

INSIGHTEC

Exablate

Für Prostatakrebs

**INFORMATIONEN FÜR
VERORDNENDE PERSONEN**

Mai 2021

Thia-Dokument übersetzt aus PUB71002245 Überarbeitung 4**Urheberrecht ©2021 InSightec – Image Guided Treatment Ltd. („INSIGHTEC“)****Alle Rechte vorbehalten**

Exablate 2100V1 Cradle Typ 3.0 (Prostata), Informationen für verordnende Personen, PUB71006587, Revision 1

Das Exablate MR-geführte fokussierte Ultraschallsystem, die Verarbeitungssoftware und die dazugehörige Dokumentation sind vertrauliche und geschützte Informationen von INSIGHTEC. Nur Lizenznehmer von INSIGHTEC haben das Recht, die hierin enthaltenen Informationen zu nutzen. Nur Lizenznehmer, denen ausdrücklich Kopier- und/oder Übertragungsrechte eingeräumt wurden, haben das Recht, diese Informationen zu kopieren und/oder zu übertragen. Jegliche unbefugte Nutzung, Offenlegung, Abtretung, Übertragung oder Vervielfältigung dieser vertraulichen Informationen wird im vollen Umfang des Gesetzes geahndet.

INSIGHTEC übernimmt keinerlei Haftung oder Verpflichtung in Bezug auf Personen- und/oder Sachschäden, die sich aus der Verwendung dieser Software ergeben, wenn diese Verwendung nicht in strikter Übereinstimmung mit den Anweisungen und Sicherheitsvorkehrungen erfolgt, die in den entsprechenden Betriebshandbüchern einschließlich aller Ergänzungen dazu, in allen Produktetiketten und gemäß den Garantie- und Verkaufsbedingungen dieser Software enthalten sind, noch wenn von INSIGHTEC nicht autorisierte Änderungen an der hierin enthaltenen Software vorgenommen werden.

Vom Anwender zur Verfügung gestellte Programme oder Protokolle werden von INSIGHTEC weder validiert, noch wird für sie eine Garantie übernommen. Die Verwendung von Daten, die mit solcher vom Benutzer bereitgestellten Software oder Protokollen gewonnen werden, liegt in der alleinigen Verantwortung des Benutzers.

Die Benutzer sollten sich des Risikos der Übertragung von Computerviren durch den Austausch von Dateien und Disketten bewusst sein.

Marken von Drittanbietern sind alleiniges Eigentum dieser Anbieter.

Die Spezifikationen können sich ohne vorherige Ankündigung ändern.

**InSightec, Ltd.**5 Nachum Heth St. PO Box 2059
Tirat Carmel 39120 Israel
www.insightec.comObelis s.a.
Bd. General Wahis 53,
1030 Brussels, Belgium

Vorsicht

Die erwartete Population der Endnutzer dieses Systems sind Ärzte, die sich auf Urologie, Radiologie und/oder Interventionelle Radiologie spezialisiert haben.

DAS GERÄT DARF NUR VON EINEM ARZT VERWENDET WERDEN, DER IN MRT GESCHULT IST UND EINE SCHULUNG IN DER VERWENDUNG DES GERÄTS ABSOLVIERT HAT.

Lesen Sie vor dem Gebrauch alle Anweisungen, einschließlich der KONTRAINDIKATIONEN, WARNHINWEISE und VORSICHTSMASSNAHMEN. Die Nichtbeachtung dieser Anweisungen kann zu schweren Verletzungen am Patienten führen.

Eine spezielle Schulung sowohl für die Magnetresonanztomographie als auch für die Verwendung des Exablate ist entscheidend, um die ordnungsgemäße Leistung und sichere Verwendung dieses Geräts zu gewährleisten.

Ärzte sollten sich vor der ersten Verwendung des Exablate mit ihrer lokalen INSIGHTEC-Vertretung in Verbindung setzen, um Informationen über Schulungen zu erhalten und die erforderliche Zertifizierung zu erhalten. Die Zusammenarbeit mit einem im Fachgebiet der Urologie ausgebildeten Arzt zur Beurteilung des Patienten wird dringend empfohlen.

Dieses Dokument und diese Anleitung sind nicht für den Gebrauch in den Vereinigten Staaten von Amerika bestimmt.

Inhalt

KAPITEL 1: ÜBERBLICK.....	6
1.1. Gerätebeschreibung	6
1.2. Bestimmungsgemäßer Gebrauch / Indikation für die Verwendung	6
1.3. Klinischer Nutzen	6
KAPITEL 2: KRITERIEN FÜR DIE PATIENTENAUSWAHL	8
2.1. Kriterien für die Patientenauswahl.....	8
2.2. Kontraindikationen	8
2.3. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen	8
KAPITEL 3: ZU ERWARTENDE BEHANDLUNGSBEDINGTE RISIKEN	12
3.1. Risiken der MR-Bildgebung.....	12
3.2. Risiken im Zusammenhang mit der Verwendung eines Blasenkatheters	12
3.3. Risiken im Zusammenhang mit der Regionalanästhesie	13
3.4. Risiken im Zusammenhang mit der Allgemeinanästhesie (GA):.....	13
3.5. Zu erwartende Risiken bei der Exablate-Prostate-Behandlung.....	14
3.6. Risiken im Zusammenhang mit dem Exablate Prostate MRgFUS-Verfahren	14
KAPITEL 4: ZUSAMMENFASSUNG DER KLINISCHEN STUDIE: FOKALE MR-GEFÜHRTE FOKUSIERTE ULTRASCHALLBEHANDLUNG VON LOKALISIERTEN PROSTATALÄSIONEN MIT MITTLEREM RISIKO (US FDA IDE G100108)	17
4.1. Zusammenfassung	17
4.2. Studiendesign und Zielsetzung	18
4.3. Studienpopulation	18
4.3.1. Einschlusskriterien	18
4.3.2. Ausschlusskriterien	19
4.4. Endpunkte der Studie	20
4.4.1. Sicherheitsendpunkte.....	20
4.4.2. Wirksamkeitsendpunkte.....	20
4.5. Studienergebnisse	21
4.5.1. Demografie	21
4.5.2. Sicherheitsergebnisse	21
4.5.3. Biopsieergebnisse (Region der Behandlung)	25
4.5.4. Prostata-spezifisches Antigen (PSA) Ergebnisse	25
4.5.5. Von Patienten berichtete Ergebnisse	25
4.5.5.1. Funktionelle Bewertung der Krebstherapie Prostata (FACT-P)	26
4.5.5.2. Internationaler Konsultationsfragebogen zu Inkontinenz - Kurzform (ICIQ-SF)	26

4.5.5.3.	Internationaler Prostata-Symptom-Score (IPSS).....	26
4.5.5.4.	Fragebogen Internationaler Index der erektilen Funktion (IIEF-15)	26
4.5.5.5.	Numerische Schmerz-Ratingskala (NRS)	27
4.5.6.	Biopsie (außerhalb des Behandlungsbereichs).....	27
4.6.	Schlussfolgerungen	27
4.7.	Verweise	29

KAPITEL 1: ÜBERBLICK

1.1. Gerätebeschreibung

Das Exablate Prostate-System, Modell 2100V1 Typ-3, ist ein nicht-invasives medizinisches Gerät zur thermischen Ablation, das zur Abtragung von Prostatakrebsgewebe eingesetzt wird. Dieses System kombiniert ein fokussiertes Ultraschallchirurgiesystem (FUS) und einen konventionellen diagnostischen 1,5T- oder 3T-MRT-Scanner. Das Exablate-System bietet einen Echtzeit-Therapieplanungsalgorithmus, thermische Dosimetrie und eine geschlossene Therapiesteuerung. Die Behandlung wird durch die Nutzung der einzigartigen interaktiven MRT-Scan-Steuerungsfunktionen des 1,5/3T-MRT-Systems erreicht. Das Exablate Prostate-System besteht aus den folgenden integrierten Komponenten: Bedienkonsole, Patiententisch, Geräteschrank mit Steuerungs-PC, Wassersystem und ein Reinigungs- und High-Level-Desinfektionswagen.

Der vollständige Name und die Konfiguration des Geräts sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 1: Konfiguration des Exablate-Systems	
Allgemeine Bezeichnung	MRgFUS
System	Exablate
Modell	2100V1
Wiege-Typ	3,0
Anwendung	Prostata

1.2. Bestimmungsgemäßer Gebrauch / Indikation für die Verwendung

Exablate 2100V1 (Typ 3.0) MR-geführter fokussierter Ultraschall ist für die Behandlung von lokal begrenztem Prostatakrebs vorgesehen.

1.3. Klinischer Nutzen

Insightecs prospektive, einarmige, multizentrische Studie zur fokalen MR-gesteuerten fokussierten Ultraschallbehandlung von lokalisierten Prostataläsionen mit mittlerem Risiko (IDE G100108, beschrieben in Kapitel 4 dieses Dokuments) wurde konzipiert, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Exablate MRgFUS bei der Behandlung von Patienten mit lokalisierten (organbegrenzten) Prostataläsionen mit mittlerem Risiko zu bewerten.

Die Wirksamkeitsdaten der Studie, die auf Biopsieergebnissen basieren, zeigten, dass von 101 Patienten 91 % nach 6 Monaten keinen Krebs im Behandlungsbereich hatten. Die Patienten wiesen nach 6 Monaten einen Rückgang ihrer PSA-Werte um 91 % auf. Was die Sicherheit betrifft, so gab es keine unerwarteten Ereignisse und keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.

KAPITEL 2: KRITERIEN FÜR DIE PATIENTENAUSWAHL

2.1. Kriterien für die Patientenauswahl

1. Erwachsene Männer
2. Durch Biopsie bewiesene Diagnose von Prostatakrebs
3. Patient mit organbegrenztem Prostatakrebs
4. Kein Nachweis einer extrakapsulären Ausdehnung oder seminalen Invasion im MRT
5. Der Patient sollte für die gewählte Anästhesie geeignet sein (z. B. Epidural- oder Vollnarkose)

2.2. Kontraindikationen

1. ASA-Status > 2.
2. Jegliche Kontraindikation gegenüber MRT oder Kontrastmittel
3. Schwere Gerinnungsstörung (INR>1,5).
4. Patient mit instabilem Herz-Kreislauf-System.
5. Jegliche rektale Erkrankung, Pathologie, Anomalie, Verletzung, frühere Behandlung oder Vernarbung, die die akustischen Eigenschaften der Rektalwand verändern oder ein sicheres Einführen der Sonde verhindern könnte (z. B. entzündliche Darmerkrankungen, Fisteln, Stenosen, Fibrosen oder symptomatische Hämorrhoiden).
6. Vorhandene Harnröhren- oder Blasenhalskontraktur/-striktur.
7. Implantat in der Nähe (<1 cm) der Prostata.
8. Verkalkung mit einem größten Durchmesser von 2 mm oder mehr, die an die Rektalwand angrenzt (weniger als 5 mm von der Rektalwand entfernt) und sich im akustischen Strahlengang befindet.

2.3. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

1. Eine längere Ruhigstellung kann zu einem erhöhten Risiko einer tiefen Venenthrombose (TVT) oder Lungenembolie (PE) führen. Der Arzt muss vor der Behandlung eine detaillierte Anamnese des Patienten erheben. Aufgrund des für die Exablate-Behandlung erforderlichen Zeitraums der Immobilisierung muss dies Faktoren umfassen, die das Gerinnungsrisiko beeinflussen können, und die Anwendung von Maßnahmen zur Minimierung des Risikos einer tiefen Venenthrombose bewerten. Patienten mit einem Risiko hinsichtlich TVT oder PE dürfen keine Kandidaten für die Behandlung sein. Um ein solches Risiko zu verringern, muss die Behandlungszeit (in welcher der Patient ohne Bewegung gelagert wird) begrenzt werden.

2. Der endorektale Ballon muss vollständig an der Rektalwand anliegen, ohne Luftspalten, eingeschlossene Luftblasen (größer als 2 mm) oder Fäkalienreste, die entweder Ultraschallenergie absorbieren oder reflektieren und zu einer Verletzung der Rektalwand führen könnten.
3. Um die Wahrscheinlichkeit einer Verletzung der Rektalwand durch Fäkalienreste im Strahlengang zu verringern, müssen die folgenden Vorbereitungen am Patienten durchgeführt werden:
 - Der Patient muss vor dem Eingriff nüchtern sein: 12 Stunden ohne Nahrung oder andere Flüssigkeiten als Wasser, und 6 Stunden ohne Trinkwasser.
 - Vor der Positionierung des Patienten muss er sich einer Darmvorbereitung (ähnlich der Vorbereitung für eine Koloskopie) gemäß dem Standard der Krankenhausbehandlung unterziehen.
 - Falls in der MR-Bildgebung noch Fäkalienreste im Rektum (im potenziellen Strahlengang) zu sehen sind, ziehen Sie die Sonde heraus und führen Sie einen reinigenden Einlauf durch. Behandeln Sie den Patienten nicht, wenn Fäkalien nicht aus dem Ultraschallstrahlengang entfernt werden können.
4. Um die Wahrscheinlichkeit einer Verletzung der Rektalwand durch Luftblasen in der Schnittstelle zu verringern, überprüfen Sie sorgfältig die MR-Serie „Luftblasenerkennung“. Für den Fall, dass Luftblasen erkannt werden:
 - Blasen Sie den endorektalen Ballon mit weiteren 30 ml Wasser auf, um eventuelle Luftblasen aus dem akustischen Behandlungspfad zu entfernen.
 - Während die Sonde noch mit der Bewegungseinheit verbunden ist, entriegeln Sie die Bewegungseinheit und den Positionierer und drehen Sie ihn vorsichtig von einer Seite zur anderen / hin und her, um zu versuchen, verbliebene Luftblasen zur Seite zu streichen.
 - Als letzten Ausweg lassen Sie die Luft aus dem Ballon bis zum Referenzvolumen ab, ziehen Sie die Sonde vollständig heraus, reinigen Sie sie, tragen Sie erneut Ultraschallgel auf (versuchen Sie, so viele Luftblasen wie möglich aus dem Gel zu entfernen) und führen Sie die Sonde erneut ein. Blasen Sie den Ballon wieder auf 60 ml auf.
 - Behandeln Sie den Patienten nicht, wenn sich eine Luftblase im Strahlengang befindet (größer als 2 mm) oder wenn mehrere (>5) kleinere Luftblasen vorhanden sind.
5. Patienten- oder Organbewegungen während der Behandlung können zu schweren Verletzungen an Nicht-Zielgewebe führen. Um die Risiken von Bewegung zu verringern, müssen Sie Folgendes beachten:
 - Die Bewegung des Patienten muss durch eine geeignete Anästhesie minimiert werden, entweder durch eine Epiduralanästhesie mit bewusster Sedierung oder durch eine Vollnarkose. Eine Spinalanästhesie wird nicht empfohlen, da die Anästhesietiefe nicht

- während des gesamten Eingriffs kontrolliert werden kann und die Behandlung eine ständige Muskelentspannung und Analgesie erfordert.
- Harnblasenbewegungen müssen durch Drainage vermieden werden, entweder mit einem Foley-Katheter oder einem suprapubischen Katheter.
 - Verwenden Sie Systembegrenzungen, um das Risiko von Patientenbewegungen zu minimieren
6. Der Patient muss während der gesamten Behandlung entsprechend der vorgegebenen Anästhesie überwacht werden. Je nach Art der Anästhesie sind MR-kompatible Anästhesie- und Überwachungsgeräte erforderlich (d. h. Beatmungsgerät; oder Monitor [HR, BP, SpO₂] + Infusionspumpe).
 7. Falls die Behandlung unter Epiduralanästhesie und bewusster Sedierung durchgeführt wird, stellen Sie sicher, dass der Patient die MR-Stopp-Scan-Taste aktivieren kann, bevor die Behandlung eingeleitet wird.
 8. Die genaue Ausrichtung der Position des thermischen Punkts zu Beginn der Behandlung ist entscheidend für die korrekte Ausrichtung auf das Gewebe und die Vermeidung von Verletzungen am nicht zu behandelnden Gewebe. Führen Sie vor der Behandlung eine geometrische Überprüfung durch, um die korrekte Ausrichtung sicherzustellen.
 9. Eine unbeabsichtigte Kavitation kann zu schweren Verletzungen an Nicht-Zielgewebe führen. Die Kavitation muss während der Behandlung ständig mit Hilfe des Spektrumdiagramms überwacht werden.
 10. Es kann zu thermischen Verletzungen außerhalb des vorgesehenen Behandlungsvolumens kommen. Um dieses Risiko zu minimieren, müssen die folgenden Hinweise beachtet werden:
 - Thermische und anatomische Bilder in Echtzeit müssen während der gesamten Behandlung sorgfältig überprüft werden.
 - Behandeln Sie nicht jenseits oder oberhalb des Apex, da dies das Risiko von Harninkontinenz, Harnröhrenstrikturen oder Osteitis pubis erhöhen kann.
 - Behandeln Sie nicht die Rektalwand oder die Denonvilliers'sche Faszie, da dies zu einer Rektumverletzung führen kann.
 11. Wenn die MR-Thermokarten während des Verfahrens nicht überwacht werden, kann es zu einer unbeabsichtigten Erwärmung von Nicht-Zielgewebe kommen, was zu dauerhaften Schäden führen kann. Brechen Sie den Vorgang ab, wenn keine MR-Thermometriedaten verfügbar sind oder diese keine zuverlässige oder ausreichende Bildgebung liefern.
 12. Der Patient muss vor der Behandlung über die angemessene orale prophylaktische Einnahme von Antibiotika instruiert werden, um das Risiko einer Harnwegsinfektion zu minimieren.

Im Bedienerhandbuch für das Exablate- und für das GE MR-System finden Sie weitere detaillierte Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen zur sicheren Verwendung dieser Systeme.

KAPITEL 3: ZU ERWARTENDE BEHANDLUNGSBEDINGTE RISIKEN

Basierend auf PCa003 Studienprotokoll (G100108) Literaturübersicht. Siehe Referenzen am Ende dieses Kapitels.

3.1. Risiken der MR-Bildgebung

1. Gadolinium DTPA (Magnevist, Omniscan) ist ein intravenös injizierbares Kontrastmittel für die MRT. In der Packungsbeilage ist vermerkt, dass keine Kontraindikationen bekannt sind. Bei Patienten mit Grand-Mal-Anfällen in der Vorgeschichte, stark eingeschränkter Nierenfunktion oder hämolytischer Anämie sind Vorsichtsmaßnahmen zu treffen. Die sehr unwahrscheinliche Möglichkeit einer Reaktion, einschließlich anaphylaktischer oder kardiovaskulärer Reaktionen, muss insbesondere bei Patienten mit bekannter Empfindlichkeit gegenüber Gd oder Asthma in der Vorgeschichte in Betracht gezogen werden. Zu den unerwünschten Auswirkungen gehören Kopfschmerzen (Häufigkeit 8,7 %), lokale Schmerzen, Erbrechen, Parästhesien und Schwindel sowie lokale Wärme (Häufigkeit weniger als 2 %). Weitere in der Packungsbeilage aufgeführte unerwünschte Auswirkungen treten mit einer Inzidenz von weniger als 1 % auf.
2. Nephrogene Systemische Fibrose (NSF) oder Nephrogene Fibrosierende Dermopathie (NFD), Nierenerkrankungen, können bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Nierenerkrankung auftreten, nachdem sie eine MRT-Untersuchung mit gadoliniumhaltigem Kontrastmittel erhalten haben. NSF verursacht eine Fibrose der Haut und des Bindegewebes im ganzen Körper. Die Patienten entwickeln eine Hautverdickung, die das Beugen und Strecken der Gelenke verhindern kann, was zu einer verminderten Beweglichkeit der Gelenke führt. NSF beginnt normalerweise in den unteren Extremitäten. Fibrose kann sich auch im Zwerchfell, in den Muskeln des Oberschenkels und des Unterbauches sowie in den Lungengefäßen entwickeln.

3.2. Risiken im Zusammenhang mit der Verwendung eines Blasenkatheters

1. Schmerzen und Reizungen der Harnröhre und des Mictus sowie sofortige Dysurie durch den während und oder nach dem Eingriff verwendeten Foley-Katheter können auftreten. Die Dysurie kann bis zu einer Woche andauern, verschwindet aber in der Regel nach ein paar Tagen.
2. Harnwegsinfektionen (UTI) werden in 5-48 % der Ganzdrüsen-HIFU-Behandlungen berichtet, was auf die verlängerte Katheterisierung, die häufig nach Ganzdrüsenbehandlungen erforderlich ist, und die unsterile Handhabung zurückzuführen ist.

3. Gelegentlich kann die Infektion persistieren und zu Prostatitis (<2 %), Epididymo-Orchitis (5-7,5 % bei Verwendung von SPC, 8,5 % bei Verwendung eines Urethra-Katheters), Epididymitis, Zystitis, Pyelonephritis führen.
4. Suprapubische Katheter (SPC) können ebenfalls eine Harnblaseninfektion und eine Infektion an der Einführungsstelle in der Haut verursachen; das Einführen des Katheters ist steril und die Handhabung eines SPC muss unter sauberen Bedingungen erfolgen, um Infektionen zu vermeiden.
5. Eine Harnröhrenverengung durch längeres Katheterisieren kann auftreten. Daher muss in Fällen, in denen der Katheter voraussichtlich länger als eine Woche in situ verbleibt, ein SPC (suprapubischer Katheter) zur Blasendrainage bevorzugt werden.
6. Das Einsetzen eines SPC erfolgt unter Anästhesie und sterilen Bedingungen; daher kann es Risiken von Blutungen, Infektionen und potenziellen Dünndarmverletzungen geben.
7. Hämaturie aufgrund von Katheterreizung kann auftreten und verschwindet spontan, wenn der Katheter entfernt wird.

3.3. Risiken im Zusammenhang mit der Regionalanästhesie

1. Niedriger Blutdruck, weshalb der Patient vor der Durchführung einer dieser Anästhesieformen routinemäßig hydriert wird.
2. Der postdurale Punktionskopfschmerz tritt bei diesen Techniken nur selten auf. Bei der Epiduralanästhesie liegt das Risiko bei 1 %. Es wird vermutet, dass dies auf ein Austreten von Zerebrospinalflüssigkeit aus dem Nadelloch in der Dura zurückzuführen ist.
3. Rückenschmerzen sind ein seltenes Problem. Höchstwahrscheinlich handelt es sich um eine Bänderdehnung, die durch eine tiefe Muskelentspannung oder eine chirurgische Positionierung verursacht wird.
4. Weitere Komplikationen, die auftreten können, sind unter anderem Infektionen, Nervenschäden (einschließlich Lähmungen, Verlust der Blasen- und Darmfunktion, Verlust der Sexualfunktion), allergische Reaktionen, Krampfanfälle, Herzstillstand und Tod. Obwohl die Folgen davon schwerwiegend sind, treten sie sehr selten auf.

3.4. Risiken im Zusammenhang mit der Allgemeinanästhesie (GA):

1. Schwerwiegende Nebenwirkungen der Allgemeinanästhesie (GA) sind bei relativ gesunden Menschen selten, wenn sie von einem zertifizierten Anästhesisten mit den erforderlichen

Wiederbelebungsmaßnahmen durchgeführt werden. Geschätzte Todesrate 1:2.000.000-250.000 Fälle; und die Gesamtkomplikationsrate beträgt <3 %.

2. Aspiration – GA unterdrückt die normalen Rachenreflexe, die eine Aspiration verhindern, wie Schlucken, Husten oder Würgen.
3. Änderungen des Blutdrucks, der Herzfrequenz oder des Herzrhythmus.
4. Kardiales Ereignis oder Schlaganfall.
5. Beschädigung von Zähnen und Lippen.
6. Schwellung des Kehlkopfes.
7. Halsschmerzen und/oder Heiserkeit, die durch eine Verletzung oder Reizung des Kehlkopfes verursacht werden.
8. Allergische Reaktionen auf Medikamente sind selten – mögliche Allergien werden vor der Narkose vom Anästhesisten beurteilt.
9. Übelkeit und Erbrechen nach der Anästhesie – treten bei weniger als 10 % der Patienten auf.

3.5. Zu erwartende Risiken bei der Exablate-Prostate-Behandlung

1. Es gibt potenzielle Risiken durch den intravenösen Katheter, der während der Behandlung verwendet wird. Dazu können Schmerzen und/oder Blutungen/Quetschungen an der Infusionsstelle, Phlebitis (lokale Verhärtung der Vene) oder Infektionen gehören.
2. Es besteht ein potenzielles Risiko für eine tiefe Venenthrombose (TVT) durch mehrstündiges, stationäres Liegen.
3. Es besteht das Risiko, dass der Patient während der Behandlung einen schmerzenden Nacken oder Unbehagen durch langes Liegen in der gleichen Position verspürt.

3.6. Risiken im Zusammenhang mit dem Exablate Prostate MRgFUS-Verfahren

1. Es ist zu erwarten, dass bei fast allen Patienten nach der Behandlung Schmerzen oder Unwohlsein auftreten, die eine orale Analgesie erfordern.
2. Starke Schmerzen in den Behandlungsbereichen (Becken-, Rektum- oder Skrotumbereich), wegen denen die Patienten zum Arzt/Krankenhaus zurückkehren, werden in 1,4-3 % der Behandlungen zur Ganzdrüsenablation berichtet.
3. Es kann zu einer Schwellung der Prostata und der umgebenden Weichteile kommen, was zu einem erneuten Auftreten oder einer Verschlimmerung der harntreibenden Symptome und sogar zu

einem Harnverhalt führen kann, wenn sich die Ablation in der Nähe der Harnröhre befindet, oder bei Patienten mit Ausgangssymptomen einer BPH (benigne Prostatahyperplasie).

4. Dauerhafte Harninkontinenz wurde bei 7-35 % der Patienten nach Ganzdrüsen-Ultraschallgeführten HIFU-Behandlungen berichtet.
5. Eine Blasenhalstriktur oder eine Stenose der prostatistischen Urethra kann zu einem Harnverhalt/einer Obstruktion führen, die einen Eingriff erfordern. Sie wurde in bis zu 17 % bei der US-gesteuerten HIFU-Behandlung der gesamten Drüse beschrieben.
6. In etwa 10-20 % der Fälle, in denen die Harnröhre in das behandelte Volumen einbezogen ist, ist mit einer Ablösung der Harnröhre zu rechnen.
7. Erektionsstörungen bei zuvor potenten Männern werden zwischen 40 und 50 % nach ultraschallgesteuerten HIFU-Behandlungen berichtet
8. Retrograde/trockene Ejakulation – da die Behandlung häufig die Ejakulationskanäle und deren Mündungen in die Harnröhre einbezieht, kann es zu einer retrograden Ejakulation kommen, die dauerhaft sein kann.
9. Epididymitis und Epididymo-Orchitis können in bis zu 9 % der Fälle aufgrund einer Obstruktion der Ejakulationskanäle nach der Behandlung auftreten.
10. Hämaturie.
11. Proteinurie.
12. Hämatospermie.
13. Es kann zu einer unbeabsichtigten Ablation von gefährdeten Strukturen außerhalb des geplanten Behandlungsvolumens aufgrund einer unsachgemäßen Ausrichtung des Brennpunkts kommen.
14. Beim Einführen, Herausziehen oder Umstecken der Rektalsonde besteht die Gefahr einer Schädigung des Analsphinkters.
15. Gefahr der mechanischen Beschädigung der Rektalwand durch Beschallung oder das Einführen, Herausziehen oder Umstecken des Schallwandlers.

Tatsächliche Sicherheitsereignisse, die während der PCa003 Fokaltherapiestudie (G100108) aufgetreten sind, sind in Abschnitt 4.5.2 zusammengefasst.

Referenzen für Kapitel 3:

- Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. N Engl J Med 2013;368:436–45.

- Barret E, Ahallal Y, Sanchez-Salas R, Galiano M, Cosset JM, Validire P, et al. Morbidity of focal therapy in the treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2013;63:618–22.
- Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008;358:1250–61.
- Kunin, C. M., *Urinary tract infections. Detection, prevention, and management.* Baltimore, Williams & Wilkins (1997).

KAPITEL 4: ZUSAMMENFASSUNG DER KLINISCHEN STUDIE: FOKALE MR-GEFÜHRTE FOKUSSIERTE ULTRASCHALLBEHANDLUNG VON LOKALISIERTEN PROSTATALÄSIONEN MIT MITTLEREM RISIKO (US FDA IDE G100108)

4.1. Zusammenfassung

Titel:	PCa003: Fokale MR-gesteuerte fokussierte Ultraschallbehandlung von lokalisierten Prostata-Läsionen mit mittlerem Risiko (IDE G100108)
Studiengeräte:	Exablate Prostate-System, Modell 2100 Typ-3
Auftraggeber:	Insightec
Erklärung zur Übereinstimmung:	Diese klinische Studie wurde in Übereinstimmung mit bewährter klinischen Praxis und FDA 21 CFR 50, 54, 56 und 812 durchgeführt
Zielsetzung und Probandenpopulation:	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Exablate MRgFUS bei der Behandlung von Patienten mit lokalisierten (organbegrenzten) Prostatäläsionen mit mittlerem Risiko
Populationsgröße:	101 Probanden an 8 Standorten
Struktur:	Die Studie ist eine prospektive, einarmige, multizentrische Studie. Probanden, die die Voraussetzungen erfüllen, werden der Exablate-Behandlung als fokale, läsionsselektive Therapie unterzogen, die auf vordefinierte Volumina/Sektoren in der Prostata gerichtet ist, die durch eine Mapping-Biopsie und eine multiparametrische MRT als abnormal identifiziert wurden, und nicht auf eine Behandlung der gesamten Drüse oder eine Hemi-Ablation. Die primäre Wirksamkeit wird die Ergebnisse der 6-Monats-Nachbeobachtung mit den Messungen zu Beginn der Studie vergleichen, wobei die Sicherheit nach 12 Monaten beurteilt wird.
Zuweisungsmethode:	Alle Probanden, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, werden chronologisch erfasst. Probanden werden nach Abschluss der Exablate-Behandlung als eingeschlossen betrachtet.
Ergebnisse:	Der erste Proband wurde im Rahmen dieser IDE (G100108) am 22. Juli 2013 zugelassen. Der Daten-Snapshot für diesen Bericht erfolgte am 31. Oktober 2019. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAEs) berichtet. Die Effektivität bei der 6-monatigen Nachuntersuchung mit Biopsieergebnissen zeigte, dass von 101 Patienten 91 % ein negatives Ergebnis im Behandlungsbereich hatten. Die Patienten wiesen nach 6 Monaten einen Rückgang ihrer PSA-Werte um 91 % auf.

Schlussfolgerungen: Diese klinische Studie demonstriert die Gleichwertigkeit von Sicherheit und Wirksamkeit von Exablate bei der Behandlung von lokalisierten Prostataläsionen mit mittlerem Risiko.

4.2. Studiendesign und Zielsetzung

Dies ist eine multizentrische, prospektive, einarmige Studie zur Bewertung der MRgFUS-Behandlung von organbegrenzten Prostataläsionen mit mittlerem Risiko. Alle Probanden werden behandelt und bis zu 24 Monate auf Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet. Ziel dieser Studie ist es, die Sicherheit und Wirksamkeit des Exablate MRgFUS bei der Behandlung von lokalisierten (organbegrenzten) Prostataläsionen mit mittlerem Risiko zu untersuchen.

4.3. Studienpopulation

4.3.1. Einschlusskriterien

1. Männliche Patienten, die 50 Jahre und älter sind.
2. Durch Biopsie nachgewiesenes Adenokarzinom der Prostata (unter Verwendung einer bildgesteuerten 14+ Kern-Mapping-Biopsie) und Zielkerne nach Bedarf, die bis zu 6 Monate vor der geplanten Behandlung gewonnen wurden.
3. Patienten mit intermediärem Risiko, organbegrenztem Prostatakarzinom im Frühstadium (T1a bis T2b, N0, M0), die sich freiwillig für die Exablate Thermoablation als nicht-invasive Behandlung entscheiden, die sich derzeit in Watchful Waiting (Beobachtetes Abwarten) oder aktiver Überwachung befinden und keine unmittelbar bevorstehende radikale Therapie benötigen.
4. Patient mit PSA kleiner oder gleich 20 ng/ml.
5. Gleason-Score von 7 (4+3/GGG 3 oder 3+4/GGG 2), basierend auf einer Mapping-Prostatabiopsie, mit nicht mehr als 15 mm Krebs in der maximalen linearen Dimension in einem einzelnen Kern.
6. Einzelne unilaterale Index-Gleason-7-Läsion (GGG 2 oder 3), identifiziert in der Prostata basierend auf Biopsie-Mapping mit unterstützender MRT; kann sekundäre Gleason-6-Läsion (GGG 1) auf ipsilateraler oder kontralateraler Seite haben, bestätigt durch Biopsie und/oder MRT.
7. Gleason 7 (GGG 2 oder 3) Tumore müssen im MRT sichtbar sein:
 - a. Für den Fall, dass ein Tumor in Kontakt mit der Kapsel ist, muss die Länge des Kontakts auf axialen Bildern ≤ 5 mm sein.
 - b. Größte bildgebende Dimension des Krebsbefundes < 20 mm.
8. Kein definitiver Nachweis einer extrakapsulären Ausdehnung oder seminalen Invasion durch MRT

9. Der Patient muss sowohl für eine Spinal-/Epiduralanästhesie (geplanter Eingriff), als auch für eine Vollnarkose (im Falle einer Komplikation, die einen Eingriff erfordert) geeignet sein.
10. Der Patient ist bereit und in der Lage, sein Einverständnis zu geben, an allen Studienbesuchen teilzunehmen und alle Fragebögen wie im Protokoll definiert auszufüllen.
11. Der Tumorabstand, einschließlich der tumorfreien Ränder, muss nicht mehr als 40 mm von der Rektalwand entfernt sein.

4.3.2. Ausschlusskriterien

1. ASA-Status >2.
2. Kontraindikationen für MRT:
 - a. Klaustrophobie.
 - b. Implantierte ferromagnetische Materialien oder Fremdkörper.
 - c. Bekannte Unverträglichkeit gegenüber dem MRT-Kontrastmittel.
3. Schwere Gerinnungsstörung (INR >1,5).
4. Patienten mit instabilem kardialen Status einschließlich:
 - a. Instabile Angina pectoris unter medikamentöser Behandlung.
 - b. Patienten mit dokumentiertem Myokardinfarkt innerhalb von 40 Tagen vor der Aufnahme in die Studie.
 - c. Kongestive Herzinsuffizienz NYHA-Klasse IV.
 - d. Patienten mit instabilem Arrhythmiestatus, die bereits Antiarrhythmika einnehmen.
5. Schwerer Bluthochdruck (diastolischer Blutdruck >100 unter Medikation).
6. Schwere zerebrovaskuläre Erkrankung (mehrere CVAs oder CVA innerhalb von 6 Monaten).
7. Vorgeschichte von bilateraler Orchiektomie, PCa-spezifischer Chemotherapie, Brachytherapie, Kryotherapie, Photodynamischer Therapie oder radikaler Prostatektomie zur Behandlung von Prostatakrebs; jegliche vorherige Strahlentherapie des Beckens bei Prostatakrebs oder einem anderen Malignom.
8. Patient unter Medikamenten, die das PSA in den letzten 3 Monaten vor der MRgFUS-Behandlung beeinflussen können (Androgenentzugsbehandlung; Alpha-Reduktasehemmer).
9. Patienten mit Läsionen von Gleason 7 (GGG 2 oder 3) oder größer außerhalb des geplanten Behandlungsbereichs.
10. Personen, die die erforderliche längere stationäre Rückenlage während der Behandlung (ca. 3 Std. Beschallungszeit) nicht tolerieren können oder wollen.
11. Jede rektale Pathologie, Anomalie oder frühere Behandlung, die die akustischen Eigenschaften der Rektalwand verändern oder ein sicheres Einführen der Sonde verhindern könnte (z. B. Fistel, Stenose, Fibrose, entzündliche Darmerkrankung usw.).

12. Jede Pathologie der Wirbelsäule, die eine sichere Verabreichung von Epidural-/Spinalanästhesie verhindern kann.
13. Identifizierte Verkalkung von 2 mm oder mehr im größten Durchmesser, die an die Rektalwand angrenzt (in einem Abstand von weniger als 5 mm) und den akustischen Strahlengang stört.
14. Fixierte Deformationen der unteren Gliedmaßen, die ein sicheres Einführen der Sonde oder die Positionierung des Patienten während des Eingriffs verhindern.
15. Prostata mit multiplen zystischen Läsionen.
16. Nachweis eines entfernten Prostatakarzinoms, d. h. einschließlich Lymphknoten und/oder Metastasen des Krebses in der Bildgebung.
17. Harnblasenkrebs.
18. Harnröhrenstriktur/Blasenhalskontraktur.
19. Aktive Harnwegsinfektion.
20. Prostatitis NIH-Kategorien I, II und III.
21. Beeinträchtigte Nierenfunktion.
22. Implantat in der Nähe ($\leq 1\text{cm}$) der Prostata.
23. Interesse an zukünftiger Fruchtbarkeit.
24. Aktuelle Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung eines Medizinprodukts oder Arzneimittels oder Teilnahme an einer solchen Studie innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss.

4.4. Endpunkte der Studie

4.4.1. Sicherheitsendpunkte

Unerwünschte Ereignisse werden von den Prüfzentren während der gesamten Studienteilnahme des Probanden dokumentiert und gemeldet. Die Sicherheitsendpunkte sind:

- Unerwünschte Ereignisse (AEs)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs)
- Auswertung der Inzidenz und des Schweregrads von Komplikationen vom Behandlungstag bis zur 12-monatigen Nachuntersuchung

4.4.2. Wirksamkeitsendpunkte

Die primären Wirksamkeitsendpunkte in dieser Studie sind die Analyse von „gezielte Läsionskontrolle“ Per-Protokoll, nach der Behandlung. Die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte sind:

- Biopsieergebnis (positiv/negativ) nach 6 Monaten (bestätigt durch Kernlabor) – Kein GGG-Gewebe innerhalb des geplanten ROT, d.h. negative Biopsie innerhalb des geplanten ROT
- Reduktion des PSA-Wertes nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert, angegeben in ng/ml
- Von Patienten berichtete klinische Ergebnisse:
 - FACT-P (Version 4) – Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen
 - ICIQ-SF – Harninkontinenz
 - IPSS – Prostatasymptom
 - IIEF-15 – Erektile Funktion
 - NRS – Numerische Schmerzbewertungsskala
- Biopsieergebnisse nach 6 Monaten außerhalb des geplanten ROT

4.5. Studienergebnisse

Einhundertundeins (101) behandelte Probanden sind in der Analyse enthalten.

4.5.1. Demografie

Das Durchschnittsalter der Probanden zum Zeitpunkt der Behandlung betrug 62,9 Jahre ($\pm 6,7$, 47,5-81,9). Der durchschnittliche BMI betrug 28,5 ($\pm 4,5$, 20,6-43,3), was darauf hindeutet, dass die Population nach dem durchschnittlichen BMI übergewichtig war. 89 % der Probanden waren weiße Kaukasier und 7 % waren Schwarze/Afrikaner.

Die Probanden hatten zu Beginn entweder 1 oder 2 (durchschnittlich $1,2 \pm 0,4$) im MRT sichtbare Herde mit einem durchschnittlichen Läsionsvolumen von 3 cc. Die Baseline-Biopsiedaten zeigen, dass 1 oder 2 (durchschnittlich $1,4 \pm 0,5$) Läsionen vorhanden sind, wobei die zur Behandlung vorgesehene Läsion Gleason 7, entweder (3+4)/Gleason-Grad-Gruppe 2 (n=79, 78,2%) oder (4+3)/Gleason-Grad-Gruppe 3 (n=22, 21,8%) ist.

4.5.2. Sicherheitsergebnisse

Insgesamt wurden 200 unerwünschte Ereignisse gemeldet. Es wurden keine lebensbedrohlichen unerwünschten Ereignisse (AEs) berichtet, und nur 1 AE wurde als schwerwiegend eingestuft, und zwar eine Harnwegsinfektion, die in weniger als einer Woche abklang. Die überwiegende Mehrheit der berichteten SARs war mild (n=173, 86,5 %). Von allen gemeldeten SARs traten nur 4 mit einer Häufigkeit von 5 % oder mehr auf: Penis-/Hodenschmerzen (5,0 %, 9 von 10 waren leicht), leichte erektile Dysfunktion (9,5 %, 16 von 19 waren leicht), Hämaturie (10,5 %, 20 von 21 waren leicht) und leichte Harninkontinenz (9,0 %, 15 von 18 waren leicht). 127 (63,5 %) Ereignisse lösten sich innerhalb von 90 Tagen oder weniger auf, wobei 46 (23 %) innerhalb einer Woche aufhörten. 38 (19 %) Ereignisse benötigten mehr als 90 Tage, um gelöst zu werden.

Fünfunddreißig (17,5 %) Ereignisse waren zum Zeitpunkt dieses Berichts noch nicht abgeschlossen (der Daten-Snapshot für diesen Bericht erfolgte am 31. Oktober 2019). Von diesen 35 Ereignissen standen 32 entweder im Zusammenhang mit dem Exablate-Gerät oder dem Verfahren, und 26 ($26/35=74\%$) waren leicht und wurden im Bereich der reproduktiven oder urinären/renalen Körpersysteme kodiert. Es gab keine anhaltenden SARs, die als schwerwiegend oder lebensbedrohlich eingestuft wurden.

Die Sicherheitsergebnisse sind unten in **Tabelle 2** dargestellt.

Tabelle 2: SARs nach Gruppierung, Körpersystem, Schweregrad und Lösungszeit

Gruppierung	Kodiertes Körpersystem	Kodierter AE-Begriff	Anzahl der Ereignisse	Anzahl der Probanden	Schweregrad			Auflösungszeit [Tage]					
					Leicht	Moderat	Hoch	≤7 Tage	7 < Tage ≤29	30 ≤ Tage ≤90	>90 Tage	Laufend	
Verfahren (Exablate)	Gastro-intestinal	Verstopfung / Blähungen	2	2 (2 %)	2	0	0	0	2	0	0	0	
		Diarrhöe	1	1 (1 %)	1	0	0	0	1	0	0	0	
		Hämorrhoidalblutung	1	1 (1 %)	1	0	0	0	1	0	0	0	
	Allgemeines	Ödeme Gliedmaßen	1	1 (1 %)	1	0	0	0	0	1	0	0	
		Ermüdung	3	3 (3 %)	2	1	0	0	2	1	0	0	
	Infektion	Hoden-Infektion	1	1 (1 %)	0	1	0	0	1	0	0	0	
		Harnwegsinfektion	1	1 (1 %)	1	0	0	0	1	0	0	0	
	Schmerz / Unbehagen	Anale/rektale Schmerzen	2	2 (2 %)	1	1	0	0	2	0	0	0	
		Leisten-/Becken-/Suprapubische Schmerzen	3	3 (3 %)	2	1	0	0	1	0	2	0	
		Penis- / Hodenschmerzen	10	10 (9,9 %)	9	1	0	0	6	4	0	0	
		Schmerzen im Harntrakt	5	5 (5 %)	5	0	0	0	2	1	2	0	
	Reproduktive	Ejakulationsstörung	9	9 (8,9 %)	8	1	0	0	0	1	6	2	
		Erektile Dysfunktion	19	19 (18,8 %)	16	3	0	0	0	0	3	16	
		Hämospermie	9	9 (8,9 %)	9	0	0	0	1	5	2	1	
	Harnwege / Nieren	Blasenkrampf	1	1 (1 %)	1	0	0	0	1	0	0	0	
		Hämaturie	21	21 (20,8 %)	20	1	0	0	8	13	0	0	
		Harnröhrenstriktur	1	1 (1 %)	0	1	0	0	0	0	0	1	
		Häufigkeit des Urinierens	8	8 (7,9 %)	8	0	0	0	1	3	2	2	
		Harnträgheit	6	6 (5,9 %)	5	1		0	0	3	2	1	
		Harninkontinenz	18	18 (17,8 %)	15	3	0	0	1	1	9	7	
		Harnverhalt	9	8 (7,9 %)	8	1	0	0	1	4	4	0	
		Harndrang	5	5 (5 %)	5	0	0	0	1	1	2	1	
	Gerät (Exablate)	Reproduktive	Prostata-Zyste	1	1 (1 %)	1	0	0	0	0	0	1	
	Verfahren (Biopsie)	Gastro-intestinal	Verstopfung / Blähungen	1	1 (1 %)	0	1	0	0	1	0	0	0
			Übelkeit/Erbrechen	1	1 (1 %)	0	1	0	1	0	0	0	0
		Infektion	Harnwegsinfektion	1	1 (1 %)	1	0	0	0	0	0	1	0
		Schmerz / Unbehagen	Leisten-/Becken-/Suprapubische Schmerzen	1	1 (1 %)	1	0	0	0	0	0	1	0
Reproduktive		Erektile Dysfunktion	1	1 (1 %)	1	0	0	0	0	0	0	1	
Harnwege / Nieren		Hämaturie	1	1 (1 %)	1	0	0	0	0	0	1	0	

Transient		Harnverhalt	2	2 (2 %)	1	1	0	2	0	0	0	0	
	Gastro-intestinal	Verstopfung / Blähungen	1	1 (1 %)	1	0	0	1	0	0	0	0	
		Diarrhöe	2	2 (2 %)	2	0	0	2	0	0	0	0	
		Proktitis	1	1 (1 %)	1	0	0	1	0	0	0	0	
	Allgemeines	Allergische Reaktion	1	1 (1 %)	1	0	0	1	0	0	0	0	
		Ödeme Gliedmaßen	1	1 (1 %)	1	0	0	1	0	0	0	0	
		Ermüdung	7	7 (6,9 %)	6	1	0	5	2	0	0	0	
		Schwindel	1	1 (1 %)	1	0	0	1	0	0	0	0	
	Infektion	Harnwegsinfektion	1	1 (1 %)	0	0	1	1	0	0	0	0	
	Nerven	Parästhesie	1	1 (1 %)	1	0	0	0	1	0	0	0	
	Schmerz / Unbehagen	Penis- / Hodenschmerzen	5	5 (5 %)	4	1	0	4	1	0	0	0	
		Lagebedingte Schmerzen	1	1 (1 %)	1	0	0	1	0	0	0	0	
		Prostata-Schmerz	1	1 (1 %)	1	0	0	1	0	0	0	0	
		Schmerzen im Harntrakt	1	1 (1 %)	1	0	0	1	0	0	0	0	
	Reproduktive	Hämatospermie	4	4 (4 %)	3	1	0	3	1	0	0	0	
		Orchitis	1	1 (1 %)	1	0	0	1	0	0	0	0	
	Harnwege / Nieren	Blasenkrampf	2	2 (2 %)	2	0	0	2	0	0	0	0	
		Hämaturie	4	4 (4 %)	4	0	0	3	1	0	0	0	
		Häufigkeit des Urinierens	1	1 (1 %)	1	0	0	1	0	0	0	0	
		Harninkontinenz	3	3 (3 %)	3	0	0	3	0	0	0	0	
		Harnverhalt	8	8 (7,9 %)	5	3	0	7	1	0	0	0	
		Harndrang	1	1 (1 %)	1	0	0	1	0	0	0	0	
	Vaskuläre	tiefe Venenthrombose	1	1 (1 %)	1	0	0	1	0	0	0	0	
	Zusammenhanglos	Schmerz / Unbehagen	Kopfschmerzen	1	1 (1 %)	0	1	0	0	1	0	0	0
		Reproduktive	Erektile Dysfunktion	1	1 (1 %)	1	0	0	0	0	0	0	1
		Harnwege / Nieren	Proteinurie	1	1 (1 %)	1	0	0	0	0	0	1	0
			Häufigkeit des Urinierens	1	1 (1 %)	1	0	0	0	1	0	0	0
Harnträgheit			1	1 (1 %)	1	0	0	0	0	0	0	1	
Gesamt			200	70 (69,3 %)	173	26	1	46	43	38	38	35	

4.5.3. Biopsieergebnisse (Region der Behandlung)

Der erste primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die Prostatabiopsie im Bereich der Behandlung, die 6 Monate nach der Behandlung stattfindet. Eine positive Biopsie wurde als jegliches Gewebe der Gleason-Grad-Gruppe (GGG) definiert, das innerhalb des Bereichs der geplanten Exablate-Behandlung identifiziert wurde. 92 (91 %) der Probandenbiopsien waren innerhalb des Behandlungsbereichs negativ. Es wurde kein GGG innerhalb des Behandlungsgebietes nach 6 Monaten über die GGG 3 Kategorie berichtet. Die Häufigkeitsverteilung der positiven Biopsieergebnisse innerhalb des ROT nach 6 Monaten finden Sie unten in **Tabelle 3**.

Bei der Überprüfung positiver Biopsien im Bereich der geplanten Exablate-Behandlung als jede Gleason-Grad-Gruppierung höher als GGG 1/Gleason 6 (3+3), was typischerweise als klinisch signifikant angesehen wird, wurden 96 als negativ gemeldet (95,0%).

Tabelle 3: Positive Biopsieergebnisse innerhalb des geplanten ROT nach Gleason-Grad nach 6 Monaten			
Positive Biopsieergebnisse innerhalb des geplanten ROT / Gleason-Grad-Gruppe		Exablate	
		N	%
Ja	Gleason ≤ 6 (3+3) / GGG 1	4	4,0
	Gleason 7 (3+4) / GGG 2	4	4,0
	Gleason 7 (4+3) / GGG 3	1	1,0
	Gesamt	9	8,9
Nein	Gesamt	92	91,1
Gesamt	Gesamt	101	100,0

4.5.4. Prostata-spezifisches Antigen (PSA) Ergebnisse

Der zweite primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die Reduktion des PSA-Wertes vom Ausgangswert bis 6 Monate nach der Behandlung. 92 (91 %) Probanden zeigten nach 6 Monaten einen Rückgang des PSA-Wertes.

Der durchschnittliche PSA-Wert bei Studienbeginn betrug 6,4 ng/ml ($\pm 3,1$, 1,0-18,0), mit einem Rückgang auf durchschnittlich 3,3 ng/ml ($\pm 2,9$, 0,3-18,0) nach 6 Monaten. Der durchschnittliche PSA-Wert blieb bis 12 Monate nach der Behandlung mit durchschnittlich 3,2 ng/ml ($\pm 2,5$, 0,3-10,8) niedriger.

4.5.5. Von Patienten berichtete Ergebnisse

Die folgenden klinischen Ergebnisse wurden basierend auf der Selbsteinschätzung der Patienten erhoben. Die Ergebnisse wurden in 2 Behandlungsgruppen untersucht: 57 Patienten, bei denen kritische Strukturen (d. h. neurovaskuläre Bündel und/oder Harnröhre) in den Behandlungsplan aufgenommen wurden, und 44 Patienten, bei denen keine kritischen Strukturen in den

Behandlungsplan aufgenommen wurden. Bei keinem der nachfolgend dargestellten Ergebnisse wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt.

4.5.5.1. Funktionelle Bewertung der Krebstherapie Prostata (FACT-P)

Der FACT-P Trial Outcome Index (TOI) wurde zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) einbezogen, wobei ein höherer Wert eine höhere HRQoL anzeigt. Es gab keine signifikante Veränderung vom Ausgangswert bis zur Nachuntersuchung. Die durchschnittlichen Werte lagen bei 90,3 ($\pm 9,2$) zu Beginn, 88,0 ($\pm 10,4$) nach 6 Monaten und 88,9 ($\pm 9,0$) nach 12 Monaten.

4.5.5.2. Internationaler Konsultationsfragebogen zu Inkontinenz - Kurzform (ICIQ-SF)

Der ICIQ-SF wurde einbezogen, um Daten zur Harninkontinenz zu erfassen, wobei eine höhere Punktzahl einen höheren Schweregrad der Symptome anzeigt. Es gab einen leichten (aber nicht signifikanten) Anstieg vom Ausgangswert bis zur Nachuntersuchung. Die durchschnittlichen Werte lagen bei 1,3 ($\pm 2,5$) zu Beginn der Behandlung, bei 2,1 ($\pm 2,9$) nach 6 Monaten und bei 1,9 ($\pm 2,6$) bei 12 Monaten nach Behandlung.

4.5.5.3. Internationaler Prostata-Symptom-Score (IPSS)

Der International Prostate Symptom Score (IPSS) wurde erhoben, um den Schweregrad der Harnsymptome zu erfassen, wobei eine höhere Punktzahl einen höheren Schweregrad der Harnsymptome anzeigt. Die IPSS-Scores für Harnsymptome betrugen 7,3 ($\pm 5,4$) zu Beginn der Behandlung, was auf leichte Harnsymptome hindeutet, 6,8 ($\pm 5,4$) nach 6 Monaten und 7,0 ($\pm 5,3$) nach 12 Monaten Nachbehandlung.

4.5.5.4. Fragebogen Internationaler Index der erektilen Funktion (IIEF-15)

Der IIEF-15-Fragebogen wurde zur Beurteilung der folgenden fünf Dimensionen eingesetzt: Erektile Funktion (EF), Orgasmische Funktion (OF), Sexuelles Verlangen (SD), Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr (IS) und Gesamtzufriedenheit (OS). Niedrigere Werte zeigen einen höheren Schweregrad der Symptome an. Die Scores für die erektile Funktion (EF) für beide Untergruppen zeigten eine leichte bis mäßige erektile Dysfunktion bei Studienbeginn mit einem Durchschnittswert von 21,2 ($\pm 9,2$). Nach der Behandlung wurden beide Gruppen immer noch als leicht bis mäßig erektil eingestuft; allerdings hatte die Untergruppe ohne kritische Strukturen einen um 2 Punkte höheren Mittelwert, was auf einen klinischen Unterschied hinweisen könnte (wenn auch nicht statistisch signifikant). Die Untergruppe mit eingeschlossenen kritischen Strukturen hatte 6- und 12-Monats-Nachbehandlungs-Scores von 17,2 ($\pm 10,6$) bzw. 17,8 ($\pm 10,2$). Die Untergruppe mit kritischen Strukturen, die nicht in den 6- und 12-Monats-Scores nach der Behandlung enthalten war, erreichte 19,9 ($\pm 9,2$) bzw. 20,2 ($\pm 9,0$).

Für keine der anderen Dimensionen wurde ein messbarer Unterschied zwischen Baseline und Nachbehandlung festgestellt.

4.5.5. Numerische Schmerz-Ratingskala (NRS)

Die numerische Bewertungsskala (NRS) für Schmerzen wurde unmittelbar vor und nach der Behandlung sowie bis zu 1 Monat nach der Exablate-Behandlung durchgeführt. Ein höherer Wert zeigt einen höheren Schmerzgrad an. Vor der Behandlung lag der durchschnittliche Wert bei 0,1 ($\pm 0,5$). Unmittelbar nach der Behandlung gab es einen leichten Unterschied zwischen den Probanden, bei denen kritische Strukturen eingeschlossen waren und die eine durchschnittliche NRS von 1,0 ($\pm 1,9$) angaben, und den Probanden, bei denen keine kritischen Strukturen eingeschlossen waren und die 0,3 ($\pm 0,9$) angaben. Dies kann zwar auf einen klinischen Unterschied hinweisen, wurde aber statistisch als nicht signifikant eingestuft. 1 Monat nach der Behandlung gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Untergruppen und die durchschnittliche NRS betrug 0,5 ($\pm 1,0$).

4.5.6. Biopsie (außerhalb des Behandlungsbereichs)

Es gab 52 Probanden, die eine positive 6-Monats-Biopsie außerhalb des ROT hatten. Von ihnen hatten 34 (65%) Gleason Grade Grouping (GGG) 1/Gleason 6 (3+3) als höchsten vorliegenden GGG. Fünfzehn Probanden hatten Gleason 7, entweder GGG 2/Gleason 7 (3+4) oder GGG 3/Gleason 7 (4+3) berichtet (n=12 bzw. n=3). Bei zwei Probanden wurde ein GGG 4/Gleason 8 und bei einem Probanden ein GGG 5/Gleason 9 außerhalb des Behandlungsbereichs von Exablate festgestellt. Siehe **Tabelle 4**.

Tabelle 4: Gleason-Grad-Gruppe (GGG) Positive Biopsieergebnisse außerhalb des geplanten ROT nach 6 Monaten		
GGG Positive Biopsieergebnisse außerhalb des geplanten ROT	Exablate	
	N	%
≤ 6 (3+3) / GGG 1	34	65,4
7 (3+4) / GGG 2	12	23,1
7 (4+3) / GGG 3	3	5,8
8 / GGG 4	2	3,8
9 – 10 / GGG 5	1	1,9
Gesamt	52	100,0

4.6. Schlussfolgerungen

Das Sicherheitsprofil für diese Studie wurde sowohl für sich genommen als auch im Vergleich zu den Prädikatgeräten als günstig bewertet. Es traten keine lebensbedrohlichen oder unerwarteten Ereignisse auf, und es wurden keine SAEs berichtet. Die meisten Ereignisse klangen innerhalb von 90 Tagen ab,

und mit Ausnahme einer „zusammenhanglosen“ schweren SAR waren alle SARs entweder mild oder mäßig.

Wirksamkeitsdaten, die auf 6-Monats-Biopsieergebnissen basieren, zeigten, dass von 101 Patienten 91 % ein negatives Ergebnis im Behandlungsbereich hatten. PSA zeigte einen Rückgang der Häufigkeit von 91 % gegenüber dem Ausgangswert.

Die Daten, die in diesem Bericht präsentiert werden, wurden regelmäßig von einem Datensicherheitsüberwachungsausschuss (DSMB) überprüft. Basierend auf den vorgelegten Schlüsseldaten zur Sicherheit und Wirksamkeit wird ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufgewiesen.

4.7. Verweise

- Cline, H. E., Hynynen, K., Watkins, R. D., Adams, W. J., Schenck, J. F., Ettinger, R. H., . . . Jolesz, F. A. (1995). Focused US system for MR imaging-guided tumor ablation. *Radiology*, *194*(3), 731-737.
- DeVita V.T. Jr., H. S., Rosenberg S.A. . (2001). *Cancer Principles & Practice of Oncology* (7th Edition ed., pp. 2883-2890): Williams & Wilkins.
- Gianfelice, D., Khiat, A., Boulanger, Y., Amara, M., & Belblidia, A. (2003). Feasibility of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery as an adjunct to tamoxifen therapy in high-risk surgical patients with breast carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*, *14*(10), 1275-1282.
- Hindley, J., Gedroyc, W. M., Regan, L., Stewart, E., Tempany, C., Hynnen, K., . . . Jolesz, F. (2004). MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results. *AJR Am J Roentgenol*, *183*(6), 1713-1719.
- Chen, R. C., et al. (2016). "Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement." *J Clin Oncol* **34**(18): 2182-2190.
- Cher, M. L., et al. (2017). "Appropriateness Criteria for Active Surveillance of Prostate Cancer." *J Urol* **197**(1): 67-74.
- Cooperberg, M. R., et al. (2011). "Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer." *J Clin Oncol* **29**(2): 228-234.
- Klotz, L., et al. (2015). "Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer." *J Clin Oncol* **33**(3): 272-277.
- Klotz, L., et al. (2010). "Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer." *J Clin Oncol* **28**(1): 126-131.
- Lindner, U. and J. Trachtenberg (2009). "Focal therapy for localized prostate cancer -choosing the middle ground." *Can Urol Assoc J* **3**(4): 333-335.
- Musunuru, H. B., et al. (2016). "Active Surveillance for Intermediate Risk Prostate Cancer: Survival Outcomes in the Sunnybrook Experience." *J Urol* **196**(6): 1651-1658.
- Zequi, S. C. (2017). "Focal therapy will be the next step on prostate cancer management? | Opinion: Yes." *Int Braz J Urol* **43**(6): 1013-1016.

- (2015). "510(k) Premarket Notification Summary for EDAP Technomed, Inc. Ablatherm Integrated Imaging." from https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/K153023.pdf.
- (2015). "Device Classification under Section 513(f)(2)(denovo) Decision Summary for SonaCare Medical LLC SONABLATE 450." from https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN150011.pdf.
- (2018). "510(k) Premarket Notification Summary for EDAP Technomed Focal One." from https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/K172721.pdf.
- (2019). "510(k) Premarket Notification Summary for Profound Medical Inc TULSA-PRO System." from https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf19/K191200.pdf.