

Früherkennung von Darmkrebs bei Personen mit familiärem Risiko



DOKUMENTATION DER ANHÖRUNG ZUM VORBERICHT

Projekt: S23-01

Version: 1.0

Stand: 19.11.2024

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Früherkennung von Darmkrebs bei Personen mit familiärem Risiko

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

23.11.2023

Interne Projektnummer

S23-01

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abkürzungsverzeichnis..... | iii |
| 1 Dokumentation der Anhörung | 1 |
| 2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll | 2 |
| 2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung | 2 |
| 2.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen keine Vertreterin bzw. kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat..... | 2 |
| 2.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung | 2 |
| 2.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung | 3 |
| 2.4.1 Begrüßung und Einleitung | 3 |
| 2.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Abweichende Einschätzungen in der Bewertung der Übertragbarkeit | 4 |
| 2.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Begleitevaluation bei möglicher Einführung eines familiären Darmkrebscreenings..... | 12 |
| 2.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Verschiedenes | 20 |
| Anhang A Dokumentation der Stellungnahmen | 22 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| BPI | Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. |
| DGVS | Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| TOP | Tagesordnungspunkt |

1 Dokumentation der Anhörung

Am 12.08.2024 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 05.08.2024 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 09.09.2024 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 4 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang A abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 15.10.2024 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung befindet sich in Kapitel 2.

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

2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

| Name | Organisation / Institution / Firma / privat |
|-------------------------------|---|
| Angelescu, Konstanze | IQWiG |
| Bender, Ralf | IQWiG |
| Brockhaus, Catharina | IQWiG |
| Eikermann, Michaela | IQWiG |
| Hüneburg, Robert | Externer Sachverständiger |
| Kaiser, Thomas | IQWiG (Moderation) |
| Ludwig, Leopold | Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS) |
| von Pluto Prondzinski, Markus | IQWiG |
| Rörtgen, Thilo | Protokollant (Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW) |
| Sauerland, Stefan | IQWiG |
| Sroczyński, Gaby | privat |
| Stavenow, Flora | Norgine GmbH |
| Weidendorfer, Marko | Norgine GmbH |

2.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen keine Vertreterin bzw. kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

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

| Organisation / Institution / Firma / Privatperson |
|--|
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI) |

2.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

| | Begrüßung und Einleitung |
|-------|--|
| TOP 1 | Abweichende Einschätzungen in der Bewertung der Übertragbarkeit |
| TOP 2 | Begleitevaluation bei möglicher Einführung eines familiären Darmkrebscreenings |
| TOP 3 | Verschiedenes |

2.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 15.10.2024, 09:58 bis 10:52 Uhr

Ort: KOMED – Zentrum für Veranstaltungen im MediaPark Köln,
Im Mediapark 7, 50670 Köln

Moderation: Thomas Kaiser

2.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank dafür, dass Sie gekommen sind. Vielen Dank dafür, dass Sie Stellung genommen haben zu unserem Vorbericht S23-01 zur Früherkennung von Darmkrebs bei Personen mit erhöhtem familiärem Risiko.

Wir haben heute die Erörterung in einem anderen Raum, als wir das sonst haben, auch als wir das zukünftig haben werden. Der Hintergrund ist - das ist ja nicht das IQWiG-Institut hier -, wir sind umgezogen, auf die andere Rheinseite. Das ist nicht die zentrale Botschaft, sondern die zentrale Botschaft ist, dass wir umgezogen sind. Es war eben unsicher, ob wir schon bis heute die Ausstattung der neuen Räume hinbekommen. Ab dem nächsten Mal, sollte es ein nächstes Mal für Sie geben - das hängt ja auch immer von den Themen ab -, werden wir das in den neuen Räumen durchführen - gegenüber dem alten Deutzer Hafen übrigens, falls Sie irgendwie eine Beziehung zu Köln haben, falls nicht, kann man das dann auf der Karte finden.

Aber noch mal vielen Dank dafür, dass Sie da sind, auch dass Sie Stellung genommen haben. Interessanterweise haben wir zumindest nach meiner Einschätzung relativ wenige Stellungnahmen. Aber immerhin sind 75 % der Stellungnahmen hier heute in der Erörterung vertreten, also drei von vier. Insofern einfach noch mal danke.

Bevor wir mit der Tagesordnung starten, möchte ich zwei, drei Anmerkungen vorab machen.

Die Erörterung wird - das haben Sie ja auch schon gesehen - aufgezeichnet, wird auch protokolliert. Es wird ein Wortprotokoll geführt. Ihre Äußerungen werden Ihnen, also mit Ihrem Namen, konkret zugeordnet und auch so veröffentlicht. Sie haben mit Ihrer heutigen Teilnahme Ihr Einverständnis erklärt, dass das so gemacht werden kann. Sollten Sie jetzt noch mal darüber nachgedacht haben, müssten Sie den Raum verlassen, denn dann können Sie an der Erörterung nicht teilnehmen. Aber ich sehe, dass das für Sie alle in Ordnung ist.

Wir möchten Sie bitten, dass Sie bei jedem Ihrer Redebeiträge kurz Ihren Namen sagen, damit das später auf der Aufnahme jeweils Ihnen zugeordnet werden kann. Das ist heute, glaube ich, nicht ein ganz so großes Problem, weil es nicht so viele sind, aber nichtsdestotrotz bitte nennen Sie Ihren Namen.

Wir haben für die Erörterung zwei Stunden angesetzt. Das ist, glaube ich, sehr großzügig. Ich denke, wir werden auf jeden Fall pünktlich fertig, wenn Sie auch entsprechende Rückfahrten geplant haben. Wir werden aber auf jeden Fall ausreichend Zeit haben, um die Dinge zu diskutieren, durchzudiskutieren.

Sie kennen die Tagesordnung. Unter „Verschiedenes“ können Sie selber noch Punkte anbringen, wenn das aus Ihrer Sicht nach den ersten beiden Punkten sinnvoll und notwendig ist.

Insofern ist nun meine Frage, ob Sie noch Fragen haben. - Wenn das nicht der Fall ist, dann starten wir mit dem ersten Tagesordnungspunkt. Bitte.

2.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Abweichende Einschätzungen in der Bewertung der Übertragbarkeit

Markus von Pluto Prondzinski: Guten Morgen. Ich darf in den ersten TOP einführen.

Wir beziehen uns auf die Stellungnahmen von BPI, DGVS und Norgine. In allen drei Stellungnahmen haben wir Aussagen gefunden, die in die Richtung gehen, dass ein Screening befürwortet wird, dass Übertragbarkeit, die wir untersucht haben, unter anderem im Vorbericht, angenommen wird, dass ein positiver Screeningeffekt unterstellt wird, all solche Aussagen.

Zur Begründung fanden wir immer einzelne Versatzstücke aus unserem Bericht. Ein Beispiel: Es wird ein erhöhtes Risiko konstatiert, oder es wird auf die bei Menschen mit Risiko vermehrt auftretenden Adenome, fortgeschrittenen Adenome hingewiesen. Daraus wird quasi der positive Screeningeffekt oder die Übertragbarkeit abgeleitet.

Das, was wir in unserem Bericht machen, ist, zumindest zu versuchen, diese Lücke zu füllen. Das ist die Übertragbarkeitsbewertung. Wir weisen auf Lücken hin - „Erkenntnislücken“ haben wir das im Bericht genannt -, die sozusagen dazwischen stehen. Da verweise ich auf die Einordnung des Arbeitsergebnisses: Da finden Sie das alles beschrieben.

Unsere Frage an Sie wäre jetzt, wie Sie zu diesem offensichtlich von unserem Bericht abweichenden Schluss kommen, insbesondere mit Blick auf diese Erkenntnislücken. Die Tatsache, dass wir das auf mehreren Seiten ausbreiten, macht ja schon deutlich, dass wir das für relevant halten. Und da wäre jetzt unsere Frage: Welche Überlegungen haben Sie dazu verleitet, zu einem anderen Schluss zu kommen? Welche Annahmen machen Sie eventuell bezüglich der Erkenntnislücken? Das würde uns auch interessieren. Das ist unsere erste Frage.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Ein ganz zentrales Element des Berichts ist eben diese Übertragbarkeitsfragestellung, und deswegen gerne Ihre Rückmeldung dazu. Wer

möchte? - Jemand, dessen Stellungnahme, glaube ich, nicht angesprochen wurde, aber das macht nichts. Herr Ludwig, sehr gerne, ich freue mich, dass Sie sich melden.

Leopold Ludwig: Ich vertrete im Grunde die Bank der DGVS. Aus unserer Sicht ist klar, die Evidenzlücke, die Erkenntnislücke hier wird schwierig zu schließen sein, weil die Daten sich eben nicht mehr aus randomisierten prospektiven kontrollierten Studien gewinnen lassen, sondern weil die Erkenntnis über die Häufung, über möglicherweise auch einen schnelleren Progress im Rahmen eines hereditären Kontexts überwiegend eben mit geringerer Evidenz aus Registern gezogen wird. Aus dem Grund, dass die Evidenz mehr oder weniger schon den Einzug in unseren Alltag gefunden hat, sind wir nicht erpicht auf den ganz hoch aufgehängten Schluss dieser Erkenntnislücke mittels randomisierter kontrollierter Studien, weil wir befürchten, dass es da nicht mehr möglich sein wird, Gruppen zu gewinnen, und plädieren für einen pragmatischen Ansatz, die Erkenntnis, die da ist, wenigstens dann so gut wie möglich zu evaluieren.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Gibt es dazu eine Rückmeldung des IQWiG? - Stefan Sauerland.

Stefan Sauerland: Vielen Dank. - Der Bezug auf randomisierte Studien ist natürlich bei unserer Arbeit ziemlich häufig. Es kommt auch sehr häufig vor, dass wir in den Berichten erst mal nach randomisierten Studien suchen, ganz einfach aus dem Grunde, um uns diesbezüglich abzusichern. Das bedeutet nicht in jedem Fall, dass wir erwarten, dass es dort randomisierte Studien gibt, oder dass wir in jedem Fall damit die Forderung verbinden, dass solche randomisierten Studien durchgeführt werden. Wir machen das einfach, um das Feld in dem Bereich erst mal sicherzustellen.

Der Bericht hat eben genau den Fokus auf weitere Evidenztypen. Es geht darum, die Übertragbarkeit zu bewerten. Der Punkt der Übertragbarkeit ist ja auch, glaube ich, zentral, weil das war auch das, was uns vom Gemeinsamen Bundesausschuss als Auftrag gegeben wurde, inwieweit wirklich Unterschiede bestehen, inwieweit man die Daten, die es gibt, übertragen kann. Also, wir gucken da schon sehr weit in die Kiste der nicht randomisierten Evidenz hinein. Wir haben ja auch in den früheren Berichten - jetzt gerade zur höheren Karzinomhäufigkeit und Adenomhäufigkeit - auch Fall-Kontroll-Studien angeguckt, Kohortenstudien angeguckt. Also, da, glaube ich, sind wir gar nicht weit auseinander.

Moderator Thomas Kaiser: Wenn ich aber noch mal ... Sie hatten sich gemeldet, Frau Sroczynski? - Gerne.

Gaby Sroczynski: Erst mal finde ich den Ansatz der Übertragbarkeit mit den verschiedenen Stufen im Screening gut. Das wird in entscheidungsanalytischen Modellierungen ähnlich gemacht und dann aber eben die Daten miteinander verlinkt.

Mir ist aber aufgefallen, dass zumindest beim natürlichen Verlauf des Zervixkarzinoms doch sehr viel Evidenz vorhanden ist, aber dann der Rückschluss, weil einige der Evidenz zum Beispiel zur Progressionsgeschwindigkeit nicht vorhanden ist ... Hier war der Rückschluss, dass eben doch keine Zustimmung zur Übertragbarkeit gemacht werden kann.

Es gibt aber eben die Modellierungen, die letztlich herangezogen werden könnten, um die Progressionswahrscheinlichkeit hier zu testen. Also, was würde passieren, wenn die Progressionsgeschwindigkeit tatsächlich so schnell ist, dass man mit dem Screening nicht mehr die Zervixkarzinome oder Advanced Adenome detektieren könnte? Das könnte man eben mit der FARKOR-Modellierung machen. Hierauf könnte man eventuell zurückgreifen.

Im Allgemeinen fand ich es gut, dass die Einordnung von FARKOR zu den Studien gemacht worden ist, aber ich hätte mir gewünscht, dass das eben pro Kapitel passiert wäre, dass nicht am hinteren Ende sozusagen dann erst die FARKOR-Studie hier auftaucht. Die FARKOR-Studie ist zwar keine vergleichende Studie, aber dennoch eine deutsche Studie in dieser Target-Population, und man kann einige Erkenntnisse hieraus gewinnen.

Moderator Thomas Kaiser: Jetzt haben sich gemeldet erst Herr Hüneburg und dann Stefan Sauerland und Frau Angelescu.

Robert Hüneburg: Ich habe nur eine Anmerkung zu dem, was Sie gerade zur Progressionsgeschwindigkeit gesagt hatten. Wir können das ja einfach mal als Vergleich nehmen. Ich glaube, wir haben einfach dazu fehlende Daten, denn wenn wir uns einfach mal eine hereditäre Gruppe angucken, dann haben wir zum Beispiel Patienten mit einem Lynch-Syndrom, die eine hohe Progressionsgeschwindigkeit haben, sodass wir kurze Intervalle wählen, um bei diesen Patienten entsprechend vorzusorgen. Wir haben aber gleichzeitig Patienten zum Beispiel mit einer familiären adenomatösen Polyposis, die von Kleinkind auf Adenome entwickeln, die dann einfach über einen längeren Verlauf, also 20, 30 Jahre, zum Karzinom werden, somit frühmanifest trotzdem, weil die einfach Mitte, Ende 30 erkranken. Deswegen haben wir aus meiner Sicht Schwierigkeiten, überhaupt über Progressionswahrscheinlichkeiten im familiären Kontext zu diskutieren, weil wir da einfach zu wenige Daten haben. Es ist natürlich auch die Schwierigkeit: Wie kann man in dem Punkt Daten generieren? Denn wie wollen Sie es machen? Sie können ja schlecht ein Adenom drin lassen und dann im Verlauf immer weiter kontrollieren und beobachten, wie dann die Wahrscheinlichkeit ist, weil Sie in dem Bereich immer interagieren. Ich gebe das nur zu bedenken, dass momentan, glaube ich, die Progressionsgeschwindigkeit einfach eine völlig unklare Größe in dem Ganzen ist.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Stefan Sauerland.

Stefan Sauerland: Sie hatten gerade auf familiäre adenomatöse Polyposis hingewiesen. Die ist ja ganz bewusst nicht im Rahmen des Berichtes untersucht worden.

Aber ich möchte gerne auch mal etwas zur Modellierung sagen, weil uns das natürlich sehr umgetrieben hat. Ich verrate auch keine Geheimnisse, dass natürlich die FARKOR-Studie hier der Anlass war, dass sich G-BA und IQWiG mit dem Thema beschäftigen.

Insofern haben wir uns die Modellierung sehr genau angeguckt. Ich kann ebenfalls gut nachvollziehen, dass man in einer solchen Modellierung beide Hypothesen, also dass es einfach mehr Adenome und damit auch mehr Karzinome im Endeffekt gibt, oder die andere Hypothese, dass die Adenome vielleicht nicht häufiger sind, aber schneller progredient sind und deswegen am Ende häufiger Krebs auftritt, ... dass diese beiden Dinge natürlich in einer Modellierung gut abbildbar sind und dass man auf Basis der FARKOR-Daten gewisse Ableitungen machen kann. Aber für uns ist es wirklich entscheidend, dass diese Daten empirisch gut gestützt sind und dass es wirklich Daten sind, die man quasi direkt beobachtet und wo nicht nur eine Modellierung gemacht wird, die sich dann im Sinne einer Kalibrierung an solchen Datenprofilen, wie sie beobachtet werden, ausrichten, sondern wenn man eine solche Kalibrierung macht - so verstehe ich Modellierung -, dann würde man versuchen, verschiedene Parameter zu verändern, und da ist dann eben die Progressionsgeschwindigkeit nur einer von mehreren Parametern, der variabel ist. Dementsprechend gibt es da gewisse Unsicherheiten, die es ohnehin in Modellierungen gibt, aber die jetzt hier auch eine Rolle spielen könnten oder spielen müssten.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Dann Konstanze Angelescu, bitte.

Konstanze Angelescu: Ich weiß nicht, wollten Sie darauf noch antworten, oder soll ich direkt? ... Okay.

Ich wollte noch mal darauf Bezug nehmen, dass Sie sagten, man könnte die Progressionsgeschwindigkeiten unterschiedlicher Art modellieren. Eine Frage ist: Kennen Sie vielleicht andere Modellierungen, die das schon mal gemacht haben im Kontext von familiärem Darmkrebs? Wir haben keine gefunden.

Dann wäre noch eine Frage: Ich entnehme dem, Sie haben das nicht gemacht als Teil dieser FARKOR-Modellierung, weil Sie sagten, man könnte. Die Frage ist: Warum war das nicht Teil dieser FARKOR-Modellierung, wo das doch anscheinend einer der wesentlichen Faktoren ist, die hier unbekannt sind, und eigentlich eine der wesentlichen Erkenntnislücken? War das einfach nicht Teil des Auftrags, oder gibt es andere praktische Gründe?

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Frau Sroczynski.

Gaby Sroczynski: In FARKOR war es tatsächlich der Auftrag, die Zielpopulation, die wir in FARKOR, in der Studie gefunden haben, zu modellieren und entsprechend verschiedene Screeningstrategien, also Intervalle und Altersbeginnstrategien, hier zu modellieren. Wir haben extra konservativ modelliert, das heißt, wir haben die Daten, die wir in FARKOR für die Advanced Adenome gefunden haben, für die Studie herangezogen, um eben die Progression und den Onset von der Entwicklung zu Krebs zu modellieren. Ausgeschlossen waren Personen, die HNPCC oder ein ähnliches höheres Risiko hatten.

Wir haben insgesamt in der FARKOR-Modellierung eine eher geringe Progressionsrate. Wir haben ein Lebenszeitrisiko von ungefähr 7 %. Das ist nicht so hoch im Vergleich zu anderen Modellierungsstudien, die ein sehr viel höheres Lebenszeitrisiko für unsere Zielpopulation haben. In dieser Modellierung haben wir dann eben verschiedene Alters- und Screeningintervalle für das Screening evaluiert und Schaden-Nutzen-Parameter abgebildet und natürlich auch die Kosteneffektivität. In dieser Modellierung kann man sehr schön sehen, welche Strategien eine Balance zwischen Schaden und Nutzen haben. Hier ist natürlich immer auch die Frage nach dem Threshold, wie viel man an Schaden pro Nutzen akzeptiert.

Also, man könnte diese Kalibrierung ... Wir haben es kalibriert, wie Herr Sauerland schon sagte. Das heißt, wir haben die Häufigkeiten der Advanced Adenome herangezogen pro Alter und nach Alter und Geschlecht und haben eben auf diese Advanced Adenome kalibriert. Das ergibt dann letztlich die Progressionswahrscheinlichkeiten für „gesund“ nach „Advanced Adenome“. Dann haben wir, da wir nur eine Population bis Alter 50 hatten, letztlich die Krebsfälle bis 50 herangezogen zum Kalibrieren und dann die altersspezifische Inzidenz nach Geschlecht für die Normalpopulation in Deutschland. Hier haben wir eben, wie Herr Sauerland auch schon sagte, nicht einen Faktor, sondern eben das relative Risiko herangezogen.

Das heißt, hier ist sicherlich eine höhere Unsicherheit in dieser Progression von „Advanced“ nach „Krebs“, aber diese könnte man eben auch verändern. Insgesamt ist unser Modell eher, würde ich sagen, konservativ in Richtung geringe Progression.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Markus.

Markus von Pluto Prondzinski: Direkt dazu eine Nachfrage, da wir jetzt gerade bei dem ... Wir sind zwar bei TOP 1, bei den Erkenntnislücken, aber wir sind jetzt ein bisschen in diese Modellierungsstudie eingetaucht. Ich würde gerne die Gelegenheit nutzen, direkt zu dem Punkt eine Rückfrage zu stellen, weil es uns in der Stellungnahme ein bisschen unklar geblieben ist.

Es geht in Ihrer Stellungnahme ziemlich viel um das Thema „Progressionsgeschwindigkeit“. Sie hatten gerade angedeutet, dass diese FARKOR-Modellierungsstudie konservativ modelliert und dort sozusagen eher eine geringere Progressionsgeschwindigkeit eingebaut ist. Jetzt hatte

ich aber den Eindruck, dass an mehreren Stellen in der Stellungnahme nahegelegt wird, dass es eine höhere Progressionsgeschwindigkeit gibt. Vielleicht können Sie diesen Eindruck korrigieren.

Gaby Sroczynski: Nein, meine Stellungnahme ...

Moderator Thomas Kaiser: Frau Sroczynski.

Gaby Sroczynski: Meine Stellungnahme bezog sich auf den Absatz im IQWiG-Bericht, dass es bei höherer Progressionswahrscheinlichkeit sein könnte, dass die Krebsfälle beim Screening nicht entdeckt werden könnten. Deswegen habe ich mich darauf bezogen.

In dem Modell ist es ja so, dass wir an den gefundenen FARKOR-Daten kalibriert haben, also hier insgesamt eher ein niedrigeres gesamtes Lebenszeitrisko von ungefähr 7 %. Das ist nicht wesentlich höher. Die meisten anderen Modelle haben zwischen 11 oder 20 %, je nachdem, was Sie angenommen haben, was die Risikopopulation anbetrifft. Also, man weiß ja, dass das relative Risiko für Personen, die in ihrer Familie einen Fall mit Krebs haben, niedriger ist als für Personen, die eben zwei Fälle haben, und daneben ja auch noch der Verwandtschaftsgrad eine Rolle spielt.

Insofern kann ich nicht bestätigen, dass unsere Modellierung eher eine höhere Progression hatte, sondern eher eine moderate Progression. Und wir haben es auch so dargestellt, dass die Zielpopulation eher eine Zielpopulation mit einem moderat erhöhten Risiko ist.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Von meiner Seite zwei, drei Punkte. Frau Sroczynski, Sie haben jetzt aus verschiedenen Gründen dargestellt, warum die FARKOR-Studie bzw. die Modellierung eben gerade nicht die Fragestellung des Berichts beantwortet. Das Kriterium des Einschlusses ist ja nicht, es gibt Studien aus Deutschland, weil Sie das eben so gesagt haben, Sie fänden das so schade, dass das nicht dargestellt werde, das wäre ja aus Deutschland. Das kann kein Einschlusskriterium sein, sondern das muss natürlich die unterschiedlichen Fragestellungen adressieren, die wir im Bericht haben. Das ist ja das wissenschaftliche Arbeiten. Die FARKOR-Studie adressiert keine der verschiedenen Fragestellungen, die wir eben bei der Übertragbarkeit in dem insgesamt Komplex zwei haben.

Ich möchte aber tatsächlich noch mal zurückkommen auf die ursprüngliche Frage. Die ursprüngliche Frage an alle, auch an die Firma Norgine, war: Welche zusätzliche empirische Evidenz, die wir nicht identifiziert haben, zu den einzelnen Unterpunkten der Übertragbarkeitsfragestellungen, also den verschiedenen Unterfragestellungen der Oberfragestellung zwei, kennen Sie? Wir sind natürlich interessiert daran. Wenn es weitere empirische Evidenz dazu gibt, die wir aus welchen Gründen auch immer nicht identifiziert haben, dann wäre das ja hilfreich. Gibt es solche Evidenz? Gibt es empirische Evidenz, auf

deren Basis Sie Ihre Aussage: „Sie nehmen eine Übertragbarkeit an“, - im Gegensatz zu den Aussagen des Vorberichts – stützen?

Herr Weidensdorfer bewegt das Mikrofon.

Marko Weidensdorfer: Das ist eine gute Frage, und, ich glaube, das ist ja auch eine grundsätzliche Diskussion, warum wir uns heute hier zusammenfinden und über die Stellungnahmen und den vorläufigen Bericht sprechen.

Der Kollege von der DGVS hat es schon angedeutet. Wenn man das Thema „Interventionsstudie, RCTs usw.“ als das Maß der Evidenz nimmt, ist es natürlich schwierig, zu dem Thema „Darmkrebsfrüherkennung“ in dem Altersbereich Evidenz zu finden. Ich glaube, hier sollte man eher von der Begrifflichkeit „Eminence“, auch wenn es nicht den Richtlinien entspricht, sprechen, weil da gibt es tatsächlich zahlreiche Studien, die das aufzeigen, dass es eben bei einem hereditären Kolonkarzinom doch ein höheres Risiko gibt. Wir haben versucht, das in unserer Stellungnahme aufzuzeigen, auch mit dem Blick in andere Länder, die das ja auch vorzeigen, dass das gut funktioniert und dass dadurch natürlich auch die Früherkennungsrate deutlich gestiegen ist.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Lassen Sie mich gerne noch mal präzisieren. Die Frage war ja nicht nach randomisierten Studien, sondern wenn Sie sich die verschiedenen Unterfragestellungen zur Übertragbarkeit anschauen, wird ja andere empirische Evidenz gesucht. Herr Sauerland hat das eben auch beschrieben. Deswegen ist die Frage nicht: „Kennen Sie weitere randomisierte Studien“, sondern „Kennen Sie weitere empirische Evidenz zu den Unterfragestellungen der Übertragbarkeit, was auch immer das für Studien sind, retrospektiv, prospektiv, Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien?“. Kennen Sie eine solche weitere empirische Evidenz?

Marko Weidensdorfer: Die Frage kann ich anhand der Stellungnahme, die wir geschrieben haben, nur damit beantworten, dass die Evidenz, die wir gefunden haben oder die wir als wichtig erachten, in der Stellungnahme enthalten ist. Weitere sind mir nicht geläufig.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Bitte sehr.

Robert Hüneburg: Ich glaube, es gibt zwei Dinge, die man berücksichtigen muss. Punkt Nummer eins ist: Die Frage des generellen erhöhten Familienrisikos wird gar nicht bestritten, denn das ist ja schon Gegenstand des Vorberichtes. Ich glaube, es ist noch mal wichtig, das zusammenzufassen, denn sonst kreist man immer so da herum.

Es gibt natürlich monozentrische retrospektive Erhebungen, wo geguckt worden ist, wenn Patienten, die mit einem familiären Risiko an Kolonkrebs erkrankt wären, vorher gescreent worden wären, wäre möglicherweise ein Karzinom verhindert worden. Das sind immer ganz

kleine Gruppen, die da untersucht worden sind, maximal 500 bis 600 Patienten, die somit, glaube ich, aus meiner Sicht nicht ausreichen, um eine entsprechende Evidenz zu generieren. Aber das ist, glaube ich, das - das hat Herr Ludwig eben gesagt -, was im generellen klinischen Alltag erlebt wird. Und das ist natürlich schwierig, so etwas hier zu erfassen. Das muss man einfach ehrlicherweise sagen.

Moderator Thomas Kaiser: Gut. Vielen Dank. - Gibt es jetzt zu dem ersten Tagesordnungspunkt noch ergänzende Fragen, Nachfragen, von Ihrer Seite noch Ergänzungen?

Gaby Sroczynski: Sie sagten gerade, ...

Moderator Thomas Kaiser: Frau Sroczynski, melden Sie sich bitte. Bitte melden Sie sich, dann nehme ich Sie dran.

Gaby Sroczynski: ... die FARKOR-Studie ist nicht die Zielpopulation des IQWiG-Berichts. Können Sie das noch mal konkretisieren?

Moderator Thomas Kaiser: Das war nicht die Aussage, sondern die Aussage war, die FARKOR-Studie beantwortet nicht die einzelnen Fragestellungen des IQWiG-Berichts. - Konstanze Angelescu.

Konstanze Angelescu: Ich wollte noch auf einen Punkt hinweisen, weil jetzt hier mehrfach der Eindruck entstanden ist, man könne solche Evidenz nicht generieren, die uns mehr zum Beispiel zur Progressionsgeschwindigkeit sagt. Wir haben aber für den Vorbericht eigentlich genau die Studien gefunden, die uns solche Dinge sagen können, nur eben nicht in Bezug auf die Progressionsgeschwindigkeit. Wir haben andere Faktoren, die die Übertragbarkeit und den natürlichen Verlauf vergleichend darstellen zwischen Personen mit und ohne familiäres Risiko, finden können, nur Studien zur Progressionsgeschwindigkeit und noch zu anderen Anteilen fehlen. Also, nach unserer Ansicht wäre es durchaus möglich, solche Studien durchzuführen, denn wir sehen ja, es gibt sie. Mich würde interessieren, ob Sie das vielleicht anders sehen.

Gaby Sroczynski: Die Progressionsgeschwindigkeit ...

Moderator Thomas Kaiser: Frau Sroczynski, bitte. Ich nehme Sie dran. Ich moderiere, Frau Sroczynski.

Gaby Sroczynski: Sie wissen doch gar nicht, was ich jetzt sagen will.

Moderator Thomas Kaiser: Nein, Frau Sroczynski, ich moderiere das Ganze, und ich nehme Sie dran, wenn Sie dran sind. Jetzt dürfen Sie gerne.

Gaby Sroczynski: Es gibt Studien, wie Frau Angelescu schon sagte, die Advanced Adenome in dieser Zielpopulation gefunden haben. Aber ich glaube nicht, dass es aus ethischen Gründen machbar wäre, diese Personen nicht zu behandeln, also diese Advanced Adenome nicht zu entnehmen. Und nur so könnte man letztlich beobachten von den Advanced Adenomen zum Krebs, wie da die Progressionswahrscheinlichkeit wäre.

Moderator Thomas Kaiser: Markus.

Markus von Pluto Prondzinski: Da weisen Sie auf eine Diskussion hin, die wir intern natürlich auch geführt haben, welche Studientypen überhaupt in der Lage dazu wären, Aussagen zur Progressionsgeschwindigkeit zu erlauben. Eine Längsschnittuntersuchung, in der Menschen unbehandelt bleiben, ist fast schon der Klassiker. Mit solchen Studien rechnen wir natürlich nicht, aber uns würde natürlich interessieren, ob es nicht andere Studiendesigns gibt, die in der Lage wären, so etwas zu untersuchen. Deswegen ist die Frage, denke ich, schon berechtigt, ob es bezüglich der Progressionsgeschwindigkeit noch weitere Evidenz gibt. Wir haben sie jetzt nicht gefunden, aber denkbar wäre es ja.

Moderator Thomas Kaiser: Gut. - Gibt es noch Äußerungen, Meldungen? - Wenn das nicht der Fall ist, dann schließen wir den Tagesordnungspunkt 1 ab und sind bei Tagesordnungspunkt 2.

2.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Begleitevaluation bei möglicher Einführung eines familiären Darmkrebscreenings

Markus von Pluto Prondzinski: In den darf ich wieder einführen.

Wir beziehen uns diesmal auf zwei Stellungnahmen, und zwar die der DGVS und von Norgine. In beiden Stellungnahmen wird in der einen oder anderen Form angeregt, bei Einführung eines familiären Darmkrebscreenings das Ganze wissenschaftlich zu begleiten, zu evaluieren. Das fanden wir ganz spannend. Wir möchten Sie da fragen: Welche Fragestellung sollte Ihrer Meinung nach eine solche Evaluation beantworten? Welche Anforderungen sollte diese Evaluation danach erfüllen? Wie sollte sie ausgestaltet sein?

Ich möchte auch gerne die Brücke schlagen noch mal zu dieser FARKOR-Studie, die uns jetzt seit einiger Zeit hier auch begleitet. Die FARKOR-Studie hat ja im Ansatz eine Prozessevaluation vorgenommen. Wir würden eben fragen: Welche Lücken bleiben nach dieser FARKOR-Studie eigentlich noch und sollten dementsprechend in einer Begleitevaluation geschlossen werden?

Vielleicht lassen sich auch aus der FARKOR-Studie sozusagen „Lessons Learned“ ableiten für eine mögliche Begleitevaluation. Da würde uns Ihre Einschätzung interessieren.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - The floor is open. Herr Ludwig.

Leopold Ludwig: Ich fühle mich angesprochen und möchte auf Ihren Eingang antworten.

Eine Evaluation ist aus unserer Sicht sehr wünschenswert. Eine Evaluation sollte, glaube ich, zwei zentrale Dinge klären. Zum einen gibt es Abgraduierungen im Risiko, was die Verwandtschaftsverhältnisse der Betroffenen angeht, sprich: Wie stark übersetzt sich das Risiko bei einem erstgradig Verwandten im Vergleich zu dem Risiko, das man hat, wenn zweitgradig Verwandte erkrankt sind?

Und zweitens natürlich die Inzidenz, das Inzidenzalter der Patienten, inwieweit das eine Rolle spielt, was wir selbstverständlich annehmen, für das Screening: Ob sich ein Zusammenhang finden lässt zwischen dem Erkrankungsalter eines erstgradig Verwandten und der Empfehlung zum frühestsinnvollen Screening. Und das Ganze müsste durch die Erfassung der Daten in diesem Kontext, ähnlich wie bei der Vorsorgekoloskopie, wo ja ganz detailliert Histologie, Polypengröße und diese ganzen Parameter abgefragt wurden, um zu bewerten, wie erfolgreich das Verfahren ist ... So müsste man nach meiner Einschätzung, wenn ich eine Vision äußern darf, eine relativ einfache Evaluation haben bezüglich Inzidenz und Alter und Verwandtschaftsgrade, um die es geht.

Meine Alltagserfahrung sagt, viele Menschen kennen ihren Stammbaum nicht so gut, dass es unter praktikablen Gesichtspunkten gelingt, das so aufzudröseln, dass wir damit zufrieden wären. Also, man muss sich an der Stelle, glaube ich, bewusst sein, dass man ein pragmatisches Vorgehen wählen müssen, wenn man saubere Daten dazu gewinnen will.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Gibt es dazu Anmerkungen, Rückfragen? - Stefan Sauerland.

Stefan Sauerland: Den Punkt mit der Familienanamnese und wie man sie erhebt und wie man es auch im Rahmen einer Studie überprüfen kann, hatten wir bereits vor ein paar Jahren in dem ersten Bericht zu dem Thema „familiäres Darmkrebscreening“ genauer untersucht, und wir hatten halt festgestellt, dass dann auch in Deutschland gewisse Datenschutzgründe dagegensprechen, das abzusichern. Wir hatten dann Studien aus anderen Populationen, wo solche Stammbäume sehr gut bekannt sind, insbesondere Mormonen in den USA.

Aber auch zu dem anderen Punkt, den Sie ansprachen, in welchem Alter der Verwandte erkrankt ist, gibt es - auch in dem älteren Bericht schon nachzulesen - Daten aus, ich glaube, Finnland, wo gezeigt wird, dass Personen, die mehr als eine Person haben, natürlich ein höheres Risiko haben als Personen, wo nur ein Familienangehöriger erkrankt ist. Und es gibt auch diesen Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsalter und dem Risiko. Also, eine Darmkrebserkrankung vor dem 40. Lebensjahr ist sicherlich etwas anderes, als wenn mein erstgradig Verwandter nach dem 40. Lebensjahr eine Erkrankung hatte.

Also, ich glaube, diese Risikokonstellationen sind bekannt. Was uns wirklich interessieren würde, ist, wie Sie sich eine Evaluation vorstellen. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass es das Ziel sein soll, den Nutzen eines erweiterten Früherkennungsprogramms für diese Risikogruppe weiter zu belegen. „Beleg“ ist in unserer Sprache ein sehr starker Begriff, wo wir vielleicht jetzt nicht unbedingt direkt an eine randomisierte Studie denken, aber wo man doch zumindest irgendwie eine Vergleichsgruppe haben sollte. Das ist etwas, was sicherlich für alle Beteiligten interessant zu überlegen ist: Wie könnte man hier eine Vergleichsgruppe hinbekommen? Wollen wir da das familiäre Darmkrebscreening in Bayern einführen und Baden-Württemberg als Kontrollgruppe halten, oder wie stellen Sie sich das vor?

Moderator Thomas Kaiser: Ich nehme kurz Herrn Ludwig dran, aber ich habe Sie gesehen.

Leopold Ludwig: Als Schwabe, als den man mich erkennt, würde ich es natürlich umgekehrt handhaben, aber ich fürchte, auch diese regionalen Projekte sind - wir nennen das etwas unschön und salopp - Kontaminationen. Es ist ja jetzt schon gang und gäbe, dass jemand, der beunruhigt ist, weil ein Verwandter Darmkrebs hat, seinen behandelnden Hausarzt und dann seinen Gastroenterologen durchaus sehr dezidiert mit der Forderung nach einer Koloskopie konfrontiert, und die wird gemacht. Also, wir haben in dieser Gruppe derer, die wissen, dass Angehörige erkrankt sind, natürlich eine viel höhere Koloskopierate. Ich glaube, aus dem Grund wird es ganz schwer, das sauber zu evaluieren, also randomisierte Gruppen zu bilden, sondern man wird wahrscheinlich dabei enden, dass man die Daten sehr genau erfasst in Bezug auf Verwandtschaftsgrade und auf Erkrankungsalter und das dann eben mit Historischem in Vergleich setzt oder mit den Altersgruppen danach, was natürlich eine Schwäche hat. Das ist ganz klar einzugestehen.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Herr Hüneburg.

Robert Hüneburg: Zwei, drei Punkte, auf die ich noch hinweisen wollte. Punkt Nummer eins ist: Was noch fehlt - das fehlt auch, muss man ehrlich sagen, bei FARKOR komplett -, ist der serratierte Pathway zum Kolonkarzinom. Das macht 15 % aller Kolonkarzinomerkrankungen aus. Deswegen ist die Zielgröße nicht nur die Adenom-Detektionsrate, sondern eigentlich die proximale serratierte Polypen-Detektionsrate. Das ist ein neuer Qualitätsindikator in der Koloskopie, und so etwas muss man miterfassen, weil, ich glaube, sonst erfasst man einen bestimmten, gar nicht so niedrig prozentigen Anteil an Entstehungswegen einfach gar nicht.

Wie Herr Ludwig schon gesagt hat, wir haben eine Kontamination. Seit 2008 empfiehlt unsere Fachgesellschaft das Screening bei einem erhöhten familiären Risiko ab dem 40. Lebensjahr. Das wird auch in der Neufassung der S3-Leitlinie Kolonkarzinom - die Konsultationsfassung wird in den kommenden Monaten erscheinen - genauso wieder drinstehen. Das bedeutet, wir haben somit das Problem, dass wir in Deutschland nie gut eine Vergleichskohorte aufbauen können, weil Sie einfach immer dieses Problem haben werden. Deswegen ist natürlich die

Frage: Kann man sich zum Beispiel rückblickend die letzten zehn Jahre angucken und das mit der zu generierenden prospektiven Kohorte vergleichen? Das Problem wird sein, auch da hat man eine Kontamination. Die Frage ist ja: Was kann man dann vergleichen? Der Überlebensvorteil - das ist ja die härteste Währung, die man haben könnte - ist, glaube ich, unheimlich schwierig nachzuweisen, weil Sie gleichzeitig auch den medizinischen Fortschritt mit drin haben werden. Deswegen ist die Frage, ob man versucht, bei der Diagnose über Tumorstadium zu gehen, als Surrogat quasi. Das wäre eine Option, die man hätte. Gleichzeitig müssen wir aber sicherstellen, dass die Familienanamnese in dem Moment sauber erfasst ist.

Ich versuche zu skizzieren, welche Probleme sich so stellen. Oder man vergleicht es mit einem Land - das ist ja eine andere Option -, das einfach sehr gut organisiert sowohl Familienanamnese als auch Karzinominzidenzen und -prävalenzen erfasst. Das wäre Schweden, die sowohl ein Familienregister als auch ein Krebsregister haben, was miteinander verlinkt ist. Das ist eine Traumvorstellung für Deutschland. Dazu gibt es auch eine relativ gute, hochrangige Publikation, die sich das in Bezug auf das familiäre Risiko noch mal angeguckt haben.

Das sind vielleicht Optionen, denen man sich stellen könnte. Das ist ja auch von der Heterogenität der Bevölkerungsstruktur wahrscheinlich ähnlich anzusehen wie Deutschland. Das wäre so der erste Weg.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Eine Folgefrage, die ich dazu hätte, weil Sie beschrieben haben, dass es seit 2008 diese Empfehlung gibt: Können Sie ungefähr abschätzen, wie hoch der Kontaminationsgrad ist, also wie häufig tatsächlich ein solches Screening durchgeführt wird? Mir ist bewusst, dafür müssten Sie eigentlich den Nenner kennen.

Robert Hüneburg: Dadurch, dass das ja nicht ordnungsgemäß abgerechnet wird, nein. Das muss man einfach mal so ehrlicherweise sagen. Das ist ja der Punkt. Es wird ja nicht als Vorsorgekoloskopie abgerechnet, sondern als Indikationskoloskopie. Somit können wir das gar nicht erfassen. Sie können nämlich nicht erfassen, ob ein 40-Jähriger aufgrund des Familienrisikos oder deswegen koloskopiert worden ist, weil er Diarrhöen hat. Deswegen werden wir diesen Punkt nicht identifizieren können. Wir könnten uns höchstens die Rate an Menschen angucken, die in den letzten zehn Jahren an einem frühmanifesten Kolonkarzinom erkrankt sind. Das ist vielleicht noch so ... Aber damit wissen Sie auch nicht, wer von denen vorher untersucht worden ist. Also, das ist schwierig.

Man hätte natürlich die Option, über die Deutsche Krebsgesellschaft an nicht so schlecht dokumentierte Daten heranzukommen. Das sind 280 Zentren in Deutschland, die dementsprechend zertifiziert sind. Interessanterweise ist es so, dass, wenn man sich die Daten von denen anguckt, 30 % der Erkrankten einen positiven Familienfragebogen haben, der aber

nicht nur das Kolonkarzinomrisiko abfragt, sondern auch andere Karzinomrisiken, sodass das daraus nicht so richtig hart zu identifizieren ist.

Moderator Thomas Kaiser: Ich hätte noch mal eine Folgefrage dazu. Wenn Sie ganz gute Daten aus einem Jahrzehnt vor dieser Leitlinienempfehlung hätten und da sehen würden, wie häufig eigentlich eine Indikation zu einer Koloskopie in diesem jungen Alter gestellt wird, und Sie sehen dann plötzlich einen solchen Sprung, also das wird jetzt nicht sofort so ein Sprung sein, sondern so ein Schanzensprung wird das werden, dann können Sie natürlich ungefähr abschätzen, welcher Anteil an diesen Koloskopien jetzt eine solche - Sie haben das beschrieben - eigentlich Vorsorgekoloskopie ist, die aber eine Indikationskoloskopie im Abrechnungssystem ist. Das könnten Sie daran ja abschätzen, wenn Sie diesen Vergleich mit dem vorhergehenden Jahrzehnt machen. Also, gibt es da irgendetwas? Denken Sie, Sie könnten das abschätzen?

Robert Hüneburg: Dadurch, dass wir erst 2002 die Vorsorgekoloskopie eingeführt haben, ist das nur ein Zeitraum von höchstens sechs Jahren. Es würde mich wundern, wenn wir dazu Daten hätten.

Der nächste Punkt, der es ja noch erschwert, ist: Die Frage ist ja auch: Welche weiteren Marker wollen wir uns angucken? Wenn wir zum Beispiel auf Adenom-Detektionsraten gucken, ist das, was wir in diesem Zeitraum haben, nicht zu vergleichen mit dem heutigen Standard. Deswegen würden Sie dann Gefahr laufen, Äpfel mit Birnen zu vergleichen. Also, das ist, glaube ich, einfach das nächste Problem, vor dem man dann steht.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Herr Ludwig.

Leopold Ludwig: Eine Ergänzung. Es ist natürlich auch so, dass die Zahl der Koloskopien in den jüngeren Altersgruppen zunimmt, weil allgemein kommuniziert wird, dass die Inzidenz, also das Erkrankungsalter, sich deutlich nach unten verschiebt durch Lifestyle-Faktoren und vieles andere. Also, die Menschen sind schon älter, zumindest die, die den Zugang zum System finden. Ich fürchte, der Sprung wird wahrscheinlich nicht zu detektieren sein, sondern es ist ein Kontinuum. Das ist das Erste.

Das Zweite ist: Ich will auch noch mal eine schwammige Antwort auf die Frage geben, was ich glaube, wie die Kontamination ist. Ich glaube, hoch, und zwar deshalb, weil die Menschen, die einen Angehörigen haben, der an Darmkrebs erkrankt ist, von uns ja immer reflexhaft die Empfehlung kriegen: Schau, dass alle anderen... dass es nicht noch mal passiert. - Also, das ist ein Problem für die Evaluation.

Moderator Thomas Kaiser: Gut. Vielen Dank. - Markus.

Markus von Pluto Prondzinski: Nach dieser eher skeptischen Einordnung mit Blick auf die Möglichkeiten, eine Vergleichsgruppe zu schaffen, würde ich jetzt im Kontext dieser Begleitevaluation noch mal auf die Erkenntnislücken zu sprechen kommen, die wir bei TOP 1 verhandelt hatten. Sehen Sie denn irgendwelche Möglichkeiten, wenn es sozusagen schon nicht um den Nutzen geht, in dieser Evaluation die Erkenntnislücken zu schließen, die wir benennen, ob es nun der natürliche Verlauf ist oder innerhalb dieser anderen Parameter?

Moderator Thomas Kaiser: Herr Ludwig, Sie schon wieder.

Leopold Ludwig: Es ist schwierig. Logischerweise würde man sagen, wenn eine Erkrankung mit 30 beginnt, dann ist die Progressionsgeschwindigkeit höher, als wenn sie mit 70 beginnt, auch der anderen Veränderungen. Denn wir haben wahrscheinlich ein multifaktorielles, polygenes Bild, das dazu führt, nicht nur eine Veränderung in dem klassischen Jahr, aber in diesem Kontext eben nicht. Und da wird es, glaube ich, zunächst nur darum gehen, solide die Daten zu erfassen: Wie alt? Natürlich sind die fast alle im Berufsleben. Das ist ja ein Faktor, der uns noch viel mehr dazu ermahnt, das gründlich zu machen. Und in welchem Kontext sind die Verwandten wann erkrankt? Ich glaube, das ist die Konstellation, auf die es für uns am meisten ankommt. Ich fürchte, viel mehr können wir an der Stelle wissenschaftlich nicht beitragen.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Herr Hüneburg.

Robert Hüneburg: Man kann sich höchstens angucken, wie andere Länder - in Führungsstrichen - damit umgegangen sind. Nehmen wir einfach als Beispiel die USA. Die haben das Screeningalter von 50 auf 45 heruntersetzt, haben versucht, das nachträglich zu evaluieren über die Adenom-Detektionsrate, und haben dann einfach verglichen die Adenom-Detektionsrate zwischen dem 45. und 50. Lebensjahr im Vergleich zu 50 bis 55 im Vergleich zu 55 bis 70. Sie sehen halt quasi, dass - nicht überraschend - die Adenom-Detektionsrate bei den 45- bis 50-Jährigen bei 30 % liegt, während das bei den 55- bis 70-Jährigen bei um die 45 % liegt. Also, Sie sehen da schon einfach ein Delta, aber letztendlich argumentieren die, weil wir schon so eine hohe Adenom-Detektionsrate haben in diesem jungen Erkrankungssegment, lohnt sich die Vorsorge. Sie merken, Evidenz ist das jetzt nicht so richtig, was man generiert - man beobachtet, in Führungsstrichen. Aber genau, daraus herauszuziehen, das ist immer sehr schwierig. Aber ich glaube, das wäre höchstens eine Option, die man hätte, dass man versucht, Alterssegmente miteinander zu vergleichen, um daraus einfach den Nutzen zu ziehen. Das ist ja die andere Option, die man hätte, dass man dann vergleicht: Die Adenom-Detektionsrate bei einem familiären Risiko, ein- oder zweitgradig verwandt zwischen dem 25. bis 35. Lebensjahr, könnte ja womöglich so ähnlich sein wie bei den 55- bis 65-Jährigen, so mal rein theoretisch gesprochen. Dann hätte man einen Argumentationsgrund, warum sich die Vorsorge in dem Alter lohnen könnte.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Ich würde gerne auf einen Satz von Ihnen eingehen: Evidenz ist das nicht. - Doch, das ist eine gewisse Evidenz. Die Frage ist: Für welche Fragestellungen kann man sie dann heranziehen, und was kann man damit beantworten? Ich glaube, das geht aber tatsächlich an den Kern der Sache und an den Kern dieses Tagesordnungspunktes. Das IQWiG entscheidet ja nicht darüber, ob jetzt dieses Screening eingeführt wird bzw. die Altersgrenze verändert wird, sondern wir legen die Evidenz dar, wir geben eine Empfehlung ab. Letztendlich wird der G-BA das entscheiden.

Das Thema „Begleitevaluation“, so es denn eine positive Entscheidung des G-BA geben sollte - wie gesagt, das ist gar nicht das Thema heute hier, sondern der G-BA wird das entscheiden -, ist - auch aus Erfahrungen aus der Vergangenheit in anderen Kontexten -, dass man nicht in eine Datensammlung gehen sollte, sondern dass man sich ganz konkrete wissenschaftliche Fragestellungen stellen sollte und natürlich die Dinge machbar sein müssen - das ist klar -, aber diese Fragestellungen eben nicht hinterher nach den gesammelten Daten zu stellen und dann zu gucken, was können wir denn ableiten, sondern vorher zu sagen, was wollen wir denn klären, und vielleicht auch - das wäre das Ideal -, wenn das Ergebnis so oder so ist, dann würden wir das weitermachen oder würden wir das verändern oder würden das nicht mehr weitermachen. Also, wirklich eine solche wissenschaftlich fundierte Begleitevaluation, das wäre unser Ansinnen an dieser Stelle, wenn man so etwas macht.

In dem Zusammenhang hätte ich jetzt doch noch mal die Frage zu den Schweden. Du hattest eben schon den Abgesang auf die vergleichende Evaluation gemacht. Möglicherweise ist das ja genau die einzige realistische Option. Ich bin allerdings unwissend an der Stelle, ob dort ein Screening in jüngeren Jahren bei familiärem Risiko derzeit stattfindet. Denn wenn das nicht der Fall ist, dann ist das ja potenziell eine gute Vergleichskohorte. Dann ist eben die Frage, welche Daten man aus Schweden potenziell gewinnen könnte. Das hat dann damit zu tun, wie man in Kontakt mit den Schweden kommen kann, was die für eine Datenaufbereitung haben. Und darauf basierend ist dann zu überlegen: Das wäre unsere Vergleichskohorte - was müssen wir denn sammeln, und zu welchem Zeitpunkt müssen wir auswerten, und was müssen wir auswerten, und bei welcher Richtung der Fragestellung würden wir danach als Gesellschaft - nenne ich das jetzt einfach mal so -, als wissenschaftliche Gesellschaft so oder so argumentieren im Sinne von Fortführung, Änderung oder Beendigung eines solchen Screenings? Wissen Sie das, wie das mit Schweden ist?

Robert Hüneburg: In der Publikation, die ich kenne, steht explizit, dass Schweden ein One-size-fits-all-System hat, also quasi nur eine generelle Vorsorgeempfehlung ab dem 50. Lebensjahr, aber kein Screening bei familiär erhöhtem Risiko. Das ist eine Publikation von 2022, also ohne Gewähr.

Moderator Thomas Kaiser: Da muss man ganz klar sagen, dann ist das potenziell eben eine gute Option, darüber dann in so einer Begleitevaluation nachzudenken, also einen Vergleich

mit diesen Daten mitzudenken und alles dafür zu tun, dass das möglich wird. Das ist so die Zielrichtung dieses Tagesordnungspunktes. - Stefan, du hattest dich noch mal gemeldet.

Stefan Sauerland: Ich wollte nur noch mal den Punkt ein bisschen pointieren. Eine Begleitevaluation darf kein Feigenblatt sein. Das ist das Wesentliche. Wir haben manch andere Krebsfrüherkennungsuntersuchungen oder auch allgemeine Früherkennungsuntersuchungen, wo das aus meiner Sicht fast ein bisschen so ist oder wo es so ist. Das Entscheidende ist, dass diese Begleitevaluation am Ende wirklich einen Unterschied macht und zu einer Entscheidung führt und nach einer gewissen gesetzten Frist zu einer Entscheidung führt. Das darf nicht einfach nur parallel laufen, man begleitet das, und dann läuft das ewig, oder irgendwann stellt man es ein, weil man merkt, man hat das Interesse verloren. Das kann nicht der Sinn sein. Was wir wollen, ist wirklich eine Begleitevaluation, die Hand und Fuß hat und am Ende auch wirklich zu einer Entscheidung führt.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Hüneburg.

Robert Hüneburg: Da muss natürlich ein Anreiz dabei sein. Das hört sich doof an. Ich bin Arzt im Krankenhaus. Niedergelassene Gastroenterologen werden entweder die Möglichkeit haben, weiterhin so zu verfahren wie bisher auch - jetzt ganz überspitzt gesagt -, oder die Möglichkeit haben, solche Patienten in so eine Begleitevaluation einzuschließen. Das bedeutet, es muss irgendwie ein System geben, das eine entsprechende Vergütung oder Berücksichtigung bringt, oder - auf der anderen Seite - es muss schärfer gestellt werden, wie Indikationen zur Koloskopie gestellt werden. Das ist aber, glaube ich, nicht möglich in unserem System. Deswegen ist das, glaube ich, der Punkt, den man einfach bei so einer Begleitevaluation berücksichtigen muss, die absolut notwendig ist, wenn man sich dafür entscheiden würde.

Sie haben völlig recht, es darf kein Feigenblatt sein, sondern es muss genau klar sein, welche Zielgrößen wir eigentlich miteinander vergleichen wollen. Das ist halt, glaube ich, einfach die einzige Option, entweder mit einem anderen Land oder über retrospektiv quasi Tumorstadium oder prospektiv mit Adenom-Detektionsraten in den verschiedenen Alterssegmenten. Das sind, glaube ich, die einzigen drei Optionen, die ich jetzt so sehe, aber ich bin offen für alles. Deswegen ist ja die Frage: Was ist konkret FARKOR? Was würden Sie vorschlagen? Ich glaube, es ist einfach so: Sie haben das einmal durchgespielt mit einer begrenzten Abdeckung, aber, ich glaube, das ist jetzt die Möglichkeit, dass wir daraus lernen.

Moderator Thomas Kaiser: Frau Sroczyński.

Gaby Sroczyński: In FARKOR hatten wir den Ansatz, Ärzte einzubinden für die Anamnese. Das war sehr aufwendig, aber ein pragmatischer Ansatz. Wir hatten allerdings auch sehr viele

Schwierigkeiten bei der Begleitevaluation, die Anamnesedokumentation und wie die Ärzte letztlich die Patienten selektiert haben für die Anamnese.

Für eine Begleitevaluation hätte ich mir gewünscht, dass die Personen, die sich nicht für eine Koloskopie entschieden haben, ... vielleicht nach einem gewissen Follow-up die Krankenkassendaten auszuwerten, ob dann bei diesen Patienten zu einem späteren Zeitpunkt ein KRK identifiziert worden ist. Aber, wie gesagt, in FARKOR hatten wir auch sehr viele Schwierigkeiten. Es gibt sicherlich keinen idealen Ansatz, wie Sie schon sagten. Hier ist sicherlich eine hohe Kontamination vorhanden.

Moderator Thomas Kaiser: Gut. Gibt es dazu jetzt noch Äußerungen? - Wenn nicht, sind wir alle einer Meinung, dass wir, wenn wir eine Begleitevaluation machen würden, ein Studienprotokoll bräuchten, dass Datenerhebung auch nicht vom Himmel fällt, sondern mit Aufwand verbunden ist, und dass das natürlich auch entsprechend so gemacht werden muss, nicht nur dass es vergütet, sondern dass es auch möglich ist. Die größte Hürde ist Fachkräftemangel, nicht Geld, sage ich jetzt einfach mal so, auch wenn es ins Wortprotokoll kommt. Also muss man das so machen, dass das auch wirklich nicht die Arbeit als solches komplett lähmt, weil man dann jetzt eine große Datenerhebung macht, sondern es muss anders integriert sein in den Alltag.

Dann wären wir schon durch mit den beiden Tagesordnungspunkten, wenn ich das jetzt hier auch von IQWiG-Seite so sehe.

Dann sind wir bei

2.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Verschiedenes

Gibt es noch irgendetwas, was Sie von Ihrer Seite ansprechen möchten? Ich glaube, wir haben in der Diskussion einige Punkte ein bisschen weiter gestriffen.

Wenn das nicht der Fall ist, dann sind wir schon fertig. Das ist kein Problem.

Ich danke ich Ihnen nochmals dafür, dass Sie sowohl eine Stellungnahme abgegeben haben, als auch dafür, dass Sie so engagiert heute diskutiert haben.

Wir werden uns jetzt als Nächstes nicht nur die Stellungnahmen - das haben wir ja schon getan -, sondern auch die Erörterung noch mal anschauen, miteinander beraten, den Abschlussbericht erstellen, und dann, wie gesagt, wird der G-BA alles Weitere machen, nämlich entscheiden, ob und - wenn ja - wie ein solches Screening eingeführt wird oder nicht.

Ich wünsche Ihnen eine gute Heimreise, auch wahrscheinlich über den - ich habe eben ganz kurz überlegt, ob ich das im Zusammenhang mit Kontamination sage - Weißwurstäquator hinaus.

(Leopold Ludwig: Den muss ich nicht überqueren!)

- Den müssen Sie nicht überqueren. Genau.

Dann alles Gute und bis dahin. Tschüss.

Anhang A Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-------------|
| A.1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen | A 2 |
| A.1.1 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)..... | A 2 |
| A.1.2 Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS)..... | A 6 |
| A.1.3 Norgine GmbH..... | A 10 |
| A.2 Stellungnahmen von Privatpersonen | A 16 |
| A.2.1 Mansmann, Ulrich; Siebert, Uwe; Sroczynski, Gaby | A 16 |

A.1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Autorinnen und Autoren

- Lietz, Christine

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S23-01

Titel: Früherkennung von Darmkrebs bei Personen mit familiärem Risiko

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Lietz, Christine

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.**
- als Privatperson(en)**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Hintergrund und aktuelle Situation

Darmkrebs (kolorektales Karzinom) zählt weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen. Früherkennungsmaßnahmen, wie das Darmkrebsscreening, haben bereits nachweislich zur Senkung der Inzidenz und Mortalität beigetragen. Aktuell konzentriert sich das organisierte Screeningprogramm in Deutschland auf Personen ab 50 Jahren. Für jüngere Menschen mit familiärem Risiko gibt es derzeit keine gezielte Screeningstrategie.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat in seinem Vorbericht darauf hingewiesen, dass es keine vergleichende Interventionsstudie zur Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko gibt. Dementsprechend konnte weder ein Nutzen noch ein Schaden einer Darmkrebsfrüherkennungsmaßnahme für diese spezifische Risikogruppe festgestellt werden. Gleichwohl möchten wir spezielle Gesichtspunkte, die für die Einführung eines Darmkrebsscreenings bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko sprechen, an dieser Stelle adressieren.

Ziele des europäischen und nationalen Krebsplans

Die Bekämpfung von Krebserkrankungen ist von hoher gesellschaftlicher Bedeutung und daher sowohl national und europäisch ein gesundheitspolitisches Handlungsfeld. So sieht der europäische Krebsplan vor, dass bis 2025 mindestens 90 % der EU-Bürger, die für Brust-, Gebärmutterhals- und Darmkrebsfrüherkennung infrage kommen, entsprechende Vorsorgeuntersuchungen angeboten werden ([Europäische Kommission, 2022](#)). Auch der Nationale Krebsplan der Bundesregierung zielt darauf ab, die Krebsprävention und Früherkennung zu verbessern und damit die Gesundheitschancen der Bevölkerung zu steigern ([Bundesgesundheitsministerium, 2024](#)).

Familiäres Risiko und frühes Auftreten von Darmkrebs

Wie der Vorbericht ausführt, haben Personen mit einer familiären Vorbelastung (insbesondere bei einem Verwandten ersten Grades) ein 2 bis 4-fach erhöhtes Risiko, an Darmkrebs zu erkranken: Etwa 25 % bis 30% der Darmkrebsfälle weisen eine familiäre Vorbelastung auf ([Pox, C., et al. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom Version 1.0 - Juni 2013 AWMF-Registernummer: 021/007OL. Z Gastroenterol. 2013, Bd. 51, S. 753-854](#)). Diese Risikogruppe entwickelt häufig bereits in jüngerem Alter Tumore, lange bevor das Standard-Screening greift.

Früherkennung kann die Mortalität senken

Darmkrebs entwickelt sich in der Regel langsam über mehrere Jahre aus Vorstufen (Adenomen). Dies bietet ein Zeitfenster, in dem eine rechtzeitige Entdeckung und Entfernung der Vorstufen durch Vorsorgemaßnahmen eine Krebsentstehung verhindern kann. Frühere Untersuchungen bei Hochrisikopersonen (unter 50 Jahren mit familiärem Risiko) könnten zu einer früheren Diagnose und verbesserten Überlebenschancen führen.

Klinische Evidenz aus nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlungen

Die aktuelle S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom befasst sich ausführlich mit Risikogruppen und gibt spezifische Empfehlungen zum Umgang mit diesen. Besonders hervorgehoben wird, dass Verwandte ersten Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinom frühzeitig in präventive Maßnahmen eingebunden werden sollten. Es wird empfohlen, bei diesen Personen eine Koloskopie zur Früherkennung ab dem 40. Lebensjahr oder 10 Jahre vor dem Alter, in dem der betroffene Verwandte erkrankte, durchzuführen (vgl. 5.1.3.1. der [S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom Langversion 2.1. – Januar 2019](#), AWMF-Registernummer:

021/007OL). Im Nachbarland Österreich werden bestimmte Früherkennungsmaßnahmen grundsätzlich bereits jährlich ab dem 40. Lebensjahr angeboten, eine totale Koloskopie ab dem 45. Lebensjahr (bei unauffälligem Befund alle 10 Jahre) (Übersicht siehe [onkopedia, Kolonkarzinom, Tabelle 1 unter 3.2.1., Stand Januar 2024](#)).

Vermeidung fortgeschrittener Stadien bei der Diagnose

Jüngere Patienten mit familiärem Risiko entwickeln oft aggressivere Tumore, die bei Diagnose bereits ein fortgeschrittenes Stadium erreicht haben. Frühe Vorsorgeuntersuchungen könnten das Stadium der Diagnose verbessern und zu weniger invasiven Therapien führen, was die Lebensqualität der Betroffenen erhöht und die Kosten für das Gesundheitssystem senken könnte.

Schutz besonders gefährdeter Gruppen

Neben der familiären Vorbelastung gibt es auch genetische Syndrom-assoziierte Risiken, wie das Lynch-Syndrom. Personen mit solchen genetischen Prädispositionen sollten schon ab dem 25. bis 30. Lebensjahr regelmäßig auf Darmkrebs untersucht werden. Dies zeigt, dass für bestimmte Hochrisikogruppen eine frühzeitige Vorsorge effektiv ist.

Fazit

Angesichts des nachweislich höheren Risikos für Personen mit familiärer Vorbelastung, früher an Darmkrebs zu erkranken, und der Empfehlungen nationaler und internationaler Leitlinien bzw. Expertengremien spricht vieles - auch mit Blick auf Nachbarländer wie Österreich - für die Einführung eines frühzeitigen Screenings. Auch wenn es derzeit an spezifischen Interventionsstudien zu dieser Altersgruppe mangelt, deutet die epidemiologische Datenlage auf einen potenziellen Nutzen, insbesondere in der Verhinderung fortgeschrittener Krebsstadien, hin. Ein frühzeitiges Screening für Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko sollte daher ernsthaft in Erwägung gezogen werden, um eine präventive Maßnahme mit potenziell lebensrettendem Effekt zu etablieren.

A.1.2 Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS)

Autorinnen und Autoren

- Hüneburg, Robert
- Nattermann, Jacob
- Seufferlein, Thomas

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen zum Vorbericht des IQWiG zur Früherkennung von familiärem Darmkrebs

Die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) nimmt zum Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur „Früherkennung von Darmkrebs bei Personen mit familiärem Risiko“ wie folgt Stellung:

In Deutschland haben Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung ab einem Alter von 50 Jahren Anspruch auf Darmkrebsvorsorge. Ab diesem Alter können Männer bereits eine erste Darmspiegelung in Anspruch nehmen, für beide Geschlechter wird der immunologische Test auf okkultes Blut im Stuhl (iFOBT) angeboten. Ab dem 55. Lebensjahr haben auch Frauen Anspruch auf eine Vorsorgekoloskopie. Ein positives iFOBT-Ergebnis berechtigt zur Durchführung einer Abklärungskoloskopie, um eine endgültige Diagnose zu stellen. Ziel der Vorsorgeuntersuchung ist es, Krebsvorstufen wie Adenome frühzeitig zu erkennen und zu entfernen, um die Entstehung von Darmkrebs zu verhindern bzw. Darmkrebs im frühestmöglichen Stadium zu erkennen und damit die besten Aussichten für eine kurative Therapie zu erhalten.

Personen mit einer positiven Familienanamnese, d.h. mit mindestens einem Verwandten ersten oder zweiten Grades, der an Darmkrebs erkrankt ist, haben ein deutlich erhöhtes Risiko, selbst an Darmkrebs zu erkranken. Studien zeigen, dass dieses Risiko zwei- bis neunmal höher ist als bei Personen ohne familiäre Belastung [1]. Entscheidend sind die Anzahl der erkrankten Verwandten und der Verwandtschaftsgrad (Verwandtschaft ersten oder zweiten Grades). Daher ist es unerlässlich, diese Risikogruppe gezielt in spezifische Präventionsstrategien einzubeziehen, um eine wirksame Risikominimierung zu gewährleisten. Dies wird bisher in der Regelversorgung unterlassen. Insbesondere treten bei familiärem Darmkrebs Tumorerkrankungen auch früher auf als bei den rein sporadischen Formen, so dass eine Darmkrebsvorsorge bereits vor dem 50. Lebensjahr in dieser Gruppe sinnvoll erscheint.

Zur seit vielen Jahren national und international geführten Diskussion über die Notwendigkeit und den möglichen Nutzen einer Darmkrebs-Früherkennung bei unter 50-Jährigen mit familiärem Risiko leistet der vorgelegte Bericht des IQWiG einen wertvollen Beitrag. Die systematische Übersicht der verfügbaren Evidenz zeigt, dass es bisher keine spezifischen, insbesondere randomisierten Interventionsstudien gibt, die den Nutzen einer solchen Früherkennung in dieser Altersgruppe eindeutig belegen. Allerdings ist zu beachten, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt bereits weltweit die führenden Fachgesellschaften den Beginn des Screenings bei positiver Familienanamnese spätestens mit dem 40. Lebensjahr bzw. 10 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie empfehlen. Somit ist die Durchführung einer

kontrollierten randomisierten Studie alleine aus ethischen Gesichtspunkten nicht durchführbar. Auch das IQWiG schätzt die Chancen als gering ein, dass zu dieser Thematik noch eine kontrollierte, randomisierte Studie durchgeführt wird.

Der IQWiG-Bericht weist sachlich und methodisch korrekt darauf hin, dass die Übertragbarkeit der Erkenntnisse aus Studien mit Teilnehmern aus der Allgemeinbevölkerung auf Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko auf Grund der vorhandenen Studien derzeit nicht abschließend bewertet werden kann und konstatiert, dass es offen bleibt, „ob der nachgewiesene Nutzen der Darmkrebsfrüherkennung für Personen von mindestens 50 Jahren, bei denen ein familiäres Darmkrebsrisiko nicht bekannt ist, sich auch in ähnlicher Weise bei unter 50-jährigen Personen mit familiärem Darmkrebs erreichen ließe“. Aktuelle Ergebnisse der vom G-BA geförderten Pilotstudie FARKOR, die keine vergleichende Interventionsstudie ist, zeigen jedoch, dass eine Übertragbarkeit wahrscheinlich gegeben ist, da bei jüngeren Personen mit familiärem Risiko für Darmkrebs eine höhere Anzahl an fortgeschrittenen Adenomen beobachtet wurde. Dies war vergleichbar zu der Altersgruppe zwischen dem 55 – 59 Lebensjahr ohne familiäres Risiko und zu einer anderen Studie mit Patienten über 50 Jahren und familiärem Darmkrebsrisiko. Somit schließt auch das IQWiG in seinem Bericht, dass es hinsichtlich der Zielgröße Adenome Hinweise für vergleichbare Zusammenhänge bei Personen über und unter 50 Jahren mit einem familiären Darmkrebs-Risiko gibt. Dass eine Intervention, nämlich die Entfernung der Polypen, bei familiärer Belastung ähnliche Effekte auf die Vermeidung von Darmkrebs hat wie bei der Allgemeinbevölkerung ohne erhöhte familiäre Belastung, ist ebenfalls nicht durch Interventionsstudien belegt. Allerdings erscheint es angesichts der Fülle der vorhandenen Literatur plausibel, hier eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zu postulieren. Diese Rationale wird international weitgehend akzeptiert und ist wie oben ausgeführt in vielen westlichen Ländern bereits in die nationalen Screening-/Vorsorgeprogramme integriert worden.

Letztlich erinnert die Diskussion an die Erweiterung der Vorsorgeleistungen zur Früherkennung von Darmkrebs um die Koloskopie in Deutschland im Jahr 2002, bei der die Datenlage auch noch sehr präliminär war, die sich aber als äußerst erfolgreich erwiesen hat.

Vor diesem Hintergrund empfiehlt die DGVS dem Gemeinsamen Bundesausschuss, festzulegen, dass Menschen mit einem familiären Darmkrebsrisiko eine Vorsorgekoloskopie spätestens mit dem 40. Lebensjahr bzw. 10 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie angeboten wird. Diese Maßnahme sollte wissenschaftlich begleitet, qualitätsgesichert und im Verlauf regelmäßig re-evaluiert werden, um den Nutzen eines erweiterten Früherkennungsprogramms für diese Risikogruppe weiter zu belegen und ggf. auch zu differenzieren (z. B. Situation ein versus zwei erstgradig Verwandte mit Darmkrebs). Hieran beteiligt sich die DGVS gerne.

Während der Bereich des familiären Darmkrebses bei der Darmkrebsvorsorge thematisiert wurde, möchten wir darauf hinweisen, dass ebenfalls weiterhin kein

gesetzlicher Anspruch auf regelmäßige Koloskopien für Betroffene mit Lynch-Syndrom besteht. Hierbei handelt es sich um die häufigste Form des *erblichen* Darmkrebses mit ca. 300.000 Betroffenen in Deutschland, die alle zwei Jahre eine Koloskopie erhalten müssen. Dies stellt eine signifikante Lücke in der Vorsorge dar, die gleichermaßen dringend adressiert werden muss.

Abschließend möchten wir dem IQWiG unseren Dank für die gründliche und transparente Aufbereitung des Themas aussprechen und hoffen, dass die abschließende Nutzenbewertung zur Verbesserung der Früherkennungsmaßnahmen und somit zur Reduktion der Darmkrebsinzidenz in Risikogruppen beitragen wird.

Verfasser:

Dr. Robert Hüneburg, Bonn

Prof. Jacob Nattermann, Bonn

Prof. Thomas Seufferlein, Ulm,

1. Tian Y, Kharazmi E, Brenner H et al., Calculating the Starting Age for Screening in Relatives of Patients With Colorectal Cancer Based on Data From Large Nationwide Data Sets. *Gastroenterology*. 2020 Jul;159(1):159-168.e3.
2. Crispin A, Rehms R, Hoffmann S et al., Colorectal Cancer Screening for Persons With a Positive Family History-Evaluation of the FARKOR Program for the Secondary Prevention of Colorectal Cancer in Persons Aged 25 to 50. *Dtsch Arztebl Int*. 2023 Nov 17;120(46):786-792.

A.1.3 Norgine GmbH

Autorinnen und Autoren

- Herzig, Sebastian
- Schomburg, Sabine
- Stavenow, Flora
- Weidendorfer, Marko
- Wettmarshausen, Christine

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S23-01

Titel: Früherkennung von Darmkrebs bei Personen mit familiärem Risiko

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

| |
|--|
| Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i> |
| Herzig, Sebastian |
| Wettmarshausen, Christine; Dr. |
| Stavenow, Flora |
| Weidensdorfer, Marko; Dr. |
| Schomburg, Sabine ; Dr. |
| |
| Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) |
| <input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Norgine GmbH |
| <input type="checkbox"/> als Privatperson(en) |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Wir, die Norgine GmbH, sind seit mehr als 30 Jahren im gastroenterologischen Bereich tätig und engagieren uns intensiv im Bereich der Darmkrebsvorsorge. Getreu unserem Motto „Denn Patienten sind unsere Inspiration“ liegt uns das Wohl der Patienten besonders am Herzen. Mit dieser Stellungnahme möchten wir einen Beitrag leisten, um die Früherkennung von Darmkrebs, insbesondere bei Personen mit familiärem Risiko, weiter zu fördern.

Wir begrüßen es, dass das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) sich intensiv mit der wichtigen Thematik der Darmkrebsvorsorge auseinandersetzen. Diese Bemühungen sind von großer gesellschaftlicher Relevanz und stehen im Einklang mit den europäischen und nationalen Bestrebungen, den Kampf gegen Krebs zu verstärken. Der europäische Krebsplan sieht beispielsweise vor, dass bis 2025 für mindestens 90% der EU-Bürger, die für Brust-, Gebärmutterhals- und Darmkrebsfrüherkennung infrage kommen, entsprechende Vorsorgeuntersuchungen angeboten werden [1]. Auch der Nationale Krebsplan der Bundesregierung zielt darauf ab, die Krebsprävention und Früherkennung zu verbessern und damit die Gesundheitschancen der Bevölkerung zu steigern [2]. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass auch in Europa die Todesfälle an Darmkrebs bei jüngeren Erwachsenen angestiegen sind, ist es wichtig, sich diesem Thema zu widmen [3].

Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf dem Thema „risikoadaptierte Früherkennung“. „Die derzeit national und international etablierten Krebsfrüherkennungsuntersuchungen richten sich an breite Bevölkerungsgruppen und berücksichtigen – bis auf das Alter und das Geschlecht – keine weiteren Risikofaktoren. Insoweit wird bislang davon ausgegangen, dass alle Personen in der Zielbevölkerung ein durchschnittliches und einheitliches Risikoprofil aufweisen. [...] Für Personen mit einem deutlich erhöhten Erkrankungsrisiko, insbesondere aufgrund einer erblichen Vorbelastung für bestimmte Tumorerkrankungen, ist die allgemeine Krebsfrüherkennung teilweise nicht ausreichend bzw. setzt, bezogen auf das Lebensalter, zu spät ein.“ [2].

Vor diesem Hintergrund stellt die Diskussion über die Früherkennung von Darmkrebs bei Personen mit familiärem Risiko einen wichtigen Schritt dar, um die Vorsorgeangebote weiter zu optimieren und die Inzidenz von Darmkrebs in dieser Risikogruppe zu senken.

Der Vorbericht des IQWiG zeigt auf, dass die derzeit verfügbare Evidenz keine spezifischen vergleichenden Interventionsstudien umfasst, die den Nutzen einer Früherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko eindeutig nachweisen. Allerdings gibt es zahlreiche wissenschaftliche Hinweise, die das erhöhte Risiko für die Entwicklung von Darmkrebs bei Personen mit positiver Familienanamnese belegen. So zeigte ein systematisches Review von Henrikson et al. bereits im Jahr 2015, dass das Risiko für die Entwicklung von Darmkrebs bei Personen mit einem erstgradig betroffenen Verwandten zwei- bis viermal höher ist als in der Allgemeinbevölkerung [4]. Vergleichbare Aussagen finden sich auch in einem neueren Review von Sawicki et al., und zahlreiche weitere Studien untermauern die Annahme eines erhöhten Darmkrebsrisikos bei Menschen mit positiver Familienanamnese [5-8].

In der NordICC-Studie wurde zusätzlich festgestellt, dass bei Personen, die einer Vorsorgekoloskopie unterzogen wurden, eine signifikante Reduktion des Darmkrebsrisikos in Höhe von 18% zu verzeichnen war [9]. Laut Experten des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) könnte dieser Effekt jedoch mit 50% deutlich höher ausfallen und somit näher an der Versorgungsrealität liegen, wie verschiedene Beobachtungsstudien zeigen [10]. Diese Erkenntnisse verdeutlichen eindrücklich, dass die

Früherkennung durch Koloskopien einen entscheidenden Beitrag zur Senkung des Darmkrebsrisikos in dieser Risikogruppe leisten kann.

Darüber hinaus setzen sich auch die Experten der derzeit gültigen S3-Leitlinie als höchste Stufe der evidenzbasierten Leitlinien zum kolorektalen Karzinom mit Risikogruppen auseinander und geben klare Empfehlungen für den Umgang mit diesen Gruppen. Insbesondere wird empfohlen, dass Verwandte ersten Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinom frühzeitig in präventive Maßnahmen einbezogen werden sollten. Die Leitlinie legt nahe, dass bei diesen Personen die Koloskopie als Früherkennungsmaßnahme bereits ab einem Alter von 40 Jahren oder 10 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter des betroffenen Verwandten durchgeführt werden sollte [11]. Der Konsens dieser Empfehlungen unterstreicht die Dringlichkeit, spezielle Vorsorgeprogramme für diese Hochrisikogruppe zu etablieren.

Auch internationale Expertengremien kommen zum gleichen Schluss: Das Risiko, Darmkrebs zu entwickeln, ist bei Patienten mit positiver familiärer Vorgeschichte deutlich erhöht und stellt somit einen bedeutsamen Risikofaktor dar [12,13].

Aktuelle Studien, wie die vom Innovationsfonds geförderte FARKOR-Studie, deuten ebenfalls darauf hin, dass die Übertragbarkeit der Erkenntnisse zur Darmkrebsfrüherkennung aus der allgemeinen Bevölkerung auf Personen mit familiärem Risiko wahrscheinlich ist. Bei diesen Personen wurde eine höhere Anzahl an fortgeschrittenen Adenomen festgestellt, vergleichbar mit älteren Personen ohne familiäres Risiko [14]. Die Entfernung von Polypen bei Personen mit familiärem Risiko könnte demnach ähnliche präventive Effekte haben wie bei der Allgemeinbevölkerung.

Vor dem Hintergrund der aufgeführten Evidenz sowie den gesellschaftlichen Zielen, die sowohl im europäischen als auch im nationalen Krebsplan festgehalten sind, halten wir es für notwendig, dass der G-BA die Einführung einer Vorsorgekoloskopie für Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko bereits ab dem 40. Lebensjahr oder 10 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie prüft. Diese Maßnahme sollte wissenschaftlich begleitet und regelmäßig evaluiert werden, um den Nutzen dieser erweiterten Früherkennungsstrategie weiter zu belegen.

Wir als Norgine GmbH sind der Meinung, dass die vorliegende Evidenz zeigt, dass Risikogruppen gezielt durch effektive Präventionsstrategien adressiert werden müssen, um die Inzidenz von Darmkrebs zu senken und die Gesundheit dieser Bevölkerungsgruppe langfristig zu schützen. Wir hoffen, dass die abschließende Bewertung des IQWiG dies berücksichtigt und die notwendigen Schritte zur Verbesserung der Früherkennungsmaßnahmen ergriffen werden.

Literaturverzeichnis

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

- [1] Europäische Kommission, 2022: „Europäische Gesundheitsunion: Ein neuer EU-Ansatz für das Krebscreening – mehr und bessere Screenings“, verfügbar unter: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/de/ip_22_5562 [Zugriff am 03.09.2024].
- [2] Bundesgesundheitsministerium, 2024: „Der Nationale Krebsplan stellt sich vor“, verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/der-nationale-krebsplan-stellt-sich-vor> [Zugriff am 03.09.2024]
- [3] Santucci, C. et al., 2024: “European cancer mortality predictions for the year 2024 with focus on colorectal cancer” veröffentlicht in Annals of Oncology, volume 35 issue 3 am 28.01.2024.
- [4] Henrikson, N. et al., 2015: “Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review” veröffentlicht in Genetics in Medicine am 15.01.2015. doi:10.1038/gim.2014.188
- [5] Sawicki, T. et al. "A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis." Cancers 13.9 (2021): 2025)
- [6] Amersi, F.; Agustin, M.; Ko, C.Y. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and health services. Clin. Colon. Rectal. Surg. 2005, 18, 133–140.,
- [7] Win, A.K.; Macinnis, R.J.; Hopper, J.L.; Jenkins, M.A. “Risk prediction models for colorectal cancer: A review.” Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 2012, 21, 398–410.,
- [8] Thelin, C.; Sikka, S. “Epidemiology of Colorectal Cancer—Incidence, Lifetime Risk Factors Statistics and Temporal Trends”, Intech: London, UK, 2015)
- [9] Bretthauer, M. et al., 2022: “Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death” veröffentlicht in The New England Journal of Medicine am 27.10.2022, volume 387 No.17.
- [10] Deutsches Krebsforschungszentrum, 2023: „Randomisierte Studie unterschätzt Potenzial der Vorsorge-Darmspiegelung“, verfügbar unter: [Randomisierte Studie unterschätzt Potenzial der Vorsorge-Darmspiegelung \(dkfz.de\)](https://www.dkfz.de/press/2023/randomisierte-studie-unterschuetzt-potenzial-der-vorsorge-darmspiegelung) [Zugriff am 03.09.2024].
- [11] AWMF, 2019: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-007OLI_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01-abgelaufen.pdf [Zugriff am 03.09.2024].
- [12] American Cancer Society, 2024: “Colorectal Cancer Risk Factors”, verfügbar unter: [Colorectal Cancer Risk Factors | Hereditary Colorectal Risk Factors | American Cancer Society](https://www.cancer.org/colorectal-cancer-risk-factors) [Zugriff am: 03.09.2024].
- [13] Centers for Disease Control, 2024: “Family Health History and Colorectal (Colon) Cancer”, verfügbar unter: [Family Health History and Colorectal \(Colon\) Cancer | Hereditary Colorectal \(Colon\) Cancer | CDC](https://www.cdc.gov/family-history/colorectal-cancer) [Zugriff am: 03.09.2024].

[14] Crispin, A. et al., *Colorectal Cancer Screening for Persons With a Positive Family History—Evaluation of the FARKOR Program for the Secondary Prevention of Colorectal Cancer in Persons Aged 25 to 50*. *Dtsch Arztebl Int.* 2023 Nov 17;120(46):786-792. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0220. PMID: 37855423; PMCID: PMC10762841.

A.2 Stellungnahmen von Privatpersonen

A.2.1 Mansmann, Ulrich; Siebert, Uwe; Sroczynski, Gaby

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S23-01

Titel: Früherkennung von Darmkrebs bei Personen mit familiärem Risiko

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

| |
|---|
| Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i> |
| Univ.-Prof. Dr. Ulrich Mansmann, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung Biometrie und Epidemiologie, LMU München |
| Univ.-Prof. Dr. Uwe Siebert, Institut für Public Health, Medical Decision Making und HTA, UMIT TIROL – University for Health Sciences and Technology |
| Assoc.-Prof. PD Dr. Gaby Sroczynski, Institut für Public Health, Medical Decision Making und HTA, UMIT TIROL – University for Health Sciences and Technology |
| |
| |
| |
| Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) |
| <input type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: |
| <input checked="" type="checkbox"/> als Privatperson(en) |

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

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

Der vorliegende IQWiG Bericht zur Bewertung von Schaden- und Nutzenaspekten einer Darmkrebsfrüherkennung bei Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko bereits bei einem Alter unter 50 Jahre schließt für diese Forschungsfrage (Teilziel 1) ausschließlich vergleichende Interventionsstudien, die die gesamte Screeningkette abdecken, ein. Dies ist evidenzbasierter Standard. Jedoch war diese Forschungsfrage bereits in zwei vorherigen IQWiG Nutzenbewertungen aufgrund nicht vorliegender vergleichender Interventionsstudien (RCTs, Kohortenstudien) in dieser Studienpopulation unbefriedigend bzw. nicht beantwortbar.

Vor diesem Hintergrund wurde zusätzlich ein alternativer Bewertungsweg - nämlich die **systematische und evidenzgestützte Beantwortung der Frage, ob Erkenntnisse zum Nutzen einer Darmkrebsfrüherkennung in der Gesamtbevölkerung bei Personen ab 50 Jahre auf die Gruppe der Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko übertragen werden können** - gewählt. Hierzu wurde bewertet, ob die **Adenom-Karzinom-Sequenz, die Erkennbarkeit von Adenomen, die Behandelbarkeit von Karzinomen und das Auftreten von Komplikationen bei endoskopischen Vorsorgeuntersuchungen in den beiden Personengruppen vergleichbar sind** (Teilziele 2a-d):

- Teilziel 2a: Effekte einer Darmkrebsfrüherkennung in vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette
- Teilziel 2b: Erkenntnisse zum (natürlichen) Verlauf des KRK
- Teilziel 2c: Daten zur diagnostischen Güte und zu direkten (Neben-)Wirkungen der etablierten Screeningtests
- Teilziel 2d: Daten zur Darmkrebsbehandlung bei Personen mit familiärem KRK-Risiko

Es wurde für Teilziele 2b bis 2d bewertet, **inwiefern Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko mit Personen aus der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren hinsichtlich des betrachteten Aspekts vergleichbar sind**. Dabei musste **zu allen für den Übertragbarkeitsaspekt relevanten Teilaspekten aussagekräftige Evidenz vorliegen, die jeweils für Übertragbarkeit spricht**.

Dieser Ansatz ist zwar begrüßenswert, aber auch sehr komplex.

Gerade hier sind evidenzbasierte entscheidungsanalytische Modellierungsstudien (wie beispielweise die entscheidungsanalytische Modellierungsstudie in FARKOR) wertvoll und können helfen, basierend auf dem natürlichen Verlauf der Erkrankung und der gesundheitlichen Konsequenzen einschließlich Nutzen und Schaden von Interventionen wie unterschiedliche Darmkrebsfrüherkennungsuntersuchungen mittels iFOBT oder Koloskopie im zeitlichen Verlauf eines Lebens in dieser Zielpopulation mit familiärem Darmkrebsrisiko zu untersuchen. Vorteil solcher entscheidungsanalytischer Modellierungsstudien ist es, dass Teilaspekte wie beispielsweise die Progressionswahrscheinlichkeit von Präkanzerosen variiert und die Konsequenzen hinsichtlich des Schadens und Nutzens einer Darmkrebsfrüherkennung untersucht werden kann.

Die FARKOR Studie berichtet für die Zielpopulation von Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko unter 50 Jahre in Bayern alters- und geschlechtsspezifische Prävalenzen von Adenomen, fortgeschrittenen Adenomen und invasiven Darmkrebs und somit (Teil-) Erkenntnisse für Teilziel 2b. Weitere Informationen werden bezüglich Nebenwirkungen der Darmkrebsfrüherkennungsuntersuchung in der Zielpopulation mit familiärem Risiko unter 50 Jahre geliefert. Ergänzende Informationen zu Langzeitnutzen und Langzeitschaden verschiedener Darmkrebsfrüherkennungsuntersuchungen mit unterschiedlicher unterer Altersgrenze und unterschiedlichen Intervallen in der Zielpopulation mit familiärem KRK-

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

Risiko im Vergleich zu keinem Screening in diesem Alter wird durch die Modellierungsstudie geliefert. Dabei nutzt die Modellierung die Prävalenzdaten zu Adenomen und fortgeschrittenen Adenomen aus FARKOR für die Simulation des natürlichen Erkrankungsverlaufs.

Ab Seite 40 werden zwar die Erkenntnisse aus der FARKOR Studie „eingeordnet“ zu den Erkenntnissen aus der Nutzenbewertung des IQWiG Berichts, aber nicht weiter berücksichtigt für die Bewertung in Teilziel 2. Ein direkter Einbezug der Modellierungsstudie in Teilziel 2 wäre wünschenswert gewesen.

Hinsichtlich der meisten Zielgrößen zum natürlichen Verlauf, zu denen aus Henrikson 2015 Daten vorlagen, sprechen die Ergebnisse zwar für Übertragbarkeit von Erkenntnissen zum natürlichen Verlauf. Hinsichtlich wesentlicher Zielgrößen, die den Verlauf der Darmkrebsentstehung beschreiben, fehlten Daten – hier sind vor allem das Entartungsrisiko, die Progressionsgeschwindigkeit von Präkanzerosen und die mit Präkanzerosen und Karzinomen verbundenen Symptome zu nennen. Das Fehlen von Daten zu diesen Aspekten ist für die Gesamtbewertung des natürlichen Verlaufs von Bedeutung: Eine höhere Progressionsgeschwindigkeit bei Personen mit familiärem KRK-Risiko würde z. B. die präklinische Phase (d. h. die Phase, in der Präkanzerosen entdeckt und entfernt werden können; in der Literatur auch als Sojourn Time bezeichnet) im schlimmsten Fall dermaßen reduzieren, dass Präkanzerosen und / oder KRK möglicherweise häufiger nicht rechtzeitig erkannt werden als bei Personen ohne Risiko. Aus diesem Grund sprechen die Ergebnisse insgesamt weder für noch gegen Übertragbarkeit von Erkenntnissen zum natürlichen Verlauf in der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren auf Personen unter 50 Jahren mit familiärem KRK-Risiko.

Anmerkung:

Die Ergebnisse von FARKOR bzgl. Prävalenz unter 50 Jahre bei Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko zeigen eine höhere Prävalenz an fortgeschrittenen Adenomen und invasivem Darmkrebs im Vergleich zu Personen, die am Darmkrebsfrüherkennungsprogramm teilnahmen (Gesamtbevölkerung Alter 50-59 Jahre) Daten aus dem Jahresbericht der Darmkrebsfrüherkennung 2018. Die Präkanzerosen waren durch das Screening im früheren Alter identifizierbar.

Das Argument, dass Personen mit familiärem Risiko ggfs. eine so hohe Progressionswahrscheinlichkeit haben könnten, dass das Screening nicht rechtzeitig Präkanzerosen/KRK identifizieren könnte ist zwar nicht falsch. Aber die Identifikation durch eine Früherkennung ist letztlich von den optimalen Konstellationen eines Screenings bezüglich Screeningintervall und untere Altersgrenze (sowie von der Testgüte des Screeningtests) abhängig. Auch hierzu sind Modellierungsstudien hilfreich, um die optimale Screeningstrategie zu identifizieren. In FARKOR wurde eine solche Modellierungsstudie durchgeführt, um Nutzen und Schaden verschiedenen Screeningstrategien mit unterschiedlicher unterer Altersgrenze und unterschiedlichen Intervallen zu evaluieren und die Schaden-Nutzenverhältnisse gegenüberstellen. In dieser Modellierungsstudie könnte man auch unterschiedliche Progressionswahrscheinlichkeiten untersuchen hinsichtlich Ihrer Auswirkung auf Schaden und Nutzen der Screeningstrategien, die in der FARKOR-Modellierungsstudie untersucht wurden.

Die Annahme, dass bei Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko eine so hohe Progressionswahrscheinlichkeit vorliegen könnte, dass diese Personen nicht identifiziert werden könnten im Screening (und somit ein Screening nicht effektiv ist) ist vor dem Hintergrund, dass diese Personengruppe ein geringeres Risiko an Darmkrebs zu erkranken haben als beispielsweise Personen mit HNPCC, die ab dem 25. Lebensjahr einmal pro Jahr eine Vorsorgeuntersuchung mit Koloskopie bekommen, nicht plausibel.

Auch wurde im IQWiG Bericht bestätigt, dass es keinen Unterschied hinsichtlich des Effekts des Darmkrebscreenings in den Endpunkten Mortalität und KRK bei Personen mit und ohne familiäres Risiko bei einer Population ab 55 Jahren gibt.

Zitat (S.33.): ...keinen Anlass zu der Vermutung, das Screening könnte bei positiver Familienanamnese einen geringeren Effekt haben, sodass dies insgesamt nicht gegen eine Übertragbarkeit des in der Gesamtpopulation gefundenen Effekts auf Personen unter 50 Jahren mit positiver Familien-anamnese spricht.

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

Vor dem Hintergrund, dass für Teilziel 2a die Übertragbarkeit der Evidenz für Personen unter 50 Jahre mit familiärem Risiko angezweifelt wird, da aus Teilziel 2b (und d) für Personen unter 50 Jahre mit familiärem Risiko keine Evidenz für eine Übertragbarkeit gefunden wurde sind die Ergebnisse aus FARKOR essenziell. In FARKOR wurde für Personen deutlich unter 50 Jahre mit familiärem Risiko eine Häufigkeit von Adenomen und fortgeschrittenen Adenomen gefunden, die ähnlich hoch war wie bei Personen ohne familiäres Risiko mit 50 Jahren. Geht man davon aus, dass das bevölkerungsweite Screening ab 50 Jahren Nutzen bringt, so ist zu bedenken, dass das entsprechende Risiko für inzidenten Darmkrebs von Personen mit erhöhtem Risiko bereits früher erreicht wird und der Startzeitpunkt des Screenings für diese Menschen vorgezogen werden sollte.

Die Aussagen aus FARKOR komplementieren die Aussagen aus den Studien des eingeschlossenen systematischen Reviews, da in den Studien des Reviews ältere Personen eingeschlossen wurden. Eine Prävalenz von Adenomen im früheren Alter ist u. a. auch auf eine schnellere Entwicklung (höhere Progression) zurückzuführen. In FARKOR konnte jedoch auch gezeigt werden, dass 3,3% und 5,9% der fortgeschrittenen Adenome im Alter von 25-40 und 41-50 Jahren vorlagen. Somit war Häufigkeit fortgeschrittener Adenome bei Personen unter 50 Jahre in der FARKOR-Studie, die mit familiärem Darmkrebsrisiko diagnostiziert wurden, ähnlich hoch wie bei Personen in der Gesamtbevölkerung in der Altersgruppe 55-59 Jahre (Jahresbericht Darmkrebsscreening 2018). Diese Ergebnisse unterstützen die „Polyp Age Shift“-Hypothese (Seite 36 im IQWiG Bericht). Die in FARKOR gefundenen Darmkrebsfälle waren bei ausschließlich bei Personen im Alter von 41-50 Jahren gefunden worden. Die KRK-Häufigkeit lag bei 0,6% und liegt im Vergleich zu Personen in der Gesamtbevölkerung in der Altersgruppe 55-59 Jahre (Jahresbericht Darmkrebsscreening 2018) höher, welches eine schnellere Progression (zumindest in den jüngeren Jahren bis Alter 50 Jahre) vermuten lässt.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

| Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> |
|---|---|
| 4.4 (S.19, letzter Satz) | <i>Hinsichtlich anderer relevanter Zielgrößen, die den natürlichen Verlauf der Darmkrebsentstehung beschreiben, lagen keine Daten vor (siehe Tabelle 6).</i> <u>Anmerkung:</u> <i>Es muss Tabelle 3 heißen (S. 21)</i> |
| 6. (S. 43, letzter Absatz) | <i>Zitat: „Auch von Modellierungsstudien ist nicht zu erwarten, dass sie die Erkenntnisse zum Nutzen und Schaden einer Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem KRK-Risiko gegenüber der vorliegenden Bewertung erweitern. In Modellierungsstudien müssen zu sämtlichen Aspekten der Darmkrebsfrüherkennung Modellannahmen gemacht werden – so auch zu den Aspekten, die</i> |

| Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> |
|---|---|
| | <p><i>Gegenstand der vorliegenden Bewertung waren. Modellierungsstudien müssen z. B. hinsichtlich des natürlichen Verlaufs des KRK bei Personen mit familiärem KRK-Risiko mangels geeigneter Daten mit Annahmen arbeiten; häufig wird dabei die „Polyp Age Shift“-Hypothese vorausgesetzt [30,37,42-46], im Zuge dessen die altersspezifische Inzidenz für Adenome und KRK für die Gesamtbevölkerung lediglich mit einem Faktor multipliziert werden (siehe z. B. [42]; auch in der Modellierung im Rahmen der FARKOR-Studie wurde dieses Vorgehen gewählt [37]).</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Gerade die Modellierungsstudie in FARKOR kann ergänzende Informationen zu den in diesem IQWiG Bericht berichteten Erkenntnislücken liefern sowohl für die Entwicklung der KRK-Erkrankung in der Zielpopulation von Personen mit familiärem KRK-Risiko im Alter unter 50 Jahre in Deutschland als auch zu dem Verhältnis von Schaden zu Nutzen eines potenziellen KRK-Screenings mit iFOBT oder Koloskopie bei unterschiedlichem Startalter (und Intervall für iFOBT).</p> <p>Im Gegensatz zu internationalen Modellierungen (wie die im IQWiG Bericht zitierten) wurde in der Modellierung in FARKOR die sequenzielle Entwicklung von Gesund über Adenome und fortgeschrittene Adenome zu invasivem Krebs nicht wie im IQWiG-Bericht berichtet wurde durch Annahmen modelliert (Zitat IQWiG Bericht) „<i>die altersspezifische Inzidenz für Adenome und KRK für die Gesamtbevölkerung lediglich mit einem Faktor multipliziert werden (siehe z. B. [42]; auch in der Modellierung im Rahmen der FARKOR-Studie wurde dieses Vorgehen gewählt [37]).</i>“ modelliert.</p> <p>Es wurde anhand der in der FARKOR-Studie gefundenen alters- und geschlechtsspezifischen Häufigkeiten von Adenomen und fortgeschrittenen Adenomen die Progressionswahrscheinlichkeiten im Modell so angepasst, dass das Modell die alters- und geschlechtsspezifischen Adenom- und fortgeschrittene Adenom-Häufigkeiten wiedergibt.</p> <p>Im nächsten Schritt wurde dann die Progression von fortgeschrittenen Adenomen zum invasiven KRK an die alters- und geschlechtsspezifischen KRK-Inzidenzen in der Gesamtbevölkerung kalibriert. Dabei wurden diese KRK-Inzidenzen der Gesamtbevölkerung altersspezifisch mit einem relativen KRK-Risiko für Individuen mit familiärem KRK-Risiko im Vergleich zur Bevölkerung mit durchschnittlichem KRK-Risiko adjustiert (Relatives Risiko von 2,2 [95% Konfidenzintervall: 1,74;2,70] für unter 40-Jährige, von 2,01 [95% Konfidenzintervall: 1,71;2,33] für 45–49-Jährige und von 1,18 [95% Konfidenzintervall: 0,99;1,39] für über 50-Jährige (Hemminki et al. 2001).</p> <p>In der FARKOR-Studie wurde in der Zielpopulation mit familiärem Risiko eine KRK-Häufigkeit von 0,6% in der Altersgruppe 41-50 Jahre gefunden. Im Vergleich dazu wurde für die Gesamtbevölkerung im Jahres-Bericht 2018 des Früherkennungsprogramms in Deutschland eine Häufigkeit von 0,4% in der Altersgruppe 55-59 Jahre berichtet. Somit ist der Ansatz der altersspezifischen Adjustierung plausibel und valide und keine Annahme.</p> |

| Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> |
|---|---|
| | <p>Im Übrigen ist der Satz „Zitat <i>In Modellierungsstudien müssen zu sämtlichen Aspekten der Darmkrebsfrüherkennung Modellannahmen gemacht werden</i>“ irreführend und nicht korrekt. In einer Modellierungsstudie werden evidenzbasierte Daten aus unterschiedlichen Quellen verlinkt, um eine Aussage über patientenrelevante Endpunkte treffen zu können. Wenn keine direkten Daten vorliegen (z. B. Progressionswahrscheinlichkeit von fortgeschrittenen Adenomen zu KRK), können Beobachtungsdaten für die Kalibrierung dieser Parameter herangezogen werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der gesamte Absatz sollte umformuliert werden, da die Art der Formulierung nahelegt, dass alle Modellierungen ausschließlich mit Annahmen anstelle von evidenzbasierten Daten arbeiten (z.B. Zitat <i>In Modellierungsstudien müssen zu sämtlichen Aspekten der Darmkrebsfrüherkennung Modellannahmen gemacht werden</i>).</p> <p>Die Aussage zur Modellierung in FARKOR (Zitat „... <i>auch in der Modellierung im Rahmen der FARKOR-Studie wurde dieses Vorgehen gewählt [37]</i>).“) ist nicht korrekt und sollte revidiert werden.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass in der Modellierung in FARKOR Prävalenzdaten für Adenome und fortgeschrittene Adenome herangezogen wurden, um die Progressionswahrscheinlichkeit zu kalibrieren und die Modellierung Schaden- und Nutzenaspekte evaluiert für die Zielpopulation von Personen in Deutschland mit familiärem KRK-Risiko, sollte die in FARKOR durchgeführte Modellierung Berücksichtigung finden insbesondere für Teilziel 2 b. Die Erkenntnisse aus der Modellierung bzgl. Schaden und Nutzen eines Screenings auf KRK für die Zielpopulation mit familiärem Risiko unter 50 Jahre könnten ergänzende Informationen zu Teilziel 1 liefern.</p> <p>Zusätzlich wäre es mit dieser Modellierung möglich, Unsicherheiten bzgl. der Schaden-Nutzen Balance bei unterschiedlichen Progressionswahrscheinlichkeiten (welches im IQWIG Bericht auf Seite 36 Absatz 2 erörtert wird) zu untersuchen.</p> |

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

Literaturverzeichnis

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