine adäquate Randomisierung erfolgte.

Aufgrund der dargestellten Screeningschäden gibt es Bemühungen, diese mithilfe von ergänzenden Maßnahmen zu verringern. Sowohl im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht des IQWiG als auch im Stellungnahmeverfahren des G-BA wurden verschiedene Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden vorgeschlagen. Allerdings gibt es noch keine allgemein akzeptierte risikoadaptierte Screeningstrategie. Insgesamt ist unklar, ob und wie genau sich die genannten Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden auf das Nutzen-Schaden-Verhältnis des Prostatakarzinomscreenings auswirken. Zur Beantwortung der Frage, ob sich beispielsweise mithilfe von Screeningstrategien, welche die multiparametrische Magnetresonanztomografie (mpMRT) beinhalten, die Überdiagnosen ohne eine Verschlechterung bei der Mortalität reduzieren lassen, wurden vor kurzem zwei neue Screening-RCTs gestartet, deren Ergebnisse jedoch frühestens 2028 erwartet werden können.

Eine weitere Strategie zur Verringerung des Schadens durch Überdiagnosen besteht darin, die Übertherapien zu verringern, indem Männer mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom und einem niedrigen Progressionsrisiko statt mit einer lokalen, kurativ intendierten Therapie mit einer beobachtenden Strategie behandelt werden: Die aktive Überwachung verfolgt ebenfalls ein kuratives Behandlungsziel. Allerdings kommen hierbei invasivere Maßnahmen wie Operationen oder Bestrahlungen erst dann zum Einsatz, wenn regelmäßig durchgeführte PSA-Kontrollen und Stanzbiopsien ein Fortschreiten der Erkrankung signalisieren. Dazu hält die aktuelle S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms fest, dass die aktive Überwachung beratungs- und betreuungsintensiv ist und dass vermutet werden kann, dass diese für die Patienten häufig schwierig zu tolerieren ist. In Deutschland liegt der Anteil entsprechend geeigneter Prostatakarzinompatienten, die mittels aktiver Überwachung behandelt wurden, immer noch auf einem steigerungsfähigen Niveau. Dieses stieg zwischen 2013 und 2017 von etwa 16 % auf etwa 27 % an.

2.3.2 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit durch den G-BA

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung bei Männern. Die Prognose hängt wie bei vielen Krebserkrankungen entscheidend davon ab, in welchem Stadium das Karzinom diagnostiziert und behandelt wird. Im Versorgungskontext besteht auch unter Berücksichtigung des bisherigen Angebotes, der Abtastung der Prostata bei einer körperlichen Untersuchung, der Bedarf einer prognostischen Risikoeinschätzung. Allerdings setzt dies voraus, dass es eine evidenzbasierte Screeningstrategie gibt, die Prostatakarzinome mit einem hohen Progressionsrisiko zuverlässig erkennt, und der Schaden durch Überdiagnosen und falsch-positive Befunde ein vertretbares Maß einhält. Auf der Grundlage des aktuellen Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse gibt es derzeit keine Screeningstrategie, die diese Ziele für ein Prostatakrebscreening mit der erforderlichen Sicherheit für ein populationsbasiertes Screening gewährleistet. Dies gilt sowohl für ein einmaliges Screening als auch für ein Screening mit wiederholten PSA-Tests.

Angesichts des Ergebnisses der Nutzenbewertung kann daher nicht erwartet werden, dass durch ein Angebot einer PSA Testung die bestehende Versorgungssituation verbessert wird. In

Deutschland läuft aktuell eine Studie (PROBASE⁴) mit dem Ziel, eine risikoadaptierte Screeningstrategie zu entwickeln. Die Rekrutierung von fast 47 000 Männern ist abgeschlossen. Mit belastbaren Ergebnissen kann aber erst in vielen Jahren gerechnet werden.

A-2.4 Wirtschaftlichkeit

Die Bewertung der Wirtschaftlichkeit von medizinischen Methoden ist den Bewertungsschritten des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit nachgeordnet. Daher erübrigt sich eine diesbezügliche Bewertung im gegenständlichen Verfahren.

A-2.5 Gesamtbewertung

Zusammenfassend wird festgestellt, dass in der Gesamtbetrachtung der Nutzen eines populationsbasiertes Prostatakrebs-Screenings mittels der Bestimmung des PSA-Wertes nicht anerkannt werden kann. Dies gilt auch für ein Screening mittels einmaliger Bestimmung des PSA-Wertes. Das Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA-Wertes schadet deutlich mehr Männern durch Überdiagnosen, als es Männern nutzt, so dass auch in Anerkennung der medizinischen Relevanz der Fragestellung für diese Maßnahme keine Notwendigkeit erkannt werden kann.

Für ein Prostatakrebscreening mit ergänzenden Maßnahmen zum PSA-Test zur Minimierung des Schadens fehlen derzeit die erforderlichen Daten, die zeigen, dass dadurch der Schaden minimiert wird und gleichzeitig der Nutzen des Screenings erhalten bleibt. Wie dargestellt laufen derzeit verschiedene Studien, um die Konsequenzen eines risikoadaptieren Prostatakrebscreenings sicher abschätzen zu können.

A-3 Würdigung der Stellungnahmen

[siehe Kapitel D]

A-4 Bürokratiekostenermittlung

Durch den Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4 Arsov C, Becker N, Hadaschik BA, Hohenfellner M, Herkommer K, Gschwend JE et al. Prospective randomized evaluation of risk-adapted prostate-specific antigen screening in young men: the PROBASE trial. Eur Urol 2013; 64(6): 873-875

A-5 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
29.10.2018		Antrag der Patientenvertretung auf Bewertung eines Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 i. V. m. § 25 Absatz 2/25a SGB V
29.11.2018	UA MB	Kenntnisnahme des Antrags Beauftragung einer Arbeitsgruppe
07.12.2018		Aktualisierung des Antrags der Patientenvertretung auf Bewertung eines Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA gemäß § 135 Absatz 1 i. V. m. § 25 SGB V
13.12.2018	UA MB	Abnahme der formalen Prüfung des Antrags
20.12.2018	G-BA	Beschluss zur Annahme des Beratungsantrags auf Bewertung eines Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA gemäß § 135 Absatz 1 i.V. m. § 25 SGB V und Aufnahme des Beratungsverfahrens gemäß 1. Kapitel § 5 Absatz 1 VerfO Beauftragung des UA MB mit der Durchführung der Nutzenbewertung
26.03.2019	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens eines Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA gemäß § 135 Absatz 1 i. V. m. § 25 SGB V und Einholung erster Einschätzungen sowie Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des Nutzens gemäß 1. Kapitel § 15 Absatz 2 VerfO
28.03.2019		Ankündigung des Bewertungsverfahrens eines Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA gemäß § 135 Absatz 1 i. V. m. § 25 SGB V im Bundesanzeiger
18.04.2019	G-BA	Beschluss zur Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Bewertung eines Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V
24.04.2020		Übermittlung des IQWiG-Abschlussberichtes an den G-BA
09.07.2020	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
10.09.2020	UA MB	Durchführung der mündlichen Anhörung
12.11.2020	UA MB	Abschluss der vorbereitenden Beratungen und Beschlussempfehlung

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
17.12.2020	Plenum	Abschließende Beratungen und Beschlussfassung
TT.MM.JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

A-6 Fazit

In Umsetzung der Ergebnisse der Nutzenbewertung wird die Krebsfrüherkennungs-Richtlinie nicht geändert. Ein Prostatakarzinom-Screening mittels Bestimmung des PSA wird nicht empfohlen, da zusammenfassend festgestellt wird, dass der Nutzen eines solchen Screenings den Schaden nicht aufwiegt.

Aus der Nutzenbewertung ergibt sich bezüglich der Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden eines Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test im Vergleich zu keinem solchen Screening. Mit der statistisch signifikanten Senkung der prostatakarzinomspezifischen Mortalität und der Anzahl diagnostizierter metastasierter Prostatakarzinome bei einem Screening konnte ein Hinweis auf einen Nutzen gezeigt werden. Das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test nutzt somit einigen Männern mit einem Prostatakarzinom, indem es ihnen eine Belastung durch eine metastasierte Krebserkrankung erspart oder diese zeitlich verzögert. Dieser Vorteil tritt jedoch erst nach mehreren Jahren auf. Auch bei diesen Männern kann es zu frühen Therapiekomplikationen kommen, die lebenslang bestehen bleiben. Es ist unklar, ob das Screening bei diesen Männern überhaupt zu einer Lebensverlängerung führt.

Bezüglich der Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse sowie der Konsequenzen von falsch-negativen Screeningbefunden ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden, allerdings bei unzureichender Datenlage (Fehlen jeglicher Daten).

Es ergab sich jedoch ein Beleg für einen Schaden bezüglich der Konsequenzen der vergleichsweise sehr hohen Anzahl von Überdiagnosen sowie falsch-positiver Screeningbefunde. 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) durch unnötige invasive Diagnostik und Behandlung mit irreversiblen Komplikationen.

In Abwägung der Screeningschäden gegenüber einer krebspezifischen Sterblichkeitsverringerung, die sich nicht in einer Verringerung der Gesamtsterblichkeit widerspiegelt, entscheiden sich international nahezu alle zuständigen nationalen Gesundheitsbehörden und auch Fachgesellschaften gegen ein organisiertes populationsbasiertes PSA-Screening.

Aufgrund der dargestellten Schäden durch ein Prostatakrebscreening mittels PSA-Test gibt es Bemühungen, diese mithilfe von ergänzenden Maßnahmen zu verringern. Jedoch fehlen derzeit die erforderlichen Daten, die zeigen, dass durch diese Maßnahmen der Schaden minimiert wird und gleichzeitig der Nutzen des Screenings erhalten bleibt. Es wird empfohlen,

die laufenden Studien zu diesen ergänzenden Maßnahmen abzuwarten, damit die Konsequenzen für ein populationsbasiertes Screening sicher abgeschätzt werden können.

A-7 Beschluss

[wird nach BAnz-Veröffentlichung ergänzt]

B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit

B-1 Einleitung und Aufgabenstellung

Der Teil B dieses Berichtes befasst sich mit der sektorenübergreifenden und damit einheitlichen Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit.

Hierzu wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer unabhängigen wissenschaftlichen Untersuchung mit Beschluss vom 18. April 2019 beauftragt.

Das IQWiG erstellte einen Abschlussbericht „Prostatakrebscreening mittels PSA-Test“ in der Version 1.1 am 2. Juni 2020. Der UA MB hat in seiner Sitzung am 9. Juli 2020 den IQWiG-Abschlussbericht einvernehmlich als eine Beratungsunterlage zur Bewertung des Prostatakrebs-Screenings mittels PSA angenommen.

Insbesondere die Bewertung des Nutzens auf der Grundlage der international verfügbaren wissenschaftlichen Publikationen wird daher in diesem Bericht durch eine Wiedergabe der vom IQWiG ermittelten Ergebnisse mit entsprechenden Verweisen auf die einzelnen Kapitel des IQWiG-Berichts dargestellt. Auch die medizinischen Grundlagen werden in diesem Berichtsteil durch Verweise auf die entsprechenden Kapitel im IQWiG-Abschlussbericht aufgegriffen.

B-2 Medizinische Grundlagen

Das Prostatakarzinom ist eine bösartige Veränderung der Prostata (Vorsteherdrüse), die mit Fortschreiten der Erkrankung das unmittelbar benachbarte Gewebe (Samenblasen, Harnblase, Dickdarm) infiltrieren und Fernmetastasen bilden kann. Gemessen an der Neuerkrankungsrate stellt das Prostatakarzinom in Deutschland mit 23,0 % aller Krebserkrankungen die häufigste Tumorerkrankung des Mannes dar. Nach einer Schätzung des Robert Koch-Instituts wurde im Jahr 2016 in Deutschland bei ca. 58 780 Männern die Diagnose erstmals gestellt [1]. Als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms wird das Alter angesehen [1,2]. So tritt das Prostatakarzinom mit einem medianen Erkrankungsalter von 72 Jahren überwiegend im fortgeschrittenen Lebensalter in Erscheinung, wohingegen es vor dem 45. bis 50. Lebensjahr kaum auftritt [1].

B-3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

Auftragsgegenstand der Nutzenbewertung ist die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissenstandes zur Anwendung des Prostatakrebs-Screenings mittels PSA-Test.

Dabei sollen insbesondere folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- Zielpopulation: Männer ohne Verdacht auf Prostatakrebs
- Konkretisierung der Methode (Intervention): Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test
- Vergleichsinterventionen: kein Prostatakarzinom-Screening
- Outcomes (insbesondere patientenrelevante Endpunkte): z.B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität. Dies schließt auch Erkenntnisse zu unerwünschten Nebenwirkungen und -komplikationen der Intervention ein.

Die Bewertung soll auf der Grundlage von Studien der Evidenzstufe I durchgeführt werden.

B-3.1 Studienpool

Der Studienpool umfasst die multizentrische Studie ERSPC mit insgesamt rund 266 000 Teilnehmern aus 8 europäischen Ländern [13]. Die Studien der 8 verschiedenen Länder wurden in dieser Bewertung aufgrund der unterschiedlichen Screeningstrategien als Einzelstudien betrachtet. Außerdem wurden 3 weitere RCTs aus Kanada (Quebec [14]), Schweden (Stockholm [15]) und den USA (PLCO [16]) eingeschlossen mit rund 46 000, 27 000 und 77 000 Teilnehmern. Die Beobachtungszeit lag zwischen 13 und 20 Jahren. In fast allen Studien wurden Männer zwischen 55 und 70 Jahren eingeschlossen.

In allen Studien wurde ein Screening nach Prostatakarzinomen mittels PSA-Test verglichen mit keinem Screening und die prostatakarzinomspezifische Mortalität wurde als primärer Endpunkt untersucht. In der Studie PLCO umfasste die Intervention neben dem Screening auf Prostatakarzinome zusätzlich das Screening auf Darm- und Lungenkrebs.

Die Studien unterschieden sich hinsichtlich der Reihenfolge der Randomisierung und Einverständniserklärung sowie der Screeningstrategien, insbesondere bezüglich des PSA-Cut-off-Werts, der Verwendung weiterer Screeningtests (zusätzlich zum PSA-Test), der Anzahl der Screeningrunden sowie des Abstands zwischen den Screeningrunden.

B-3.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

B-3.2.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Bei der Gesamtmortalität zeigte die qualitative Evidenzsynthese kein statistisch signifikantes Ergebnis. Daher ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test.

B-3.2.2 Ergebnisse zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität

Hinsichtlich der prostatakarzinomspezifischen Mortalität zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test. Für diesen Endpunkt war es möglich zu untersuchen, ob eine Effektmodifikation vorliegt. Dies war für die Merkmale Alter, Anzahl der Screeningrunden und Screeningintervall nicht der Fall. Für das Subgruppenmerkmal Dauer des Screenings wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt, da keine geeigneten Daten vorlagen. Für den potenziellen Effektmodifikator PSA-Cut-off-Wert (< 4 ng/ml versus ≥ 4 ng/ml) zeigte sich ein Beleg für eine Interaktion ($p < 0,001$). In der Subgruppe der 4 Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test. Der Inzidenzdichtequotient (IDR) liegt bei 0,68 (95 %-KI [0,51; 0,89]). In der Subgruppe der 4 Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml und höher dagegen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (IDR 0,95; 95 %-KI [0,86; 1,05]).

Allerdings ist zu beachten, dass die beiden größten Studien der Subgruppe mit einem PSA-Cut-off-Wert von mindestens 4 ng/ml – PLCO und ERSPC Finnland – eine hohe Kontamination in der Kontrollgruppe aufwiesen. Für die beiden anderen Studien dieser Subgruppe blieb die Kontaminationsrate unklar. Es ist denkbar, dass ein möglicher Effekt des Prostatakarzinomscreenings mit einem PSA-Cut-off-Wert 4 ng/ml und höher durch eine hohe Kontamination verschleiert wird. Daher bestehen Zweifel daran, ob der PSA-Cut-off-Wert tatsächlich das Merkmal ist, das den Unterschied zwischen den Subgruppen maßgeblich erklärt. Die Ergebnisse der PLCO und ERSPC Finnland weisen unter den Studien die größten numerischen Effekte auf. Die Berechnung eines gemeinsamen Effektschätzers dieser Subgruppe unter Nichtberücksichtigung der PLCO und ERSPC Finnland führt zu keinem anderen Ergebnis.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt prostatakarzinomspezifische Mortalität ein Hinweis auf einen Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test für die Subgruppe der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml. Der Nutzen des

Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml und höher bleibt unklar.

B-3.2.3 Ergebnisse zum Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test. Der Inzidenzdichtequotient liegt bei 0,67 (95 %-KI [0,58; 0,78]). Somit ergibt sich für den Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome ein Hinweis auf einen Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test.

B-3.2.4 Ergebnisse zu Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen von falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen (zum Beispiel Folgen von Operationen und anderen Therapien)

B-3.2.4.1 Ergebnisse zu den Konsequenzen von Überdiagnosen

In den Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml betrug das Überdiagnoserisiko je nach Studiensetting 35 (95 %-KI [13; 56]) bis 60 (95 %-KI [54; 66]) pro 1000 eingeladene Männer. In den Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml und höher betrug das Überdiagnoserisiko je nach Studiensetting 7 (95 %-KI [3; 12]) bis 16 (95 %-KI [11; 20]) pro 1000 eingeladene Männer.

Bezüglich der Überdiagnoserate ist zu beachten, dass bei dieser Bewertung die Überdiagnosen nicht auf die Anzahl der mittels Screeningtest detektierten Prostatakarzinome bezogen wurden wie in den meisten Publikationen zum Prostatakarzinomscreening, sondern auf die Anzahl der eingeschlossenen Männer der Screeninggruppe. In den Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert < 4 ng/ml wurden pro 1000 eingeladenen Männern etwa 100 Prostatakarzinome mittels Screeningtest detektiert [18]. Ein Überdiagnoserisiko von 35 bis 60 Überdiagnosen pro 1000 eingeladenen Männern (3,5 % bis 6 %) entspricht daher einem Anteil von 35 bis 60 Überdiagnosen pro 100 mittels Screeningtest detektierten Prostatakarzinomen (35 % bis 60 %) und liegt damit innerhalb der Größenordnung der in den Studien berichteten Überdiagnoseraten [19-21].

Es kann davon ausgegangen werden, dass alle Prostatakarzinome mittels einer Prostatabiopsie diagnostiziert und behandelt wurden. Somit ergab sich ein Beleg für einen Schaden des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test bezüglich der Konsequenzen von Überdiagnosen (sprich: Komplikationen aus Prostatabiopsien und Übertherapien). Da es jedoch verschiedene Behandlungskonzepte gibt (z. B. radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, aktive Überwachung, beobachtendes Abwarten [Watchful Waiting]), die sich bezüglich des Nebenwirkungsspektrums sowie des zeitlichen Auftretens der Nebenwirkungen unterscheiden, bleibt unklar, bei wie vielen Männern die Übertherapie zu Nebenwirkungen führte, zu welchen genau und wie lange diese anhielten. Die eingeschlossenen Studien lieferten hierzu keine Angaben.

B-3.2.4.2 Ergebnisse zu den Konsequenzen von falsch-positiven Screeningbefunden

Unter einem falsch-positiven Screeningbefund ist ein auffälliger Screeningbefund zu verstehen (zum Beispiel ein erhöhter PSA-Wert), bei dem die nachfolgende Biopsie ergab, dass kein Prostatakarzinom vorliegt.

In den Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml erwiesen sich pro Screeningrunde etwa 76 % bis 82 % der positiven Screeningbefunde als falsch (Männer mit erhöhtem PSA-Wert, bei denen kein Prostatakarzinom gefunden wurde) und hatten etwa 8 % bis 19 % aller Screeningteilnehmer einen falsch-positiven Screeningbefund. In diesen Studien hatten nach mindestens 3 Screeningrunden 22,3 % bis 26,1 % aller Screeningteilnehmer (Männer, die sich einem PSA-Test unterzogen) mindestens 1 falsch-positiven Screeningbefund.

In den Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml und höher erwiesen sich pro Screeningrunde etwa 68 % bis 81 % der positiven Screeningbefunde als falsch und hatten etwa 4 % bis 9 % aller Screeningteilnehmer einen falsch-positiven Screeningbefund. In diesen Studien hatten nach mindestens 3 Screeningrunden etwa 11 % bis 13 % aller Screeningteilnehmer mindestens 1 falsch-positiven Screeningbefund.

Komplikationen nach Prostatabiopsien wurden in 1 der 9 berücksichtigten Studien untersucht. In dieser Studie wurde ein PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml verwendet. Verwertbare Angaben wurden ausschließlich für Männer der Screeninggruppe mit einem falsch-positiven Screeningbefund berichtet, bei denen genau 1 Prostatabiopsie durchgeführt wurde und innerhalb 1 Jahres nach der Prostatabiopsie kein Prostatakarzinom nachgewiesen wurde. Bei etwa 2 % dieser Männer traten innerhalb von 120 Tagen nach der Prostatabiopsie Komplikationen auf. Etwa ein Drittel davon ging auf Infektionen zurück. Es lagen keine Informationen zu der Art und Schwere der Infektionen vor. Es traten keine Todesfälle als Folge der Biopsien auf.

Es ergab sich ein Beleg für einen Schaden des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test bezüglich der Konsequenzen von falsch-positiven Screeningbefunden.

B-3.2.5 Nutzen-Schaden-Abwägung

Tabelle 2: Nutzen-Schaden-Abwägung des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test pro 1000 Männer, denen das Screening angeboten wurde, anhand der absoluten Effekte

Endpunkte	Basisrisiko ^a pro 1000 Männer	Absoluter Effekt pro 1000 eingeladenen Männern [95 %-KI]	Interpretation
Nutzen^b			
prostatakarzinom-spezifische Mortalität	9	3 ^c [1; 5]	Das Screening mittels PSA-Test mit einem PSA-Cut-off-Wert < 4 ng/ml würde etwa 3 Männer innerhalb von etwa 16 Jahren vor dem Tod durch ein Prostatakarzinom bewahren. Vor dem Hintergrund der hohen Anzahl konkurrierender Todesursachen in der betroffenen Altersgruppe ist fraglich, ob das PSA-Screening zu einer nennenswerten Lebensverlängerung der Betroffenen führt.
Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome	9	3 ^c [2; 4]	Das Screening mittels PSA-Test würde etwa 3 Männer innerhalb von etwa 12 Jahren vor dem Auftreten von Metastasen bewahren.
Schaden^b			
Konsequenzen von Überdiagnosen	-	35 [13; 56] ^d bis 60 [54; 66] ^e	Aufgrund des Screenings mittels PSA-Test mit einem PSA-Cut-off-Wert < 4 ng/ml würden etwa 35 bis 60 Männer eine nicht erforderliche Prostatakarzinomdiagnose erhalten, die zu schwerwiegenden und lang anhaltenden Komplikationen vor allem aufgrund der nicht erforderlichen Therapie, aber auch der Prostatabiopsie führen kann.
Konsequenzen falsch-positiver Screeningbefunde	-	223 ^f bis 261 ^f	Aufgrund des Screenings mittels PSA-Test mit einem PSA-Cut-off-Wert < 4 ng/ml würden 223 bis 261 Screeningteilnehmer mindestens 1-mal durch einen Prostatakarzinomverdacht, der sich nicht bestätigt, verunsichert. Die abklärende Prostatabiopsie kann in seltenen Fällen zu SUEs (z. B. einer Sepsis) führen.
<p>a: medianes Risiko der Kontrollgruppe b: Für die patientenrelevanten Endpunkte, die in dieser Tabelle nicht aufgeführt sind, ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden. c: Es erscheint plausibel, dass die Männer, die an einem Prostatakarzinom sterben, eine Teilmenge der Männer mit einem Prostatakarzinom sind, bei denen (zu einem früheren Zeitpunkt) Metastasen auftreten. d: ERSPC Spanien e: ERSPC Niederlande f: Bezugsgröße Screeningteilnehmer statt eingeladene Männer KI: Konfidenzintervall; PSA: prostataspezifisches Antigen; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>			

B-3.2.6 Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 3 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Mortalität		Morbidität					Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Gesamtmortalität	Prostatakarzinom-spezifische Mortalität	Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome	UEs	Screeningschäden			
				Konsequenzen von Überdiagnosen	Konsequenzen falsch-positiver Diagnosen	Konsequenzen falsch-negativer Diagnosen	
↔	↑ ^a / ↔ ^b	↑	-	↓↓↓ ^c	↓↓↓ ^d	-	-

↓↓: Beleg für einen geringeren Nutzen oder Beleg für einen Schaden des PSA-Screenings
 ↑: Hinweis auf einen (höheren) Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden des PSA-Screenings
 ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis
 -: keine Daten berichtet
 a: Subgruppe der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml
 b: Subgruppe der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml und höher; aufgrund der hohen Kontamination in den 2 größten Studien dieser Subgruppe ist zweifelhaft, ob der PSA-Cut-off-Wert tatsächlich das Merkmal ist, das den Unterschied zwischen den Subgruppen maßgeblich erklärt
 c: insbesondere Komplikationen aus Prostatabiopsien und Übertherapien
 d: insbesondere Komplikationen aus Prostatabiopsien
 PSA: prostataspezifisches Antigen; UE: unerwünschtes Ereignis

B-3.2.7 Fazit der IQWiG Bewertung

Bezüglich der Gesamtmortalität ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test im Vergleich zu keinem solchen Screening. Bezüglich der prostatakarzinomspezifischen Mortalität ergab sich auf Basis der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml ein Hinweis auf einen Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test. Für die andere Subgruppe ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden. Aufgrund des häufigen opportunistischen Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test in den Kontrollgruppen (sprich: der hohen Kontamination) der 2 größten Studien der Subgruppe der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml und höher ist zweifelhaft, ob der PSA-Cut-off-Wert tatsächlich das Merkmal ist, das den Unterschied zwischen den Subgruppen maßgeblich erklärt. Bezüglich des Endpunkts Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome ergab sich ein Hinweis auf einen Nutzen. Bezüglich der Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse sowie der Konsequenzen der falsch-negativen Screeningbefunde ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden, allerdings bei unzureichender Datenlage (Fehlen jeglicher Daten). Es ergab sich ein Beleg für einen Schaden bezüglich der Konsequenzen von Überdiagnosen sowie falsch-positiver Screeningbefunde.

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). Viele Screeningschäden treten zu einem frühen Zeitpunkt auf und bleiben in vielen Fällen lebenslang bestehen.

Das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test nutzt einigen Männern mit einem Prostatakarzinom, indem es ihnen eine Belastung durch eine metastasierte Krebserkrankung erspart oder diese zeitlich verzögert. Dieser Vorteil tritt jedoch erst nach mehreren Jahren auf. Auch bei diesen Männern kann es zu frühen Therapiekomplicationen kommen, die lebenslang bestehen bleiben. Es ist unklar, ob das Screening bei diesen Männern überhaupt zu einer Lebensverlängerung führt.

Das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test schadet deutlich mehr Männern durch Überdiagnosen als es Männern nutzt. Daher wird zusammenfassend festgestellt, dass der Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test den Schaden nicht aufwiegt.

B-3.3 Bewertung des gegenwärtigen Erkenntnisstandes zum Nutzen

Der G-BA schließt sich der Bewertung und dem Fazit des IQWiG an und entscheidet sich aus diesem Grund gegen die Einführung eines Screenings auf Prostatakarzinom mittels Bestimmung des PSA. Maßgeblich hierfür ist insbesondere, dass ein PSA-Screening zu einer hohen Anzahl falsch-positiver Testergebnisse führt, die mit nachfolgenden invasiven Biopsien verbunden sind, sowie der beträchtliche Anteil von Überdiagnosen, die Übertherapien nach sich ziehen, so dass in der Abwägung der Nachteil für die betroffenen Männer überwiegt.

B-4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Der G-BA berät über Früherkennungsuntersuchungen gemäß § 25 Absatz 3 SGB V unter der Voraussetzung, dass es sich um Krankheiten handelt, die wirksam behandelt werden können, die Vor- und Frühstadien durch diagnostische Maßnahmen erfassbar sind, die Krankheitszeichen medizinisch-technisch genügend zu erfassen und ausreichend Ärztinnen und Ärzte vorhanden sind, um die aufgefundenen Verdachtsfälle eingehend zu diagnostizieren und zu behandeln.

Pro Jahr sterben in Deutschland etwa 14 000 Männer an den Folgen eines Prostatakarzinoms [1]. Die Prognose der Erkrankung hängt entscheidend vom Stadium seiner Ausbreitung sowie von der feingeweblichen Typisierung des Tumors hinsichtlich des Zelltyps, Entartungsgrads der Tumorzellen und der Veränderungen der Zellstruktur (häufig bewertet anhand des Gleason-Scores) ab [2]. Während Männer mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und einem niedrigen Gleason-Score auch ohne sofortige invasive Behandlung eine günstige Prognose aufweisen, wird davon ausgegangen, dass Männer mit einem metastasierten Prostatakarzinom nicht kurativ behandelt werden können [2]. Vom Screening des Prostatakarzinoms verspricht man sich die Entdeckung von Prostatakarzinomen mit einem hohen Progressionsrisiko in einem heilbaren Stadium, um die Morbidität (zum Beispiel Schmerzen aufgrund von Knochenmetastasen) und Mortalität zu reduzieren, die mit metastasierten Prostatakarzinomen verbunden sind [2].

In Deutschland kommen derzeit 2 Screeningtests zum Einsatz: die digital-rektale Untersuchung (DRU) und der Test auf das prostataspezifische Antigen (PSA). Während die DRU im gesetzlichen Früherkennungsangebot für Männer ab 45 Jahren enthalten ist und somit von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet wird, steht der PSA-Test ausschließlich als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) zur Verfügung.

Die Bestimmung des PSA-Wertes ist Bestandteil der Krankenbehandlung nach §27 SGB V Absatz 1. Sie kann eingesetzt werden, wenn sie notwendig ist, um eine Krankheit zu erkennen, also beispielsweise zur Abklärung eines auffälligen Befundes in der Tastuntersuchung. Darüber hinaus dient die PSA-Bestimmung der Verlaufskontrolle bei bzw. nach der Behandlung eines Prostatakarzinoms.

Die im IQWiG-Bericht ausgewerteten Studien zeigen allerdings, dass ein Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test deutlich mehr Männern durch Überdiagnosen schadet als es Männern nutzt. Dies spiegelt sich auch darin, dass sich aktuell weltweit nahezu

alle der jeweils zuständigen nationalen Gesundheitsbehörden und auch Fachgesellschaften gegen ein populationsbasiertes PSA-Screening aussprechen.

C Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Vor der Beschlussfassung des G-BA erfolgt gemäß 2. Kapitel § 13 VerfO ein umfassender Abwägungsprozess unter Einbeziehung der wissenschaftlichen Erkenntnisse. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wird die Krebsfrüherkennungs-Richtlinie nicht geändert. Ein Prostatakarzinom-Screening mittels Bestimmung des PSA wird nicht empfohlen, da zusammenfassend festgestellt wird, dass der Nutzen eines solchen Screenings den Schaden nicht aufwiegt.

D Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA**D-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen**

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 9. Juli 2020 folgenden Stellungnahmeberechtigten Gelegenheit zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme gegeben:

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesärztekammer	7. August 2020	fristgerecht
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften		
Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)	29. Juli 2020	fristgerecht
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	2. August 2020	fristgerecht
Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)	5. August 2020	fristgerecht
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	7. August 2020	fristgerecht
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM)	7. August 2020	fristgerecht
von AWMF bestimmt		
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	5. August 2020	fristgerecht
Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)	7. August 2020	fristgerecht
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Verband der Diagnostika Industrie – VDGH e.V.	6. August 2020	fristgerecht
Betroffene Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Hologic Deutschland GmbH	13. Juli 2020	fristgerecht
BECKMAN COULTER	7. August 2020	fristgerecht

D-2 Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen

D-2.1 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen, der stellungnahmeberechtigten Organisationen

Im Folgenden finden Sie die Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen, der stellungnahmeberechtigten Organisationen. Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet. In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben. Weiterhin wurden ergänzende Tabellen und Abbildungen nicht aufgeführt.

A. Stellungnahmen mit Schwerpunkt zu Position A (PSA Test als Früherkennungsmaßnahme)

I. Stellungnahmen insbesondere zum Richtlinienentwurf

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung durch UA MB	Änderung am Beschlussentwurf
1.	DGU/ BvDU	Die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) befürwortet die Änderung der KFE-RL in dem als „Position A“ benannten Beschlussentwurf. Der Berufsverband der Deutschen Urologen e. V. (BvDU) teilte uns mit, dass er sich den Empfehlungen zum Thema PSA-Test der DGU anschließt.	1. Das PSA Screening mit einem PSA Cut Off-Wert < 4 ng/ml resultiert in einer statistisch signifikanten Verringerung der Prostatakarzinom-spezifischen Mortalität im Vergleich zu keinem Screening. Zudem ist der statistisch nicht nachweisbare Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens zwischen der gescreenten Gruppe und der nicht gescreenten Gruppe kein Kriterium dafür sicher festzustellen, dass das PSA Screening das Leben nicht verlängert. Die Gründe hierfür sind in dem Begleitdokument „Tragende Gründe“ zum Beschlussentwurf für Position A des G-BA ausführlich dargelegt. 2. Entsprechend der S3 Leitlinie zum Prostatakarzinom soll Männern, die nach Aufklärung eine Früherkennungsuntersuchung wünschen, die Bestimmung des PSA-Werts angeboten werden. Diese Untersuchung hat einen höheren Empfehlungsgrad („A“) als die digitale rektale Untersuchung („B“). Es ist somit auch aus diesem	<u>PatV, KBV:</u> zustimmende Kenntnisnahme <u>GKV-SV:</u> Die Stellungnahme kann die Feststellung nicht relativieren, dass dem Hinweis auf einen Nutzen ein Beleg für einen Schaden durch Überdiagnosen und falsch-positive Diagnosen gegenübersteht. Für die Gesamtmortalität kann kein statistisch	Keine Änderung

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung durch UA MB	Änderung am Beschlusentwurf
			<p>Grund folgerichtig, die Krebsfrüherkennungs-Richtlinie wie in Position A dargelegt zu modifizieren.</p> <p>3. Mit dem Eingehen der Position A in die Richtlinie ist zukünftig die Bestimmung eines Ausgangs-PSA Werts auf einer anderen Erstattungsbasis als bisher möglich. Das Ausgangs- oder Basis- PSA ist klinisch wichtig, weil sich so unmittelbar zeigt, ob ein abklärungsbedürftiger Wert vorliegt. Ist dieses nicht der Fall, so kann zwischen Arzt und Patient das sinnvolle Intervall festgelegt werden, zudem eine Kontrolluntersuchung stattfinden soll.</p> <p>4. Die alternativ vorgestellte „Position B“ beinhaltet kein Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Bestimmung als Bestandteil der Früherkennung von Krebserkrankungen und belässt die Richtlinie in ihrer jetzigen Form. Dieses wird von der DGU ausdrücklich nicht befürwortet.</p>	<p>signifikanter Unterschied zwischen der Screeninggruppe und der Kontrollgruppe gezeigt werden. Das relativieren auch die TG der Pos. A nicht.</p>	
2.	DGU/ BvDU	<p>Das Prostatakrebs-screening mittels Bestimmung des PSA beinhaltet in der „Position A“ nun die einmalige Kostenerstattung der Bestimmung des PSA bei Männern im Alter von 55-69 Jahren (in besonderer Situation ab 45 Jahren).</p>	<p>Die Änderung der Richtlinie dargelegt in „Position A“ ermöglicht nach Beratung und Aufklärung der Patienten eine initiale PSA-Bestimmung als wesentlicher Grundstein für eine risikoadaptierte, individualisierte Prostatakarzinomfrüherkennung im Sinne eines opportunistischen Screenings.</p> <p>Wir gehen davon aus, dass die Änderung der Richtlinie entsprechend Position A auch im Sinne der Antragsteller des Bewertungsantrags, nämlich der Patientenvertretung im G-BA, insbesondere des Bundesverbands Prostatakrebs Selbsthilfe e. V. (BPS), ist, da Position B dem Ziel des Antrags in keiner Weise gerecht wird.</p>	<p><u>PatV, KBV:</u> zustimmende Kenntnisnahme</p> <p><u>GKV-SV:</u> Die Stellungnahme kann die Feststellung nicht relativieren, dass dem Hinweis auf einen Nutzen ein Beleg für einen Schaden durch Überdiagnosen und falsch-positive Diagnosen gegenübersteht. Das Ziel der Bewertung des G-BA ist die</p>	Keine Änderung

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung durch UA MB	Änderung am Beschlussentwurf
				Beantwortung der Frage, ob nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse ein PSA Screening ein (Netto) Nutzen für die Versicherten hat. Dieser kann nicht festgestellt werden.	
3.	DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP): Befürwortung der Position A	Sofern vor der Untersuchung ein entsprechendes Beratungsgespräch durch den behandelnden Arzt geführt wurde und auf die Möglichkeit von falsch positiven Ergebnissen mit entsprechenden Konsequenzen verwiesen wurde, entsteht auch kein direkter Schaden durch die PSA-Untersuchung. Auch wenn kein Gesamtüberlebensvorteil durch das Screening bewiesen wurde, könnte die prostatakarzinomspezifische Mortalität gesenkt werden.	<u>PatV, KBV:</u> zustimmende Kenntnisnahme <u>GKV-SV:</u> Es wird kein Beleg dafür vorgetragen, dass eine Information den festgestellten Netto Schaden aufhebt.	Keine Änderung
4.	DEGRO	Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) spricht sich nachdrücklich für den Lösungsvorschlag A aus.	Die Umsetzung des Vorschlages wird es in der Zukunft mehr Männer mit Risikofaktoren ermöglichen, eine erste PSA-Bestimmung durchführen zu lassen. Es ist zu erwarten, dass durch diese Maßnahme mehr frühe, jedoch signifikante Prostatakarzinome entdeckt werden können, deren frühzeitige Therapie mittels definitiver Strahlentherapie ein hohes Potenzial an langfristiger Karzinomheilung bietet. Darüber hinaus ergibt sich quasi im Umkehrschluss, dass damit zu rechnen ist, dass in der Zukunft weniger palliative Fälle von fortgeschrittenen Tumoren diagnostiziert werden, die eine palliative Strahlentherapie erforderlich machen.	<u>PatV, KBV:</u> zustimmende Kenntnisnahme <u>GKV-SV:</u> Die Stellungnahme kann die Feststellung nicht relativieren, dass dem Hinweis auf einen Nutzen ein Beleg für einen Schaden durch Überdiagnosen und falsch-positive	Keine Änderung

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung durch UA MB	Änderung am Beschlusssentwurf
				<p>Diagnosen gegenübersteht. Lassen mehr Männer die Untersuchung unter den bestehenden Prämissen durchführen nimmt der Netto-Schaden zu.</p>	
5.	VDGH e.V.	<p>Verband der Diagnostika Industrie (VDGH e.V.): Unterstützung des Beschlusssentwurfs der Position A</p>	<p>Aufgrund der zu erwartenden Verdoppelung des Anteils der über 60-Jährigen an der deutschen Gesamtbevölkerung bis zum Jahr 2050 und eines mittleren Erkrankungsalters von 69 Jahren, wird sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz für Prostatakarzinome ansteigen. Bei Patienten mit einer familiären Vorbelastung besteht sogar ein doppelt so hohes Erkrankungsrisiko. Da eine kurative Behandlung des Prostatakarzinoms aber nur im organbegrenzten Stadium möglich ist, befürwortet der VDGH die Erweiterung des § 24 Krebsfrüherkennungsrichtlinie (KFE-RL) um ein PSA-Screening, um eine frühzeitige Behandlung und/oder Monitoring zu ermöglichen.</p> <p>Nach den aktuellen Leitlinien (sowohl nach der deutschen S3-Leitlinie als auch nach internationalen Leitlinien), gelten Werte > 4 ng/mL (unter Berücksichtigung potentieller Einflussfaktoren) bzw. ein Anstieg der PSA-Konzentration (bei gleichbleibender Methode) als auffällig sowie verdächtige Befunde in der DRU.</p> <p>Die im Beschlusssentwurf vorgeschlagenen Ergänzungen des § 24 in Verbindung mit § 25 der KFE-RL entsprechen diesen Empfehlungen (siehe Empfehlung 4.6).</p> <p>Der S3-Leitlinie folgend, führt nicht das alleinige Vorliegen eines labordiagnostischen Testergebnisses mit erhöhtem PSA-Wert zu einer Biopsie (siehe Empfehlung 4.4.),</p>	<p><u>PatV, KBV</u>: zustimmende Kenntnisnahme</p> <p><u>GKV-SV</u>: siehe 4, ein Beleg, dass durch die vorgetragene Vorgehensweise die festgestellte Bilanz des Screenings eine andere wäre, wird nicht vorgelegt.</p>	Keine Änderung

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung durch UA MB	Änderung am Beschlussentwurf
			<p>sondern diese wird erst nach einer zusätzlichen auffälligen digitalen-rektalen Untersuchung (DRU) und einem steigenden PSA-Wert (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens) empfohlen (siehe Empfehlung 4.6). Der Beschlussentwurf berücksichtigt dies.</p> <p>Die S3-Leitlinie stellt aber ebenfalls dar, dass eine alleinige Durchführung einer DRU wiederum nicht ausreichend ist, weil die Sensitivität der PSA-Bestimmung höher ist als die Sensitivität anderer Verfahren (siehe zu Empfehlung 4.2 und Statement zu 4.3). Deswegen ist die Durchführung einer labordiagnostischen Untersuchung in Kombination mit einer DRU für ein erfolgreiches Screening erforderlich.</p> <p>Die Gefahr einer Übertherapie, dass Untersuchungen durchgeführt werden, die ohne das Screening nicht durchgeführt worden wären, ist existent. Durch die in der S3-Leitlinie vorgeschriebene Abklärungsdiagnostik – wie oben dargestellt -, kann diese Gefahr jedoch auf ein Minimum reduziert werden.</p> <p>Die darüber hinaus im Entwurf der Position A vorgesehene verpflichtende, ausführliche Beratung vor der Inanspruchnahme des Screenings wird ausdrücklich begrüßt. Zusammen mit der neuen Versicherteninformation wird eine fachlich versicherte Aufklärung sichergestellt und erlaubt es allen Männern eine informierte Entscheidung zu treffen.</p> <p>Das vom IQWiG bemängelte Fehlen von Daten zur gesundheits-bezogenen Lebensqualität kann nicht im Umkehrschluss aus diesem Fehlen geschlossen werden, dass die Lebensqualität durch ein PSA-Screening abnimmt. Das Gleiche gilt für die fehlenden Daten zu unerwünschten Ereignissen.</p>		

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung durch UA MB	Änderung am Beschlussentwurf
			<p>Die durch neuere Studien belegten Vorteile einer Früherkennung mit genauen Qualitätsvorgaben und medizinischem Vorgehen über die bundesweite KFE-RL überwiegen mögliche negative Folgen durch eine Übertherapie.</p> <p>(siehe Tsodikov A. et al., Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC und PLCO Trials, Annals of Internal Medicine, Vol. 167 No. 7, 3. October 2017: 449-456).</p> <p>Aufgrund der zu erwartenden Erhöhung der Inzidenz und Prävalenz in der deutschen Bevölkerung sowie der neueren Studienlage, die einen positiven Nutzen des Screenings sieht, ist die Einführung eines PSA-Screening in die KFE-RL geeignet, erhöhte Prostatawerte frühzeitig zu erkennen sowie ein entsprechendes Monitoring und einen vorgelagerten Therapiebeginn zu ermöglichen. Dies führt in Folge zu einer Absenkung der Sterberate durch Prostatakrebs.</p> <p>Deshalb unterstützt der VDGH den Beschlussentwurf der Position A.</p>		
6.	BÄK	Die Bundesärztekammer (BÄK) unterstützt den mit „A“ gekennzeichneten Beschlussentwurf einschließlich der dazugehörigen Beauftragung des IQWiG mit der	<p>Aus Sicht der Bundesärztekammer sollte jedoch die Bedeutung der individuellen Entscheidungsfindung des Versicherten noch deutlicher hervorgehoben werden und bereits im Zusammenhang mit der Ankündigung des Anspruchs auf die Laborleistung zur Bestimmung des PSA-Wertes genannt werden.</p> <p>Damit wird die Wahrscheinlichkeit gesteigert, dass die in den tragenden Gründen zu Position A statuierte Vorhersage, wonach <i>„das individuelle Vorgehen und die gemeinsame Entscheidungsfindung [...] zu einem</i></p>	<p><u>PatV, KBV:</u> Der § 25 konkretisiert, welche Leistungsbestandteile die klinischen Untersuchungen und die Laboruntersuchung jeweils umfassen.</p> <p>In § 26a ist ausführlich die Information und Aufklärung geregelt.</p> <p>Aus rechtlicher Sicht (sowie aus Gründen der</p>	<p><u>PatV, KBV:</u> Keine Änderung</p>

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung durch UA MB	Änderung am Beschlussentwurf
		<p>Erstellung einer Entscheidungshilfe</p> <p>Aus Sicht der BÄK sollte jedoch die Bedeutung der individuellen Entscheidungsfindung des Versicherten noch deutlicher hervorgehoben werden und bereits im Zusammenhang mit der Ankündigung des Anspruchs auf die Laborleistung zur Bestimmung des PSA-Wertes genannt werden.</p> <p>Dazu sollte in § 25 Abs. 2 ein zweiter Spiegelstrich wie folgt ergänzt werden:</p> <p>- die Durchführung der Laboruntersuchung setzt die vorher stattgefunden Information und Aufklärung nach</p>	<p><i>differenzierten Einsatz der PSA-Bestimmung [führe] und [...] so den im IQWiG-Bericht genannten Schaden durch Überdiagnosen und falsch-positiv Befunde“</i> minimiere, auch tatsächlich eintritt.</p> <p>Dies entspricht auch der in den tragenden Gründen zu Position A vorgetragenen Bezugnahme auf die Empfehlungen der U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) von 2018. Darin wird ausdrücklich betont, dass in der Zielgruppe der Männer zwischen 55 und 69 Jahren die Entscheidung für ein PSA-basiertes Prostatakarzinom-Screening individuell und in Abwägung zwischen dem potentiellen Nutzen und dem potentiellen Schaden des Screenings gemeinsam mit der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt zu treffen ist.</p> <p>In den Empfehlungen der U.S. Preventive Services Task Force wird gleichzeitig davon abgeraten, bei solchen Männern eine PSA-Bestimmung durchzuführen, die einen Wunsch nach dieser Früherkennungsuntersuchung von sich aus nicht äußern. Diese Empfehlung dürfte in Deutschland mit der Aufnahme des Screeningangebots in die Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des G-BA schwierig zu berücksichtigen sein, da ein Früherkennungsangebot, das im Leistungskatalog der GKV verankert ist, mit regelmäßigen Erinnerungs- oder Aufforderungsschreiben an die Versicherten einhergehen wird.</p> <p>Die in den tragenden Gründen zu Position A zur Unterstützung der Argumentation für die Einführung des PSA-basierten Screenings genannte S3-Leitlinie Prostatakarzinom (AWMF-Registernummer: 043/022OL) betont gleichfalls die Bedeutung der informierten Aufklärung. Allerdings beschränkt sich die Darstellung auf die Wiedergabe jenes Expertenkonsensus, nach dem</p>	<p>Übersichtlichkeit der Regelung) ist es nicht sinnvoll, den § 25 Absatz 2 noch um einen weiteren Satz zu ergänzen, der inhaltlich nicht zu dem übrigen Regelungsgehalt des § 25 passt.</p> <p><u>GKV-SV:</u> Ein Beleg, dass durch eine „individualisierte“ Vorgehensweise die festgestellte Bilanz des Screenings eine andere wäre, wird nicht vorgelegt. Außerdem fehlt bei der Empfehlung der USPSTF eine konkrete Screeningstrategie (z. B. Intervall, Abklärung), Somit fehlen grundlegende Voraussetzungen für ein Screening und insbesondere für ein organisiertes Programm mit Einladungsverfahren.</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung durch UA MB	Änderung am Beschlussentwurf
		§ 26a und eine entsprechende Entscheidungsfindung zugunsten der Durchführung der Früherkennungsuntersuchung mittels Bestimmung des PSA-Wertes im individuellen Fall voraus	Männer ab einer bestimmten Altersgruppe über die Möglichkeit einer Früherkennung des Prostatakarzinoms informiert werden sollten. Hierzu existiert ein gleichfalls in der Leitlinie dokumentiertes (und in den tragenden Gründen nicht erwähntes) Sondervotum der DEGAM, welches eine solche aktive Ansprache – in Übereinstimmung ist mit den Empfehlungen der U.S. Preventive Services Task Force – nicht empfiehlt.		

II. Stellungnahmen zur Erstellung der geplanten Versicherteninformationen

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung durch UA MB	Änderung am Beschlusentwurf
7.	DGU	<p>Die Versicherteninformation vor PSA-Bestimmung entsprechend §26a soll laut BE durch das IQWiG erstellt werden.</p> <p>Die DGU hält es für unabdingbar, dass auch die Fachgesellschaft in die Erstellung der Versicherteninformation involviert wird. Die DGU schlägt daher vor, dass sie einen ausgewiesenen Vertreter benennt, der sich an der Erstellung beteiligt.</p>	<p>Es ist der DGU wichtig, dass die Versicherteninformation, welche durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt erfolgen soll, in einer Weise formuliert wird, die im Interesse des Aufbaus und Erhalts einer funktionierenden Arzt-Patientenbeziehung erfolgt. Hierzu bedarf es der Einbeziehung klinisch-urologischen Sachverstands bei der Erstellung.</p> <p>Es ist zudem das Ziel der DGU, in die Versicherteninformation einen diagnostischen Algorithmus zu integrieren, welcher es in der Folge dem Patienten und dem aufklärenden Arzt leichter macht, das weitere Vorgehen entsprechend der Höhe des gemessenen PSA-Werts festzulegen. Dieses kann (bei eindeutig pathologischen PSA-Werten) die Entnahme von Prostatastanziopsien als auch vor allem die Bestimmung des Intervalls bis zur PSA-Kontrolle sein. Somit könnten die aktuellen Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Früherkennung des Prostatakarzinoms optimal umgesetzt werden.</p>	<p><u>PatV, KBV</u>: zustimmende Kenntnisnahme; eine Versicherteninformation sollte schnellstmöglich durch das IQWiG erstellt werden.</p> <p>GKV-SV: Wird eine Patienteninformation erstellt, soll diese eine den etablierten Vorgaben für eine Evidenz basierte, der „Guten Praxis Patienteninformation“ entsprechende sein.</p>	Keine Änderung

8.	DEGRO	Aufklärungsbögen	Unabhängig von dem obigen Vorschlag erwartet die DEGRO, dass bei Beauftragung des IQWiG durch den GBA bei zu erstellenden Aufklärungsbögen eine Beteiligung von Fachexperten der betroffenen Fachgesellschaften verbindlich gefordert wird. Nur hierdurch kann gewährleistet werden, dass mögliche inhaltliche Fehler frühzeitig erkannt und noch geändert werden können.		Keine Änderung
----	-------	------------------	---	--	----------------

III. Stellungnahmen insbesondere mit Schwerpunkt zu (weiterer) Abklärungsdiagnostik

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung durch UA MB	Änderung am Beschlussentwurf
9.	HOLOGIC Deutschl and GmbH	Ein Prostata-Screening mittels PSA ist sinnvoll, das PSA-Screening sollte jedoch bei positivem PSA-Testergebnis sofort durch einen weiteren PCA3-Test abgeklärt wird. Der Test auf PCA3 kann zusätzliche Informationen zur	Die Verwendung des Serumtests auf prostataspezifisches Antigen (PSA) zum Prostatakrebscreening hat zur diagnostischen Biopsie von kleineren, zuvor nicht erkannten Tumoren (1) geführt und so ein neues diagnostisches Dilemma geschaffen: Nur ein Bruchteil der Männer mit erhöhten Serum-PSA-Werten haben nachweisbaren Prostatakrebs. Männer mit mindestens einer negativen Biopsie haben oftmals persistent erhöhte Serum-PSA-Werte, die primär durch eine vergrößerte Prostata und benigne Prostatahyperplasie (BPH) bedingt sind. Trotzdem leidet ein signifikanter Anteil der Männer mit leicht erhöhtem Serum-PSA (2,5 – 4,0 µg/L) aktuell oder zu einem späteren Zeitpunkt an klinisch signifikantem Prostatakrebs (1). Obwohl die Biopsie noch immer der Goldstandard zum Nachweis von Prostatakrebs ist, sind genauere Tests mit	<u>PatV, KBV</u> : Bei einem auffälligen PSA-Wert sind weitere Abklärungsuntersuchungen angezeigt, die im Rahmen der Krankenbehandlung nach § 27 SGB V erfolgen. Hierbei wird auf die S3 Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms verwiesen.	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung durch UA MB	Änderung am Beschlusentwurf
		<p>medizinischen Notwendigkeit einer diagnostischen Biopsie der Prostata bei einem positiven PSA-Test liefern. Der PCA3-Test kann somit die oft falsch positiven Ergebnisse einer reinen PSA-Testung stratifizieren und als Abklärungstest nach positivem PSA-Test und vor einer Biopsie der Prostata dienen. Die Belastung oder der Schaden durch unnötige Biopsien als Folge eines rein PSA-basierten Prostata-Screening kann reduziert werden.</p>	<p>besserer Spezifität erforderlich, die als Entscheidungshilfe zur Prostatabiopsie herangezogen werden können. PCA3 (auch als „PCA3DD3“ oder „DD3PCA3“ bezeichnet) ist eine nicht kodierende prostataspezifische RNA, die in Prostatakrebszellen stark überexprimiert ist und eine mediane 66-fache Upregulation im Vergleich zu benachbartem benignem Gewebe aufweist (2).</p> <p>Im Gegensatz dazu ist die PSA-Genexpression in kanzerösen und benignen Prostatazellen ähnlich; PSA-RNA-Werte können daher zur Normalisierung für die Menge der prostataspezifischen Ribonukleinsäure (RNA) in molekularen Testproben verwendet werden. Die Durchführbarkeit von quantitativen PCA3-basierten Molekultests mit Urinsedimenten (2) und Vollurin (3) wurde nachgewiesen. Der ProgenSA PCA3 Assay verwendet Vollurin, der im Anschluss an eine digitale rektale Untersuchung (DRE) mit drei Druckanwendungen pro Prostata-Lappen gesammelt wurde. Bei der digitalen Rektaluntersuchung werden Prostatazellen durch das Prostata-Gangsystem in den Harntrakt freigesetzt, wo sie im Erststrahlurin gesammelt werden können. Der Urin wird durch Zugabe von Urintransportmedium (UTM) verarbeitet, das die Zellen lysiert und das RNA stabilisiert. PCA3- und PSA-RNA werden quantifiziert und der PCA3 Score wird auf der Grundlage des Anteils an PCA3-/PSA-RNA ermittelt. Zusätzlich zur Normalisierung des PCA3-Signals dient die Messung von PSARNA auch zur Bestätigung, dass die Ausbeute von prostataspezifischer RNA ausreichend ist, um zu einem gültigen Ergebnis zu führen. Höhere PCA3-Scores korrelieren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer positiven Prostatabiopsie.</p>	<p>GKV-SV:</p> <p>Die Abklärungsdiagnostik war nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung.</p> <p>Der Abschlussbericht des IQWiG erläutert, dass es derzeit noch keine allgemein akzeptierte risikoadaptierte Screeningstrategie gibt. Insgesamt ist festzuhalten, dass unklar ist, ob und wie sich die genannten Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden auf das Nutzen-Schaden-Verhältnis des Prostatakarzi-nomscreenings genau auswirken.</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung durch UA MB	Änderung am Beschlussentwurf
			<p>Literatur</p> <p>1. Bussemakers, M.J.G., A. Van Bokhoven, G.W. Verhaegh, F.P. Smit, H.F.M. Karthaus, J.A. Schalken, F.M.J. Debruyne, N. Ru, and W.B. Isaacs. 1999. DD3: A New Prostate-Specific Gene, Highly Overexpressed in Prostate Cancer. <i>Cancer Res.</i> 59:5975-5979.</p> <p>2. Hessels, D., J.Mt. Klein Gunnewiek, I. van Oort, H.F.M. Karthaus, G.J.L. van Leenders, B. van Balken, L.A. Kiemeny, J.A. Witjes, and J.A. Schalken. 2003. DD3PCA3-based Molecular Urine Analysis for the Diagnosis of Prostate Cancer. <i>European Urology.</i> 44:8-16.</p> <p>3. Groskopf J., S.M. Aubin, I.L. Deras, A. Blase, S. Bodrug, C. Clark, S. Brentano, J. Mathis, J. Pham, T. Meyer, M. Cass, P. Hodge, M.L. Macairan, L.S. Marks, and H. Rittenhouse. 2006. Aptima PCA3 Molecular Urine Test: Development of a Method to Aid in the Diagnosis of Prostate Cancer. <i>Clin Chem.</i> 52:1089-95.</p>		
10.	DRG	Deutsche Röntgen-gesellschaft e.V. (DRG) unterstützt Position A.	<p>Aus Sicht der DRG würden wir gerne hervorheben, dass eine alleinige PSA-Wert-Bestimmung sicherlich umstritten sein kann, wie es auch der IQWiG-Abschlussbericht widerspiegelt, aber die Kombination z.B. mit einer Magnetresonanztomographie die Aussagekraft des PSA-Wertes und die Diagnostik des Prostatakarzinoms deutlich verbessert. Eine Aussprache gegen ein Screening (bzw. Position B) würde aus unserer Sicht ein falsches Zeichen an die Bevölkerung sein und eine verzögerte Detektion klinisch relevanter Prostatakarzinome nach sich ziehen.</p> <p>Die multiparametrische MRT-Diagnostik (MR-Prostatographie) ist nach den aktuellen internationalen Leitlinien mittlerweile fester Bestandteil der Prostatakarzinomdetektion bei Männern ab dem 55. Lebensjahr mit auffälligem PSA-Test [s. EAU Guideline, Drost et al. 2020 Eur Urol]. Durch einen PSA-Screening-Test (ggf. ergänzt durch Risikokalkulatoren oder molekulare Marker) und bei positivem PSA-Schwellenwert (Cutoff-Wert</p>	<p><u>PatV, KBV:</u> siehe Würdigung lfd. Nummer 9</p> <p>GKV-SV: Siehe auch Würdigung zu lfd. Nr. 9.</p> <p>Im IQWiG-Abschlussbericht ist dargestellt, dass zur Beantwortung der Frage, ob sich mithilfe von Screeningstrategien, welche die mpMRT beinhalten, die Überdiagnosen ohne eine Verschlechterung bei der Mortalität reduzieren lassen, zwei</p>	Keine Änderung

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung durch UA MB	Änderung am Beschlussentwurf
			<p><4ng/ml) einer anschließenden qualitativen (multiparametrischen) MRT-Untersuchung können klinisch signifikante Prostatakarzinome früher und besser diagnostiziert werden und somit auch früher therapiert werden. Eine Senkung der Anzahl der nötigen Biopsien, eine bessere Risikostratifizierung und letztendlich eine Senkung der Mortalität und unnötigen Übertherapie sind die Folge eines solchen Vorgehens.</p> <p>Eine Koppelung eines PSA-Screening-Testes an eine weitere Diagnostik z.B. analog der EAU-Empfehlung scheint somit aktuell das beste Vorgehen [Gandaglia et al. Eur Urol 2020]. In diesem Zusammenhang halten wir einen Anspruch auf eine Früherkennung mittels PSA-Test (bzw. Position A) bei Männern für sinnvoll.</p> <p>Die PROBACE-Studie (50.000 Teilnehmer; größte nationale und viertgrößte internationale PSA-Screening-Studie) wird den Stellenwert des PSA-Screenings und auch eine mögliche Einbindung der multiparametrischen MRT in Deutschland mit entsprechender Evidenz weiter bestimmen können [Arsov et al. 2013 Eur Urol].</p> <p>Literatur</p> <p>Drost et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. European Urology 2020.</p> <p>Gandaglia et al. Structured Population-based Prostate-specific Antigen Screening for Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2019. European Urology 2020</p> <p>Arsov et al. Prospective Randomized Evaluation of Risk-adapted Prostatespecific Antigen Screening in Young Men: The PROBACE</p>	<p>neue Screening-RCTs gestartet wurden, deren Ergebnisse jedoch frühestens 2028 erwartet werden.</p>	

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung durch UA MB	Änderung am Beschlussentwurf
11.	BECK-MAN COULT-ER	<p>Nach einem auffälligen PSA-Testergebnis sollten Biomarker wie der Beckman Coulter Prostate Health Index -PHI (FDA-zugelassen, CE gekennzeichnet) ergänzend durchgeführt werden, um zu entscheiden, ob eine Biopsie tatsächlich notwendig ist.</p> <p>Weitere gut evaluierte Risikokalkulatoren, die verfügbar sind, können zudem das Risiko für eine Prostatakrebs-erkrankung innerhalb der nächsten Jahre vorhersagen. Auch diese sollten im Richtlinien-beschluss</p>	<p>Grundsätzlich unterstützen wir den Vorschlag der Vertreter*innen der Position A der Befürwortung eines Anspruchs auf eine Früherkennung von Krebserkrankungen der Prostata mittels PSA-Test ab dem Alter von 55 Jahren bis zum Ende des 69. Lebensjahres. Begleitet werden sollte ein solcher Anspruch durch ein Beratungsgespräch der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes auf der Basis einer Versicherteninformation.</p> <p>Das Vorgehen bei auffälligem Screening-Ergebnis wird in Beschlussentwurf und tragenden Gründen allerdings nicht ausreichend klar. (Wir verweisen hierzu auf die ursprüngliche Frage des G-BA: Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination zum eindeutigen Nachweis - Abklärungsdiagnostik - geeignet?).</p> <p>Die kritisierte Überdiagnostik in Folge eines Screenings mittels PSA basiert im Wesentlichen auf der Durchführung von (überflüssigen) Prostata-Biopsien. Die Frage, wie diese Überdiagnostik reduziert werden kann, sollte Bestandteil des Richtlinien-beschlusses zur Krebsfrüherkennungs-Richtlinie/KFE-RL sein.</p> <p>Die negativen Auswirkungen des PCa-Screenings mittels PSA-Test können auf zwei Arten begrenzt werden: 1) Nutzung einer geeigneten Strategie zur Verringerung der Anzahl negativer (unnötiger) Biopsien und Verbesserung der Detektion von klinisch bedeutsamen PCa mit Hilfe bildgebender Verfahren (mpMRI), innovativen Biomarkern, wie dem Prostate Health Index- PHI und einer Risikokalkulation, die bei der Risikostratifizierung unterstützen. 2) Angebot alternativer Behandlungsmaßnahmen, wie eine aktive Überwachung bis</p>	<p><u>PatV, KBV:</u> siehe Würdigung lfd. Nummer 9</p> <p>GKV-SV: siehe Würdigung lfd. Nr. 1, 3 und 9.</p>	Keine Änderung

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung durch UA MB	Änderung am Beschlusentwurf
		<p>angemessen berücksichtigt werden.</p> <p><u>Konkret:</u></p> <p>§ 25 wird ergänzt: "...- (2) Die Laboruntersuchung umfasst bei Männern folgende Leistung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung der Menge eines prostata-spezifischen Antigens (PSA) im Blut (Cut-off-Wert < 4 ng/ml). - Bestimmung des Prostata-Gesundheitsindex (PHI) im Blut bei Männern mit PSA 2 - 10ng/mL oder verdächtiger digitaler Rektaluntersuchung oder Harnsymptomen zur Verfeinerung 	<p>hin zu einer radikalen Prostatektomie für Männer mit risikoarmer, niedrig-gradigen und indolentem PCa, die sich als sichere Behandlungsoptionen bewährt haben.</p> <p>Wir halten insbesondere den Prostate Health Index - PHI (FDA-zugelassen, CE gekennzeichnet) für geeignet, Überdiagnostik i.R. von PSA-basierten Screening-Maßnahmen zu verringern.</p> <p>Auf unsere ausführlichen Vorträge hierzu sowohl im IQWiG-Verfahren als auch gegenüber dem G-BA weisen wir zur Vermeidung von Wiederholungen nochmals ausdrücklich hin.</p> <p>Kurz:</p> <p>PHI richtet sich auf die Nachverfolgung von „auffälligen“ PSA-Ergebnissen: Der PHI-Test ist für Patienten mit PSA 2-10ng/mL in der EU (CE) und 4-10ng/mL in den USA (FDA) validiert. Wir empfehlen daher, PHI nach einem verdächtigen PSA (Cut-off > 4ng/mL) einzusetzen</p> <p>Der PHI ist eine Kombination der Blutkonzentrationswerte des PSA, freien PSA und [-2]proPSA, die dann mittels einer mathematischen Formel und der Korrelation der Wahrscheinlichkeit, dass PCa in der Biopsie bei Männern >50 Jahre ohne verdächtige DRE und mit einem PSA-Wert zwischen 2ng/ml und 10ng/ml erkannt wird, zu einem Index zusammengefasst werden (2).</p> <p>Die Werte der Sensitivität und Spezifität des PHI-Index sind in Tabelle 1 dargestellt. (2). Die Risikobewertung der PCa-Erkennung mit dem Beckmann Coulter PHI-Test ist in Tabelle 2 aufgeführt (2).</p>		

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung durch UA MB	Änderung am Beschlusentwurf
		<p>der Risikoabschätzung von PCa (PHI-Cut-off-Wert > 25 oder PCa-Risikoabschätzungstabelle nach IFU-Instruction For Use)".</p>	<p>Weiter ist zu berücksichtigen: Eine Analyse und ein Modell (MISCAN-Model) aus dem ERSPC-Studienergebnis haben gezeigt, dass die Einbeziehung des PHI-Index in eine Screening-Strategie nicht nur zu einer Reduktion der unnötigen negativen Biopsie von 23% führt, sondern auch zu niedrigeren Screening-Kosten um 1% und zu niedrigeren Diagnosekosten um 17%. Außerdem kommt es zu einer Erhöhung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses um 11%, verglichen mit einem ausschließlich PSA-basierten Screening (3,4).</p> <p>Es sind somit evaluierte Risikokalkulatoren verfügbar, die das Risiko für eine Prostatakreberkrankung innerhalb der nächsten Jahre vorhersagen können. Diese basierend beispielsweise auf dem Alter, PSA, PHI, DRE, Familienanamnese, Prostatavolumen und einer früheren negativen Biopsie. Derartige Risikokalkulatoren können die Anzahl zukünftiger PSA-Tests, Biopsien oder Überdiagnosen reduzieren (1).</p> <p>Literaturverzeichnis</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Stacy Loeb, Sanghyuk S. Shin, Dennis L. Broyles, et al. Prostate Health Index improves multivariable risk prediction of aggressive prostate cancer. <i>BJU Int.</i> 2017 Jul;120(1):61-68 2. Beckman Coulter Access total PSA assay instruction for use - A85067 J (https://www.beckmancoulter.com/download/file/phxA85067J-EN_US/A85067J?type=pdf) 3. Heijnsdijk EA, de Carvalho TM, Auvinen A, et al. Cost-effectiveness of prostate cancer screening: a simulation study based on ERSPC data. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2015;107:366. 4. Heijnsdijk EA, Denham, de Koning. The Cost-Effectiveness of Prostate Cancer Detection with the Use of Prostate Health Index (PHI). <i>Value in Health</i> 19 (2016) 153-157 		

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung durch UA MB	Änderung am Beschlussentwurf
			<p>Tabelle 1: Klinische Sensitivität und Spezifität für PCa-Grenzwerte des Beckman Coulter PHI bei Männern mit unauffälliger DRE (WHO Kalibrierung des PSA und freien PSA) – IFU A80984 K (2) (s. Stellungahme)</p> <p>Tabelle 2: Risikobewertung der PCa-Erkennung mit dem Beckmann Coulter PHI-Test bei Patients mit einem PSA-Wert zwischen 2 und 10 ng/mL (Hybritech Kalibrierung des PSA und freien PSA) – IFU A80984 K (2) (s. Stellungahme)</p>		

B. Stellungnahmen mit Schwerpunkt zur Position B (keine Änderung der KFE-RL)

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung durch UA MB	Änderung am Beschlussentwurf
12.	DGEpi	Die Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) e.V. schließt sich der Argumentation für die Position B an. Sie folgt der Einschätzung und Bewertung des IQWiG	<p>Die Darstellung der IQWiG Ergebnisse (2.1.1) zur Verwendung eines einmaligen PSA-Screening Testes mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml kommt zu dem Resultat, dass „das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test deutlich mehr Männern durch Überdiagnosen [schadet] als es Männern nutzt.“ und „...“, dass der Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test den Schaden nicht aufwiegt.“</p> <p>Dieser wissenschaftlichen Bewertung schließt sich die DGEpi an.</p> <p>Es sei in diesem Zusammenhang angemerkt, dass für einen möglichen Nutzen der in Position A angedachten einmaligen PSA-Bestimmung (in einer scheinbar willkürlichen</p>	<p><u>GKV-SV</u>: zustimmende Kenntnisnahme</p> <p><u>PatV, KBV</u>: Seitens der Patientenvertretung und der KBV wird deutlich „4.5.3 Ergebnisse zum Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome“ des IQWiG-Abschlussberichts als wichtig gewichtet.</p>	Keine Änderung

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung durch UA MB	Änderung am Beschlussentwurf
			<p>Alterspanne von 55-69 Jahren) keine hochwertige Evidenz gesehen wird bzw. vorgelegt wurde.</p> <p>Ein möglicher Nutzen durch ein PSA-Screening mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml ließe sich nur im Rahmen eines qualitätsgesicherten, regelmäßigen Screenings nach europäischen Leitlinien (u.a. mit Qualitätssicherung der PSA Messung und Einladungssystem) diskutieren.</p>	<p>Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test. Der Inzidenzdichtequotient liegt bei 0,67 (95 %-KI [0,58; 0,78]). Somit ergibt sich für den Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome ein Hinweis auf einen Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test.</p>	
13.	DEGAM	<p>Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) schließt sich dem Fazit der IQWiG-Stellungnahme und damit den Vertreter*innen der Position B an: Ein</p>	<p>Das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test schadet deutlich mehr Männern durch Überdiagnosen und falsch-positive Befunde, als es Männern nutzt (IQWiG-Abschlussbericht S10-01). Für eine ausführlichere Begründung verweisen wir auf das DEGAM-Sondervotum in der S3-Leitlinie „Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ und die DEGAM-Praxisempfehlung „Hausärztliche Beratung zu PSA-Screening“.</p> <p>Die von den Vertreter*innen der Position A vorgeschlagene einmalige PSA-Bestimmung in einer bestimmten</p>	<p><u>GKV-SV</u>: zustimmende Kenntnisnahme</p> <p><u>PatV, KBV</u>: siehe Würdigung lfd. Nummer 12</p>	Keine Änderung

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung durch UA MB	Änderung am Beschlusentwurf
		Prostatakrebs-Screening mittels Bestimmung des PSA-Wertes wird nicht empfohlen.	Altersgruppe ist hinsichtlich Nutzen und Schaden nicht ausreichend untersucht.		
14.	DEGAM	Die DEGAM sieht das Abtasten der Prostata vom After aus als Früherkennungsmaßnahme für Prostatakrebs kritisch.	Die positiven und negativen prädiktiven Werte des Abtastens der Prostata vom After aus als Früherkennungsmaßnahme für Prostatakrebs sind im primärmedizinischen Setting zu schlecht, als dass dieser Test routinemäßig zum Einsatz kommen sollte (Naji et al., Ann Fam Med 2018;16:149-154).	<u>GKV-SV:</u> zustimmende Kenntnisnahme	Keine Änderung
15.	EbM-Netzwerk	Das EbM-Netzwerk unterstützt die „Position B“ und spricht sich gegen eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL) aus.	Das EBM-Netzwerk unterstützt die Nutzenbewertung und das Fazit des IQWiG. Die einbezogenen neun randomisierten kontrollierten Studien bieten eine ausreichende Evidenzbasis. Es wurde in allen Studien ein Screening mittels PSA-Test mit keinem Screening verglichen. Die Studien unterschieden sich u.a. in der Screeningstrategie, z.B. dem PSA-Cut-off-Wert, der Dauer des Screenings, der Anzahl der Screeningrunden und der Screeningintervalle. Daher war es angemessen und erhöhte die Aussagekraft, die länderspezifischen Studien der ERSPC-Studie als separate Studien zu betrachten. Die eingehende Bewertung und die sorgfältige Abwägung von Nutzen und Schaden des PSA-basierten Screenings sind detailliert nachvollziehbar. Die negative Nutzen-Schaden-Bilanz ergab sich folgerichtig aus	<u>GKV-SV:</u> zustimmende Kenntnisnahme <u>PatV, KBV:</u> siehe Würdigung lfd. Nummer 12	Keine Änderung

Lfd. Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung durch UA MB	Änderung am Beschlussentwurf
			<p>der zutreffenden Ermittlung der patientenrelevanten Endpunkte und der Screeningschäden.</p> <p>Für die Endpunkte prostatakarzinomspezifische Mortalität und Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome ergab sich jeweils ein Hinweis auf Nutzen (für PSA-Cut-Off <4ng/ml). Für den Endpunkt Gesamtsterblichkeit ließ sich kein Nutzen nachweisen. Dagegen zeigte sich für die Konsequenzen der Überdiagnosen und der falsch-positiven PSA-Tests jeweils ein Beleg für einen Schaden. Nachfolgende Biopsien können zu Komplikationen führen. Die Übertherapien führen zu frühen Nebenwirkungen, die lebenslang bestehen bleiben. So stehen drei Männer mit vermiedenen Diagnosen von metastasiertem Prostatakrebs bis zu 60 Männer mit unnötigen Diagnosen und Behandlungen gegenüber. Das PSA-basierte Screening schadet erheblich mehr Männern durch falsch-positive Tests und Überdiagnosen als es Männern durch eine frühere Diagnose des Krebses nutzt.</p> <p>Deshalb spricht sich das EBM-Netzwerk grundsätzlich gegen die Einführung eines Screenings auf Prostatakarzinom mittels Bestimmung des PSA aus.</p> <p>Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass es für den Nutzen eines einmaligen PSA-Tests, wie er in Position A gefordert wird, keinerlei Evidenz gibt. Der Nutzen eines PSA-basierten Screenings bleibt selbst für Männer mit erhöhtem Prostatakrebsrisiko fraglich. Nicht zuletzt fehlt es z.B. bei familiärem Prostatakrebs an ausreichender Evidenz, dass das Metastasierungs- oder Sterblichkeitsrisiko relevant erhöht ist. Letzteres kann nur für die eher seltenen Fälle mit erblichem BRCA2-Gen angenommen werden.</p>		

D-3 Mündliche Stellungnahmen

D-3.1 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikte

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden am 27. August 2020 fristgerecht zur Anhörung eingeladen.

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kapitels 5. Abschnitt VerFO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kapitel Anlage I, Formblatt 1 VerFO (abrufbar unter www.g-ba.de).

Im Folgenden sind die Teilnehmenden der Anhörung am 10. September 2020 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/Titel/Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) e.V.	Dr. med. Thomas Kötter stellvertretender Sprecher der DEGAM-Leitlinienkommission	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Thomas Wiegel Vertreter der DEGRO	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)	Prof. Dr. med. Jens Rassweiler Präsident DGU	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja
	Prof. Dr. med. Maurice Stephan Michel Generalsekretär DGU	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)	Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. Heinz-Peter Schlemmer Vorstandsmitglied der AG Onkologische Bildgebung DRG	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
	Priv.-Doz. Dr. med. Lars Schimmöller Vorsitzender der AG Uroradiologie und Urogenitaldiagnostik DRG	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja

BECKMAN COULTER	Prof. Dr. Thomas Kersting Consultant	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hologic Deutschland GmbH	Dr. Alexander Hoffmann Director Market Access EU North	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband der Diagnostika Industrie - VDGH e.V.	Birgitt Schäfer Stellv. Geschäftsführung	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein

Frage 1: Anstellungsverhältnisse

Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beratungsverhältnisse

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Honorare

Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen

Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

D-3.2 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen

Die mündlichen Stellungnahmen wurden anhand eines Wortprotokolls, das in Anlage 3 abgebildet ist, in einem ersten Schritt danach geprüft, ob sie Inhalte enthalten, die sich auf die zur Stellungnahme gestellten Inhalte beziehen. Alle Ausführungen, für die dies sicher verneint werden konnte, wurden keiner gesonderten Auswertung im Rahmen der Dokumentation des aktuellen Stellungnahmeverfahrens zugeführt. Für die verbleibenden Wortbeiträge wurde in einem zweiten Schritt geprüft, ob sie die Inhalte der abgegebenen schriftlichen Stellungnahmen wiederholen. Sofern dies sicher bejaht werden konnte, wurden sie ebenfalls keiner gesonderten Auswertung zugeführt (s. 1. Kapitel § 12 Abs. 3 Satz 4 VerfO).

Inst./ Org.	Änderungsvorschläge/Kommentar	Würdigung durch UA MB	Beschluss- entwurf
DGU	<p>Die DGU verweist in der mündlichen Anhörung auf Daten zur einmaligen PSA-Bestimmung und die damit verbundene Vorhersagemöglichkeit, wie wahrscheinlich ein Patient an einem Prostatakarzinom erkranken wird.</p> <p>Weiter verweist die DGU auf die amerikanische Empfehlung bezüglich der Häufigkeit der PSA-Bestimmung.</p>	<p><u>PatV, KBV</u>: Zustimmung</p> <p>Die Aussage bezieht sich auf Kovac E., et al. Association of Baseline Prostate-Specific Antigen Level With Long-term Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer Among Patients Aged 55 to 60 Years: A Secondary Analysis of a Cohort in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. JAMA Netw Open. 2020;3(1):e1919284. Published 2020 Jan 3. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.19284.</p> <p>Die Tragenden Gründe werden dementsprechend ergänzt.</p> <p>Weiter erfolgt eine Klarstellung in den Tragenden Gründen bezüglich der amerikanischen Empfehlung hinsichtlich der individuellen Vorgehensweise der PSA-Testung.</p>	Keine Änderung

Inst./ Org.	Änderungsvorschläge/Kommentar	Würdigung durch UA MB	Beschluss- entwurf
DGU (S.3)	Somit folgen wir mit diesem Vorschlag A zum einen den aktuellen S3-Leitlinien zum Prostatakarzinom und zum anderen auch dem aktuellen Stand der U.S. Task Force.	<u>GKV-SV:</u> Es wird darauf hingewiesen, dass der Vorschlag A nicht den aktuellen S3-LL folgt. Hier wird z. B. eine Früherkennung ab dem Alter von 45 Jahren empfohlen bzw. gibt es ein Sondervotum der DEGAM. Ebenfalls folgt der Vorschlag A nicht der Empfehlung des USPSTF, da diese keine einmaliges Screening empfehlen, sondern ein „periodic“ PSA-Screening.	Keine Änderung
DEGAM (S.3)	ich darf die Position der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin repräsentieren, die auch in der aktuellen S3-Leitlinie, die eben schon zitiert worden ist, enthalten ist. Und zwar haben wir uns der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Urologie und den anderen beteiligten Fachgesellschaften nicht angeschlossen. Sondern ein Sondervotum eingelegt, indem wir ein proaktives Ansprechen, ein systematisches Screening von allen Männern in einer bestimmten Altersgruppe nicht empfehlen. Männer, die uns in der Hausarztpraxis ansprechen, fordern dieses eben auch schon genannte ergebnisoffene Gespräch über Vor- und Nachteile. Unserer Meinung nach befinden wir uns damit auch auf der Linie des IQWiG-Berichtes. Da-von weicht unsere Position im Hinblick auf die beiden Vorschläge, die jetzt gemacht wurden, auch nicht ab. Wir halten uns also an den Tenor des IQWiG-Papieres und an unserem eigenen Sondervotum aus der S3-Leitlinie, die in diesem Jahr aktualisiert wird und in der wir das auch weiterhin aufrechterhalten möchten.	<u>GKV-SV:</u> Es wird darauf hingewiesen, dass nicht alle Fachgesellschaften in der S3 LL eine einheitliche Empfehlung zum PSA-Screening abgeben.	Keine Änderung

<p>DRG (S. 6)</p>	<p>Wir haben in der Tat momentan neuere Ergebnisse vorliegen, dass die MRT bei der Biopsie sehr unterstützend helfen kann. Und zwar wurde in prospektiven multizentrischen Studien gezeigt, dass man bei einer Biopsie-Indikation durch PSA mehr signifikante Karzinome findet und weniger insignifikante oder sogar Biopsien vermeiden kann.</p> <p>Das heißt, wenn der Urologe aufgrund des PSA-Wertes und der ergänzenden Untersuchung, die er natürlich auch noch hat, zu einer Biopsie-Indikation kommt, kann er durchaus in Zweifelsfällen die MRT hinzuziehen, die dann wiederum helfen kann, Schaden vom Patienten abzuwenden. Das ist einerseits die Vermeidung der Biopsie, aber andererseits muss man auch sagen, dass durch eine gezielte Fusionsbiopsie auch die Dignität des Tumors weit besser bestimmt wird als durch die ungezielte davor. Wir wissen dann also auch genauer, um welchen Gleason-Grade es sich handelt und würden auch eine Übertherapie damit vermeiden.</p>	<p><u>GKV-SV:</u> Der Vorbericht zum HTA des IQWiG zur Fusionsbiopsie im Rahmen des ThemenCheckMedizin (HT18-03) kommt zu folgendem Ergebnis: Damit ergibt sich bezogen auf die patientenrelevanten Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden der Fusionsbiopsie im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie. Für den alleinigen Endpunkt „vermiedene Biopsien“ zeigte sich allerdings in einer internationalen multi-zentrischen Studie ein Effekt: Bei 28 % der Männer wurde aufgrund der vorgelagerten mpMRT keine Biopsie durchgeführt. Dies wird zwar als Vorteil gesehen; dieser ist aber nur von einem wirklichen Nutzen für den Patienten, wenn durch die vermiedene Biopsie kein klinisch signifikantes Prostatakarzinom übersehen wird. Um aber das Risiko falsch negativer Befunde abschließend beurteilen zu können, sind nach Ansicht des Essener Wissenschaftlerteams weitere Untersuchungen im Rahmen qualitativ hochwertiger Studien notwendig. Diese sollten alle patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigen sowie einen längeren Nachbeobachtungszeitraum haben als die vorliegenden drei RCTs. Derzeit leiten die Sachverständigen deshalb auch für den Endpunkt „vermiedene Biopsien“ keinen Hinweis auf einen Nutzen einer Anwendung der Fusionsbiopsie ab – trotz des vorliegenden Effekts.</p>	<p>Keine Änderung</p>
------------------------------	--	---	-----------------------

D-4 Würdigung der Stellungnahmen

D-4.1 Position A (PatV, KBV)

Aufgrund der schriftlich und mündliche vorgetragene Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten Beschlussinhalten wird der Beschlussentwurf wie folgt geändert:

Ergänzung in § 25 Absatz 2

- die Durchführung der Laboruntersuchung setzt die vorher stattgefundenene Information und Aufklärung nach § 26a und eine entsprechende Entscheidungsfindung zugunsten der Durchführung der Früherkennungsuntersuchung mittels Bestimmung des PSA-Wertes im individuellen Fall voraus

D-4.2 Position B (GKV-SV)

Aufgrund der vorgetragene Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten Beschlussinhalten ergibt sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im Beschlussentwurf.

E Anlagenverzeichnis

Anlage 1	Beschlussentwurf und Tragende Gründe im gesetzlich vorgesehenen Stellungnahmeverfahren
Anlage 2	Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf
Anlage 3	Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung gemäß 1. Kapitel § 12 VerfO zum Beschlussentwurf