1

Disclosures

Grants/research support from Astellas Pharma, Bayer, GSK, MSD and Recordati
Honoraria/consultation fees from Amgen, Astellas Pharma, Bayer, GSK, Ipsen, Janssen, Lilly Pharma, Recordati, Pfizer, Rottapharm, STEBA Biotech

2

Studienlandschaft "BPH"

Clinical Trials in Benign Prostatic Hyperplasia: A Moving Target of Success

Weill Cornell Medicine

Analyse der Klinischen Studien auf clinicaltrials.gov
benign prostatic hyperplasia, enlarged prostate, male lower urinary tract symptoms, bladder outlet obstruction, benign prostatic enlargement

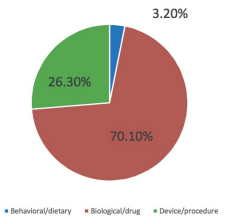
251 Studien wurden eingeschlossen

Thomas et al, Eur Urol Focus

3

Studienlandschaft "BPH"

Clinical Trials in Benign Prostatic Hyperplasia: A Moving Target of Success

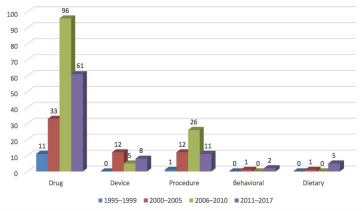


Thomas et al, Eur Urol Focus in press

4

Studienlandschaft "BPH"

Clinical Trials in Benign Prostatic Hyperplasia: A Moving Target of Success



Thomas et al, Eur Urol Focus in press

5

Studienlandschaft "BPH"

Clinical Trials in Benign Prostatic Hyperplasia: A Moving Target of Success

30.1% verwendetn PRO´s (z.B. IPSS)

70% testeten Medikamente (36 % Phase III/IV)

79% waren industriegesponsort

Thomas et al, Eur Urol Focus in press

6

Studienlandschaft "BPH"

Clinical Trials in Benign Prostatic Hyperplasia: A Moving Target of Success

Nur 42% hatten einen 12-Monats-F/U (Mehrheit: <3mo f/u)

Keine Studien über Prävention, Diät, Verhalten

Nur 23% der Studien publizierten ihre Ergebnisse

Thomas et al, Eur Urol Focus in press

7

Deutsches Ärzteblatt

Die Zeitschrift der Ärzteschaft | Gegründet 1872

Aktuelle Therapie des benignen Prostatasyndroms

Arkadiusz Miernik, Christian Gratzke

Miernik A & Gratzke C Dtsch Arztebl Int 2020 Dec 4;117(49):843-854.

8

Definition "Konventionelle Therapie"

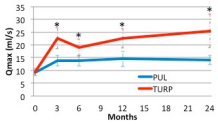
9

Beispiel: Urolift

5-Jahres-Ergebnisse RCT Urolift vs Sham (US – Roehrborn et al)

2- Jahres-Ergebnisse RCT Urolift vs TURP (Europa – Gratzke et al)

Harnstrahl

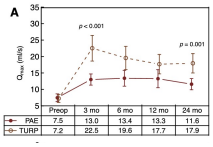


10

Beispiel: Embolisation

2-Jahres-Ergebnisse: Abt et al Eur Urol 2021

Harnstrahl



11

Was erwarten wir von einer bestimmten Technik?

What is the Required Certainty of Evidence for the Implementation of Novel Techniques for the Treatment of Benign Prostatic Obstruction?

Table 1 – Requirements for widespread implementation.

- Proof of concept study
- Placebo/sham comparison study
- Randomised controlled trial against accepted alternative treatment
- Cohort studies: to understand the generalisability and potential harms
- Systematic reviews and meta-analysis of high-quality primary studies
- How many patients should be included?—A sample size determination is needed
- What should be the length of follow-up?
- ° Short term: <12 months, medium- 12–36 months and long-term > 36 months
- Inclusion and exclusion criteria need to allow good generalisability
- Relevant outcomes—varied and need to be clearly outlined from the start

Speakman et al, European Urology Focus 2020

12

Was erwarten wir von einer bestimmten Technik?

EUROPEAN UROLOGY FOCUS 5 (2019) 172–180
available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com/focus

GUIDELINES

What Is the Required Certainty of Evidence for the Implementation of Novel Techniques for the Treatment of Benign Prostatic Obstruction?

Mark J. Speakman *,*, Jean-Nicolas Cornu *, Mauro Gacci *, Christian Gratzke *, Christopher Hamilton *, Thomas R.W. Herrmann *,*, Mohammad Imran Omar *, Stefan Madersbacher *, Kari A.O. Tikkinen *, Steven Joniau *

Table 3 – Emerging technologies reviewed in the EAU LUTS guideline over three iterations of the guideline from 2009 to 2019.

Treatment	EAU2009	EAU2015	EAU2019
Bipolar TURP	ND	R	R
GreenLight	ND	R	R
PUL	ND	E	R*
Intraprostatic Botox	ND	E	NR
Minimally invasive simple prostatectomy	ND	E	UI
Aquablation	ND	ND	UI
Rezum	ND	ND	UI
iTIND	ND	ND	UI
Prostate artery embolisation	ND	ND	UI

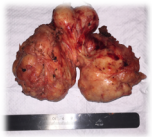
E = emerging; EAU = European Association of Urology; LUTS = lower urinary tract symptoms; NR = not recommended; R = recommended; R* = under conditions; ND = not discussed; PUL = prostatic urethral lift; TURP = transurethral resection of the prostate; UI = under investigation.

Speakman et al, European Urology Focus 2020

13

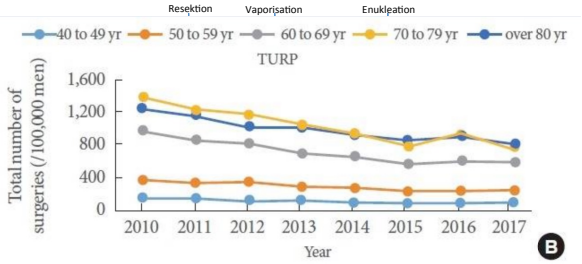
Fragen zur operativen Therapie

- Welche Instrumente habe ich zur Verfügung?
- Womit habe ich die meiste Erfahrung?
- Wie groß ist die Prostata des Patienten?
- Wie ist das Risikoprofil des Patienten (Antikoagulation)



14

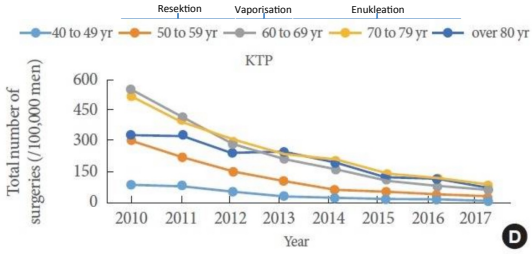
Instrumentelle Therapie



Jeon et al Int Neurourol J. Dez 2019

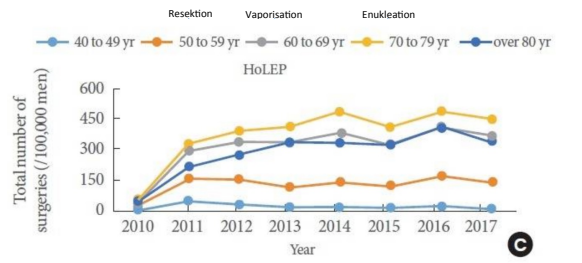
15

Instrumentelle Therapie



16

Instrumentelle Therapie



17

Gibt es eine ideale Technik?

Sicher und reproduzierbar
Optimale Desobstruktion
Minimale Komplikationsrate
Kurze KH-Aufenthaltsdauer (ambulant)
Niedrige Re-Operationsrate
Erfüllung der Patientenansprüche
Kosteneffektiv

C. Gratzke – Urologie Kompakt – BPS

18

Evidenzlücken

Fast 100 RCTs wurden veröffentlicht

- Keine systematische Aufarbeitung nach Prostatavolumen
- Patienten mit Antikoagulation ausgeschlossen
- Alte / Unfitte Patienten ausgeschlossen
- Sexualfunktionsstörungen nicht berücksichtigt

RCTs reflektieren nicht die klinische Praxis!

C. Gratzke – Urologie Kompakt – BPS

19

Welche Parameter vergleichen wir?

- Technik
- Funktionelle Ergebnisse
- Re-Interventionsraten
- Sexuelle Nebenwirkungen

Lebdai et al, WJU 2018

20

Welche Parameter vergleichen wir?

- Technik
- Funktionelle Ergebnisse
- Re-Interventionsraten
- Sexuelle Nebenwirkungen

Nicht-ablativ

Urolift | iTIND

Ablativ

Aquablation
Rezum
Embolisation

Lebdai et al, WJU 2018

21

Welche Parameter vergleichen wir?

- Technik
- Funktionelle Ergebnisse
- Re-Interventionsraten
- Sexuelle Nebenwirkungen

„Do patients have to choose between ejaculation and micturition?"

„Non-ablative techniques seemed to be reasonable options for patients eager to preserve their ejaculatory functions."

Lebdai et al, WJU 2018

22

Welche Parameter vergleichen wir?

- Technik
- Funktionelle Ergebnisse
- Re-Interventionsraten
- Sexuelle Nebenwirkungen

PSA-Drop

TURP: 24-82%	Rezum: 5-20%
Enukleation: 73-96%	Aquablation: 27-45%
Robotic: 94%	PAE: 45%
Vaporisation: 17-50%	Urolift: 11%

Bhat et al, World Journal of Urology 2021

23

Welche Parameter vergleichen wir?

- Technik
- Funktionelle Ergebnisse
- Re-Interventionsraten
- Sexuelle Nebenwirkungen

ukb universitätsklinikum bonn | ASKLEPIOS Westklinikum Hamburg | augusta Bochum | Universitätsklinikum Freiburg

WATER III: Aquablation® vs. transurethrale Laserenukleation bei Patienten mit LUTS und Prostatavolumen zwischen 80 und 180ml

Manuel Ritter[1], Johannes Stein[1], Simon Gloger[2], Arkadiusz Miernik[3], Christian Gratzke[4], Burkhard Ubrig[1], Thorsten Bach[4]

[1]Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Bonn, [2]Klinik für Urologie, Augusta-Kranken-Anstalt Bochum, [3]Universität Witten/Herdecke [4]Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Freiburg [5]Klinik für Urologie, Asklepios Westklinikum Hamburg

Rationale der Studie

Die 2018 eminent durchgeführte Aquablation® Therapie ist ein Verfahren für die operative Gewebeablation der Prostata bei Benignem Prostatasyndrom. 2016 wurde die Nicht-Unterlegenheit der Aquablation® Therapie im Vergleich zur TUR P hinsichtlich der IPSS Verbesserung und Sicherheit für Prostatagrößen 30 – 80 ml im Rahmen der prospektiv randomisierten WATER Studie demonstriert. Es zeigten sich signifikant besseren Ergebnisse im Hinblick auf den Erhalt der antegraden Ejaculation (TUR P: 64%, Aquablation®: 16%, p< 0.05). 2019 wurde die Aquablation® Therapie prospektiv für Prostatagrößen 80-150ml in der WATER II Studie untersucht. Bislang existiert keine prospektiv randomisierte Studie für Prostatagrößen >80ml im Vergleich zum minimal-invasiven Referenzstandard - der transurethralen Laserenukleation.

Material und Methoden

Die Investigator initiierte prospektiv randomisierte Multicenterstudie untersucht die Effizienz und Sicherheit der Aquablation® Therapie im Vergleich zur transurethralen Laserenukleation (HoLEP/ThuLEP) für Prostatagrößen **80 – 180ml** über einen Nachbeobachtungszeitraum von **5 Jahren** . Die geplanten **200 Patienten** werden in einem **1:1 Verhältnis** randomisiert.

Aktuelle Prüfzentren:

1. Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Bonn
2. Klinik für Urologie, Augusta Kranken-Anstalt Bochum, Universität Witten/Herdecke
3. Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Freiburg
4. Klinik für Urologie, Asklepios Westklinikum Hamburg

Zentrumsvoraussetzungen:

1. Das Zentrum muss mindestens 30 Aquablation® Therapien durchgeführt haben
2. Chirurgen im Behandlungsarm „Laserenukleation" müssen mind. 30 HoLEPs oder ThuLEPs selbständig durchgeführt haben.

Poster, TIP, DGU 2021

24

Welche Parameter vergleichen wir?

- Technik
- Funktionelle Ergebnisse
- Re-Interventionsraten
- Sexuelle Nebenwirkungen

Die Reinterventionsrate aufgrund eines BPS-Rezidivs beträgt 8–22 Jahre nach TURP zwischen 1,9–7,4 %.

Mehr als 15 Jahre nach TURP sind 79 % aller Patienten mit ihrer Miktion zufrieden.

Reich, Gratzke et al Eur Urol 2006

25

Welche Parameter vergleichen wir?

- Technik
- Funktionelle Ergebnisse
- Re-Interventionsraten
- Sexuelle Nebenwirkungen

Over 2 years, surgical BPH retreatment rates were 4.3% (Aquablation) and 1.5% (TURP)

Gilling et al, Ad Ther 2019

There were no surgical retreatments for BPH beyond 20 months for either Aquablation or TURP.

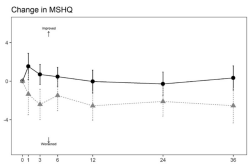
Gilling et al, Can J Urol 2020

26

Welche Parameter vergleichen wir?

- Technik
- Funktionelle Ergebnisse
- Re-Interventionsraten
- Sexuelle Nebenwirkungen

Aquablation vs TURP

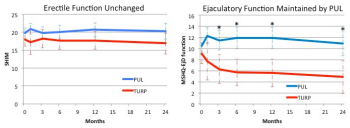


Tokarski et al, Can J Urol 2021

27

Welche Parameter vergleichen wir?

- Technik
- Funktionelle Ergebnisse
- Re-Interventionsraten
- Sexuelle Nebenwirkungen



Gratzke et al, BJUI 2017

28

Welche Parameter vergleichen wir?

Table 1. Minimally invasive BPH surgical treatments with known limited or no adverse impact on sexual function

BPH treatment	Manufacturer	Mechanism of action	Erectile function	Ejaculatory function	Reference
Rezum system	Boston Scientific	Convective water vapour energy therapy	Minimal or no ED	1.5%–2.9% has reduced ejaculatory volume	[13,14]
Histotripsy (VortxRX™)	HistoSonics	Extracorporeal ultrasound technology	Minimal or no ED	Better ejaculation	[16]
Aquabeam system	PROCEPT BioRobotics Inc.	Heat-free, high pressured-saline jets	Minimal or no ED	0%–11% ejaculatory dysfunction	[18-25]
Onabotulinum toxin A	Multiple companies	Inhibition of acetylcholine release and pro-apoptotic	Minimal or no ED	No information	[27-33]
Fexapotide Triflutate	Nymox Pharmaceutical Corporation	Prostatic apoptosis	Minimal or no ED	No information	[37]
PSA-Activated protoxin (PRX-302)	Sophiris Bio Corp.	Prostatic apoptosis	Minimal or no ED	No information	[39,40]
Urospinal 2™	Coloplast, Inc.	Intraprostatic stent	No information	No information	[43]
Memotherm™	Angiomed Gmbh & Co.	Intraprostatic stent	No information	No information	[44-47]
Memokath™	Prn Medical	Intraprostatic stent	No information	No information	[48-51]
Allium™ TPS	Allium Medical Solutions Ltd.	Intraprostatic stent	No information	No information	[52]
iTIND™	Medi-Tate	Prostatic lateral compression	Minimal or no ED	Minimal ejaculatory dysfunction	[54,55]
Urolift™	Neotract Inc.	Prostatic lateral compression	Minimal or no ED	No ejaculatory dysfunction	[66-71]
Prostatic artery embolization	None	Embolization of prostatic vessels	Minimal ED	Minimal ejaculatory dysfunction	[76-99]

Ng et al, Investigative Urology 2021

29

Welche Parameter vergleichen wir?

- Technik
- Funktionelle Ergebnisse
- Re-Interventionsraten
- Sexuelle Nebenwirkungen

In den Jahren 2010-2011 waren 41% der TURP's in Patienten älter als 75 Jahre alt

Hashim H, Abrams P. Transurethral resection of the prostate for benign prostatic obstruction: will it remain the gold standard? Eur Urol. 2015 Jun;67(6):1097-8.

Ng et al, Investigative Urology 2021

30

Kosten

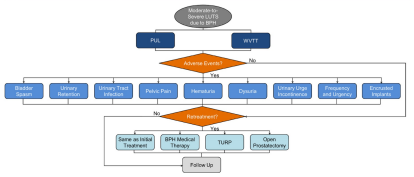
Journal of Health Economics and Outcomes Research

Urological/Gynecological Diseases

Cost-Effectiveness and Budget Impact of Emerging Minimally Invasive Surgical Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia

Bilal Chughtai[1], Stefan Rajamanickam[1*], Kara Nemer[1], Dmitriy Gakyare[1], Stacey L. Annemo[1], Neil D. Shore[2]

Figure 1. Model Schematic Describing PUL and WVTT Patient Pathway



Chughtai et al, JHEOR 2021 in press

31

Kosten

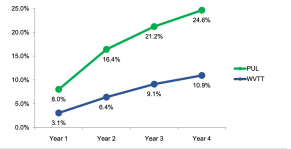
Journal of Health Economics and Outcomes Research

Urological/Gynecological Diseases

Cost-Effectiveness and Budget Impact of Emerging Minimally Invasive Surgical Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia

Bilal Chughtai[1], Stefan Rajamanickam[1*], Kara Nemer[1], Dmitriy Gakyare[1], Stacey L. Annemo[1], Neil D. Shore[2]

Figure 2. Annual Retreatment Rates of PUL and WVTT from Years 1 to 4



Abbreviations: PUL, Prostatic urethral lift; WVTT, water vapor thermal therapy.

Annual retreatment rates of PUL versus WVTT were calculated based upon the CONSORT diagrams from the LIFT[11] and Rezum II[12] trials using life-table survival analysis.

Chughtai et al, JHEOR 2021 in press

32

Kosten

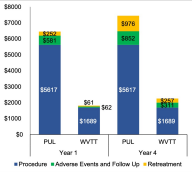
Journal of Health Economics and Outcomes Research

Urological/Gynecological Diseases

Cost-Effectiveness and Budget Impact of Emerging Minimally Invasive Surgical Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia

Bilal Chughtai[1], Stefan Rajamanickam[1*], Kara Nemer[1], Dmitriy Gakyare[1], Stacey L. Annemo[1], Neil D. Shore[2]

Figure 5. Medicare Per Patient Costs of PUL and WVTT at Year 1 and Year 4



Abbreviations: PUL, prostatic urethral lift; WVTT, water vapor thermal therapy.

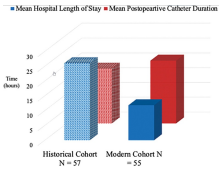
The stacked bar chart illustrates the cost components for PUL versus WVTT in years 1 and 4. The procedural costs represent the highest cost component for each therapy. WVTT was associated with lower total Medicare costs per patient than PUL at years 1 and 4.

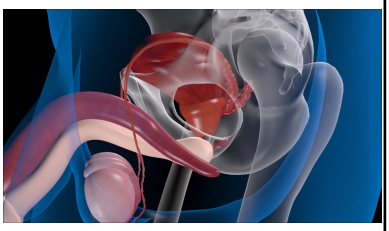
33

Ambulantisierung

Same-Day Discharge Following Holmium Laser Enucleation in Patients Assessed to Have Large Gland Prostates (≥175 cc)

Mark A. Assmus[1] Tim Large, Matthew S. Lee, Deepak K. Agarwal, Marcelino C. Rivas, and Amy E. Krambeck

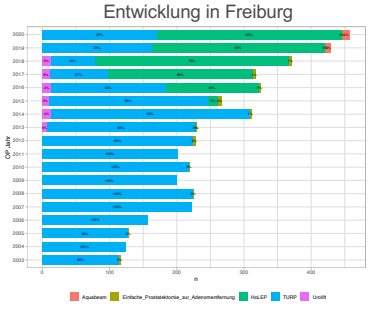




Assmus et al, March 2021 in press

34

Entwicklung in Freiburg



35

36