

# ThemenCheck Medizin



HTA-Bericht

## Prostatakrebs

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

Mit einem Herausgeberkommentar des IQWiG

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

IQWiG-Berichte – Nr. 1067

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

## **Thema**

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

## **HTA-Nummer**

HT18-03

## **Beginn der Bearbeitung**

21.09.2018

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln  
Tel.: +49 221 35685-0  
Fax: +49 221 35685-1  
E-Mail: [themencheck@iqwig.de](mailto:themencheck@iqwig.de)  
Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**Autorinnen und Autoren**

- Silke Neusser, Essener Forschungsinstitut für Medizinmanagement (EsFoMed) GmbH, Essen
- Barbara Buchberger, Essener Forschungsinstitut für Medizinmanagement (EsFoMed) GmbH, Essen (bis 31.03.2020)
- Sandra Diekmann, Essener Forschungsinstitut für Medizinmanagement (EsFoMed) GmbH, Essen (ab 01.09.2019)
- Laura Krabbe, Universität Duisburg-Essen, Lehrstuhl für Medizinmanagement, Essen (bis 14.02.2019)
- Jürgen Wasem, Universität Duisburg-Essen, Lehrstuhl für Medizinmanagement, Essen

**Wissenschaftliche Beraterinnen und Berater**

- Volker Rohde, Praxis für Urologie, Bad Schwartau
- Stefan Huster, Ruhr-Universität Bochum, Lehrstuhl für öffentliches Recht, Sozial- und Gesundheitsrecht und Rechtsphilosophie, Bochum

Der vorläufige HTA-Bericht wurde vor der Veröffentlichung durch einen nicht an der Berichterstellung beteiligten Reviewer durchgesehen und kommentiert.

Die Projektkoordination sowie die Informationsbeschaffung für die Domänen Nutzenbewertung und Gesundheitsökonomie erfolgten durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

**Schlagwörter:** Magnetresonanztomographie, Bildgeführte Biopsie, Prostatatumoren, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – Biomedizinische

**Keywords:** Magnetic Resonance Imaging, Image-Guided Biopsy, Prostatic Neoplasms, Benefit Assessment, Systematic Review, Technology Assessment – Biomedical

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden von dem speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichteten Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewerinnen und Reviewer zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Kapitel A12 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

# Herausgeberkommentar

## **Was ist der Hintergrund des HTA-Berichts?**

Beim ThemenCheck Medizin des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) können Versicherte und sonstige interessierte Einzelpersonen Themen für die Bewertung von medizinischen Verfahren und Technologien vorschlagen. Die Bewertung erfolgt in einem sogenannten Health-Technology-Assessment(HTA)-Bericht. HTA-Berichte sind dadurch gekennzeichnet, dass neben der Bewertung des medizinischen Nutzens und der gesundheitsökonomischen Bewertung auch die ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Folgen des Technikeinsatzes untersucht werden.

In einem 2-stufigen Auswahlverfahren, an dem auch Patientenvertreterinnen und -vertreter sowie Bürgerinnen und Bürger beteiligt sind, werden aus allen eingereichten Vorschlägen jedes Jahr bis zu 5 Themen ausgewählt. Laut gesetzlichem Auftrag sollen dies Themen sein, die für die Versorgung von Patientinnen und Patienten von besonderer Bedeutung sind [1]. Das IQWiG beauftragt nach einer Ausschreibung externe Wissenschaftlerteams, die die Themen gemäß der Methodik des Instituts bearbeiten, und gibt die HTA-Berichte heraus.

Im Jahr 2018 beauftragte das IQWiG ein Wissenschaftlerteam des Essener Forschungsinstituts für Medizinmanagement der Universität Duisburg-Essen, der Ruhr-Universität Bochum sowie einen niedergelassenen Kliniker mit der Bearbeitung des ausgewählten Themas „HT18-03: Fusionsbiopsie“. Das Team setzte sich aus Methodikerinnen mit Erfahrung in der Erstellung von HTA-Berichten, einem Facharzt für Urologie sowie Expertinnen und Experten mit Kenntnissen und Erfahrungen in der Bearbeitung gesundheitsökonomischer, ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Fragen zusammen.

## **Warum ist der HTA-Bericht wichtig?**

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland die häufigste Krebsneuerkrankung bei Männern. Es macht rund ein Viertel aller Neudiagnosen aus. Jährlich gibt es etwa 60 000 Neuerkrankungen. Prostatakarzinome stellten im Jahr 2014 nach Lungenkrebs die zweithäufigste krebsbezogene Todesursache bei Männern dar [2]. Das Prostatakarzinom tritt meistens bei Männern nach dem 50. Lebensjahr auf und entwickelt sich nicht immer zu einem Tumor, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Lebenserwartung beeinträchtigt: In Studien wird berichtet, dass sich mittels Autopsie bei etwa 40 % der männlichen Bevölkerung in den westlichen Industrieländern im Alter von über 50 Jahren Prostatakrebszellen nachweisen lassen. Aber nur bei 10 % wird der Prostatakrebs symptomatisch und 3 % versterben daran [2-4]. Insbesondere wenn bei Männern ein sogenannter Niedrigrisiko-Tumor diagnostiziert wird, haben sie eine

sehr gute 10-Jahres-Überlebensrate von über 90 % – und dies unabhängig davon, ob die Tumoren behandelt werden oder nicht [5]. Ein örtlich begrenzter Prostatakrebs verursacht in der Regel keine Beschwerden. Der Krebs löst normalerweise erst Beschwerden aus, wenn er weiter fortgeschritten ist. Erste Symptome sind beispielsweise ein verstärkter Harndrang oder ein schwächerer Harnstrahl [2].

Als Therapien werden vor allem die radikale Prostatektomie, die perkutane Radiotherapie und die Brachytherapie angewendet. Ebenso eingesetzt wird die Active Surveillance, bei der keine Therapie, sondern Kontrollen mit Rebiopsien erfolgen [2]. Insbesondere die Behandlung eines Prostatakarzinoms mittels radikaler Prostatektomie und Bestrahlung kann zu vorübergehenden oder dauerhaften Nebenwirkungen wie erektiler Dysfunktion oder Harninkontinenz führen [6].

Besteht der Verdacht auf ein Prostatakarzinom, wird meist eine Prostatabiopsie durchgeführt. Hierzu wird in der Regel rektal eine Ultraschallsonde eingeführt. Beim Erreichen des verdächtigen Areals werden dann systematisch nach einem festen Schema etwa 10 bis 12 Gewebezylinder ausgestanzt (Transrektale-Ultraschall[TRUS]-Biopsie). Die Proben werden anschließend histologisch untersucht.

Bei der im HTA-Bericht untersuchten Strategie der Fusionsbiopsie geht der Prostatabiopsie eine bildgebende Darstellung der Prostata mittels einer multiparametrischen Magnetresonanztomografie (mpMRT) voraus. Die so gewonnenen Bilder werden zunächst auf suspekte Areale bewertet. Gegebenenfalls wird in einem 2. Schritt in verdächtigen Abschnitten der Prostata eine gezielte Biopsie durchgeführt. Für die Gewebeentnahme werden die MRT-Bilder und die Echtzeit-Ultraschallbilder übereinandergelegt, sodass die verdächtigen Areale sehr gezielt biopsiert werden können.

Sowohl die TRUS-Biopsie als auch die Fusionsbiopsie versuchen, eine Antwort darauf zu geben, ob überhaupt ein Prostatakrebs vorliegt und, wenn ja, um welche Form es sich handelt, sodass dann die passende Therapie gewählt werden kann.

Die Kosten für die TRUS-Biopsie als Erstbiopsie werden von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen, die Kosten für eine Fusionsbiopsie nur dann, wenn die TRUS-Biopsie kein Ergebnis gezeigt hat, der Verdacht auf ein Prostatakarzinom aber weiter fortbesteht. Wird die Fusionsbiopsie als Erstbiopsie durchgeführt, werden die Kosten nicht regelhaft übernommen.

Angesichts dessen hat ein Bürger die Frage an den ThemenCheck Medizin gestellt, ob Männer mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom von einer Fusionsbiopsie als Erstbiopsie mehr profitieren als von einer TRUS-Biopsie. Das IQWiG hat das Thema „Fusionsbiopsie“ für die Erstellung eines HTA-Berichts ausgewählt. Aus den verschiedenen Perspektiven eines HTA-

Berichts wurde in dem Bericht untersucht, ob die Fusionsbiopsie die TRUS-Biopsie als Erstbiopsie bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom ersetzen kann.

Um einen Nutzen der Fusionsbiopsie zu zeigen, müsste in hochwertigen Studien nachgewiesen werden, dass Männer mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom von der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie als Erstbiopsie profitieren. Dies wäre zum Beispiel der Fall, wenn so mehr behandlungsbedürftige Erkrankungen identifiziert und diese erfolgreich behandelt werden, sodass z. B. insgesamt mehr Männer länger überleben. Ebenso wäre dies der Fall, wenn Überdiagnosen, also die Diagnose von Karzinomen, die sich ohne eine Untersuchung nie bemerkbar gemacht und keine Beschwerden ausgelöst hätten, vermieden werden könnten.

### **Welche Fragen werden beantwortet – und welche nicht?**

Das beauftragte Wissenschaftlerteam hat 3 Studien gefunden, die unterschiedliche Strategien der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie mit der TRUS-Biopsie als Erstbiopsie vergleichen. In den Studien zeigten sich für die patientenrelevanten Endpunkte „Mortalität“, „(schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse“, „gesundheitsbezogene Lebensqualität“, „Anzahl der Behandlungen“ sowie „Anzahl der Rebiopsien“ keine statistisch signifikanten Unterschiede. Nur für den Endpunkt „vermiedene Biopsien“ zeigte sich in 1 Studie ein statistisch signifikanter Effekt: Bei 28 % der Männer wurde aufgrund der zuvor erhobenen mpMRT-Bilder keine Biopsie durchgeführt, d. h., diesen Männern blieb eine Gewebeentnahme erspart. Dies wird von den Wissenschaftlern zwar als Vorteil gesehen; dieser sei aber nur von einem wirklichen Nutzen für die Betroffenen, wenn sicher sei, dass durch die vermiedenen Biopsien möglichst wenige klinisch signifikante Prostatakarzinome übersehen werden.

Die Sachverständigen berichten auch, dass insbesondere der eingeschlossenen PRECISION-Studie Kasivisvanathan 2018 [7] zu entnehmen sei, dass die Strategie der Fusionsbiopsie, bei der Gewebeentnahmen nur dann durchgeführt werden, wenn ein auffälliges MRT-Bild vorliegt, im Vergleich zur TRUS-Biopsie zur Entdeckung von mehr klinisch signifikanten Tumoren geführt hat, die tatsächlich einer Behandlung bedürfen. Gleichzeitig wurden bei der Fusionsbiopsie-Strategie, bei der eine Gewebeentnahme nur dann erfolgt, wenn das MRT-Bild Auffälligkeiten aufweist, weniger klinisch nicht signifikante Tumoren gefunden. Das Wissenschaftlerteam weist aber darauf hin, dass bei den Männern, bei denen aufgrund unauffälliger mpMRT-Bilder keine Biopsie stattfand, klinisch signifikante Tumoren übersehen wurden.

Das Verzerrungspotenzial wurde von den Autorinnen und Autoren für die Endpunkte „Anzahl der Rebiopsien“, „(schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse“ und „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ als hoch und für die anderen Endpunkte als niedrig eingestuft.

Aufgrund der fehlenden statistisch signifikanten Unterschiede und des Umstands, dass bei bestimmten Strategien der Fusionsbiopsie klinisch signifikante Tumoren übersehen werden könnten, kommt das Wissenschaftlerteam zu dem Ergebnis, dass es keinen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder niedrigeren Schaden der Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie gibt.

Über die Darstellung der Interventionskosten hinaus (ca. 760 € für die Fusionsbiopsie und 108 € für die TRUS-Biopsie) haben die externen Sachverständigen 3 Studien gefunden, die die Kosteneffektivität der Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie untersuchen. Die Kosteneffektivitätsstudien kommen zwar zu dem Ergebnis, dass die Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie kosteneffektiv sei. Ob die für die Berechnung der Kosteneffektivität herangezogenen Annahmen und Informationen jedoch zutreffend und zuverlässig sind, bleibt unklar. Somit macht der HTA-Bericht auch keine Aussage zur Kosteneffektivität der Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie.

Auch hinsichtlich ethischer, rechtlicher, sozialer und organisatorischer Aspekte sind laut Aussage der Expertinnen und Experten keine deutlichen Argumente zugunsten einer der beiden Technologien als Erstuntersuchung zu erkennen. Hervorgehoben wird von den Sachverständigen aber die Erwartung der Betroffenen, dass sie mit der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie in vielen Fällen schneller eine größere Sicherheit über ihre Diagnose erhalten und sich so gegebenenfalls geringere psychische Belastungen erwarten lassen. Ebenso stellen die Autorinnen und Autoren dar, dass die gesetzliche Krankenversicherung die Kosten für die Fusionsbiopsie als Erstbiopsie in der Regel nicht übernimmt. Dies führe dazu, dass der sozioökonomische Status der Betroffenen den Zugang zur Fusionsbiopsie beeinflusse.

### **Neue Studienergebnisse**

Im Februar 2021 wurde die Studie von Klotz et al. veröffentlicht, die im vorliegenden HTA-Bericht nicht mehr berücksichtigt werden konnte [8]. Die Autoren stellen fest, dass mit der Strategie der Fusionsbiopsie, bei der Gewebeentnahmen nur dann durchgeführt werden, wenn ein auffälliges MRT-Bild vorliegt, gegenüber der TRUS-Biopsie eine erhebliche Anzahl (37 %) an Biopsien vermeiden lassen. Ebenso ließe sich mit dieser Strategie die Diagnose klinisch nicht signifikanter Tumoren reduzieren [8]. Dies entspricht grundsätzlich auch den Ergebnissen dieses HTA-Berichts.

In der Studie Klotz 2021 war der Anteil der klinisch signifikanten Tumoren, die mittels Fusionsbiopsie identifiziert wurden, zwar auch höher als in der Vergleichsgruppe – der Unterschied war aber nicht so groß wie in der PRECISION-Studie [7,8]. Klotz 2021 konnte damit die Nichtunterlegenheit der Strategie der Fusionsbiopsie, bei der Gewebeentnahmen nur dann durchgeführt werden, wenn ein auffälliges MRT-Bild vorliegt, gegenüber der TRUS-Biopsie zeigen, nicht aber ihre Überlegenheit [7,8].



Zudem gibt es Hinweise darauf, dass mit der Fusions- und der TRUS-Biopsie behandlungsbedürftige Tumoren bei unterschiedlichen Betroffenen gefunden werden [9-11].

### **Einordnung des IQWiG**

Insgesamt kann festgehalten werden:

- Die Fusionsbiopsie führt bei der Anwendung einer Strategie, bei der Gewebeentnahmen nur dann durchgeführt werden, wenn ein auffälliges MRT-Bild vorliegt, dazu, dass sich die Zahl der durchgeführten Biopsien reduziert. Diese Strategie der Fusionsbiopsie könnte vielen Männern eine Gewebeentnahme ersparen.
- Vielversprechend ist das Ergebnis, dass mit der Strategie der Fusionsbiopsie offenbar insgesamt weniger nicht behandlungsbedürftige Tumoren gefunden werden. So könnten Überdiagnosen und die damit einhergehende Behandlung von Tumoren, die eigentlich keiner Behandlung bedürften, reduziert werden. Dies ist von Bedeutung, da viele der als nicht behandlungsbedürftig diagnostizierten Prostatakarzinome zeitlebens zu keiner Beeinträchtigung des Betroffenen führen.
- Ob mit der Strategie der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie tatsächlich mehr behandlungsbedürftige Tumoren gefunden werden als mit der TRUS-Biopsie, ist vor dem Hintergrund der Studie Klotz 2021 nicht sicher [8].

Insgesamt betrachtet scheint es daher Anzeichen dafür zu geben, dass die Strategie der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie, bei der Gewebeentnahmen nur dann durchgeführt werden, wenn ein auffälliges MRT-Bild vorliegt, durch die Vermeidung von Gewebeentnahmen und die Reduktion von Überdiagnosen einen Beitrag zur Verbesserung der Versorgung für die Betroffenen leisten könnte. Dabei ist aber zu beachten, dass mit dieser Strategie auch behandlungsbedürftige Tumoren übersehen werden können, die mit einer systematischen TRUS-Biopsie entdeckt worden wären.

### **Wie geht es weiter?**

Die Verbesserung der Aussagegenauigkeit der Diagnostik bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom sollte dazu führen, dass mehr behandlungsbedürftige Tumoren identifiziert werden, damit diese möglichst effektiv behandelt werden können. Vor allem aber sollten Überdiagnosen und daraus folgende unnötige Behandlungen vermieden werden. Eine neue diagnostische Methode, die nur zu einer besseren Diagnostik führt, aber keine Veränderungen und Verbesserungen in der Versorgung bewirkt, ist in der Regel verzichtbar.

Wichtig ist daher die Frage, inwieweit die Fusionsbiopsie als Erstbiopsie in der Lage ist, für die Betroffenen eine spürbare Verbesserung der Versorgung im Vergleich zur TRUS-Biopsie zu bewirken. Dazu müssten die Auswirkungen neuer diagnostischer Verfahren im Vergleich zum

üblichen diagnostischen Vorgehen auf patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität in hochwertigen Studien untersucht werden.

Die Studie von Klotz 2021 wurde als Multicenterstudie durchgeführt. In der Studie zeigten sich zwischen den beteiligten Studienzentern erhebliche Variationen bei den Anteilen an klinisch signifikanten Karzinomen, die mittels Fusionsbiopsie bzw. TRUS-Biopsie gefunden wurden [8]. Eine Ursache dafür ist möglicherweise die unterschiedliche Erfahrung der Akteure in den Studienzentern. Fortbildungen zur Bewertung der mpMRT-Bilder und zur Durchführung der Fusions- und der TRUS-Biopsie sowie weitere Qualitätssicherungsmaßnahmen könnten hier vermutlich zu einer Verbesserung der Versorgung beitragen.

Ebenso stellt sich die Frage, inwieweit es neben einem auffälligen MRT-Bild weitere Prädiktoren für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms gibt. Hier könnten etwa die PSA-Dichte [8,12] oder die Bestimmung von Biomarkern [13] Einfluss auf die Entscheidung haben, ob eine Gewebeentnahme durchgeführt wird.

#### Literatur

1. Gesetz zur Stärkung der Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Versorgungsstärkungsgesetz – GKV-VSG). Bundesgesetzblatt 2015; Teil 1(30): 1211-1244.
2. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms [online]. 2019 [Zugriff: 18.11.2020]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata\\_5\\_0/LL\\_Prostatakarzinom\\_Langversion\\_5.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf).
3. Bott SR, Birtle AJ, Taylor CJ et al. Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. Postgrad Med J 2003; 79(936): 575-580.  
<https://dx.doi.org/10.1136/pmj.79.936.575>.
4. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. Hum Pathol 1992; 23(3): 211-222. [https://dx.doi.org/10.1016/0046-8177\(92\)90102-9](https://dx.doi.org/10.1016/0046-8177(92)90102-9).
5. Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. Lancet 1997; 349(9056): 906-910.  
[https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09380-4](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09380-4).
6. Rohde V, Katalinic A, Wasem J. Prostataerkrankungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2007; (36).
7. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. N Engl J Med 2018; 378(19): 1767-1777.  
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801993>.

8. Klotz L, Chin J, Black PC et al. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy With Systematic Transrectal Ultrasonography Biopsy for Biopsy-Naive Men at Risk for Prostate Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.7589>.
9. Rouviere O, Puech P, Renard-Penna R et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 2019; 20(1): 100-109. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30569-2](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30569-2).
10. Van der Leest M, Cornel E, Israel B et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol* 2019; 75(4): 570-578. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2018.11.023>.
11. Drost FJH, Osses D, Nieboer D et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2020; 77(1): 78-94. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2019.06.023>.
12. Schoots IG, Padhani AR. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int* 2021; 127(2): 175-178. <https://dx.doi.org/10.1111/bju.15277>.
13. Mohammed AA. Biomarkers in prostate cancer: new era and prospective. *Med Oncol* 2014; 31(8): 140. <https://dx.doi.org/10.1007/s12032-014-0140-3>.

# HTA-Kernaussagen

## Fragestellung des HTA-Berichts

Ausgangspunkt des Berichts ist die Frage eines Bürgers, ob die Fusionsbiopsie die transrektale Ultraschall-Biopsie als Erstbiopsie bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom ersetzen kann. Mit dieser Frage verbindet sich auch die Hoffnung, dass die Fusionsbiopsie als Erstbiopsie behandlungsbedürftige Prostatakarzinome frühzeitiger entdecken und Rebiopsien vermeiden kann und somit auch die Gefahr an einem Prostatakarzinom zu versterben. Im Fall von insignifikanten Tumoren besteht die Hoffnung, dass durch die Anwendung der Fusionsbiopsie Übertherapie vermieden werden kann und damit auch das Risiko, aufgrund der Biopsie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie eine Sepsis zu erleiden, reduziert werden kann.

Um diese Frage zu untersuchen, verfolgte der vorliegende HTA die folgenden Ziele:

- die Nutzenbewertung einer Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie bei biopsienaiven Männern mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte,
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten), die bei der Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie bei biopsienaiven Männern mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom entstehen,
- die Bewertung der Kosteneffektivität der Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie bei biopsienaiven Männern mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom sowie
- die Betrachtung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit der medizinischen Intervention verbunden sind.

## Schlussfolgerung des HTA-Berichts

Zur Durchführung der Fusionsbiopsie sind grundsätzlich vier verschiedene Strategien möglich: Fusionsbiopsie mit oder ohne Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie bei auffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie sowie mit oder ohne transrektaler Ultraschall-Biopsie bei unauffälligem Befund der multiparametrischen Magnetresonanztomographie (Tabelle 1).

Tabelle 1: Strategien zur Durchführung einer Fusionsbiopsie als Erstbiopsie

	<b>Strategie 1</b>	<b>Strategie 2</b>	<b>Strategie 3</b>	<b>Strategie 4</b>
mpMRT auffällig	FB allein	FB allein	FB + TRUS-Biopsie	FB + TRUS-Biopsie
mpMRT unauffällig	TRUS-Biopsie	keine Biopsie	TRUS-Biopsie	keine Biopsie
mpMRT: multiparametrischer Magnetresonanztomographie; TRUS: transrektaler Ultraschall; FB: Fusionsbiopsie				

Für die Bewertung des Nutzens der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie wurden drei RCTs eingeschlossen, die die Strategien untersuchten a.) alleinige Fusionsbiopsie bei auffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie und transrektale Ultraschall-Biopsie bei unauffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie (Strategie 1), b.) alleinige Fusionsbiopsie bei auffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie und keine transrektale Ultraschall-Biopsie bei unauffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie (Strategie 2) sowie c.) Fusionsbiopsie in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie unabhängig vom Ergebnis der vorgelagerten multiparametrischen Magnetresonanztomographie (entspricht keiner der 4 Strategien).

Nur der Publikation zur PRECISION-Studie, einer internationalen multizentrischen Studie, die die Strategie 2 „Fusionsbiopsie bei auffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie und keine transrektale Ultraschall-Biopsie bei unauffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie“ untersuchte, lassen sich Daten zu definierten patientenrelevanten Endpunkten (Mortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, Anzahl der Rebiopsien, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Anzahl der Behandlungen sowie vermiedene Biopsien) entnehmen. In der Publikation der finnischen Studie, die sich keiner der Strategien zuordnen lässt, da die Fusionsbiopsie in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie unabhängig vom Ergebnis der multiparametrischen Magnetresonanztomographie durchgeführt wurde, wird nur in sehr begrenztem Umfang zu unerwünschten Ereignissen berichtet. Der Publikation der italienischen Studie, die die Strategie 1 „Fusionsbiopsie bei auffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie und transrektale Ultraschall-Biopsie bei unauffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie“ untersuchte, können keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten entnommen werden.

Hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Anzahl der Behandlungen sowie Anzahl der Rebiopsien zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. In den Ergebnissen zur PRECISION-Studie wurden für die patientenberichteten unerwünschten Ereignisse teilweise

statistisch signifikante Unterschiede berichtet. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist aber zu beachten, dass es sich um insgesamt heterogene Ergebnisse handelt und das Verzerrungspotential als hoch zu bewerten ist. Damit ergibt sich bei biopsienaiven Männern bezüglich der unerwünschten Ereignisse und der bereits genannten Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie.

Für den Endpunkt „vermiedene Biopsien“ zeigte sich in der PRECISION-Studie ein Hinweis auf einen Effekt. Es wurde gezeigt, dass bei mehr als einem Viertel (28 %) der biopsienaiven Männer aufgrund der vorgelagerten multiparametrischen Magnetresonanztomographie keine Biopsie durchgeführt wurde. Die Vermeidung von Biopsien auf der Basis der Ergebnisse der vorgelagerten multiparametrischen Magnetresonanztomographie wird als wesentlicher Vorteil dieser Strategie zur Durchführung der Fusionsbiopsie gesehen. Dieser Endpunkt ist jedoch nur dann patientenrelevant, wenn sich in Bezug auf Mortalität und Morbidität kein Nachteil für die Betroffenen etwa aufgrund übersehener klinisch signifikanter Prostatakarzinome ergibt.

Um das Risiko, das von falsch negativen Befunden der multiparametrischen Magnetresonanztomographie in Bezug auf Mortalität und Morbidität ausgeht, abschließend beurteilen zu können, bedarf es weiterer Untersuchungen im Rahmen qualitativ hochwertiger Studien, die patientenrelevante Endpunkte berücksichtigen sowie eines längeren Nachbeobachtungszeitraums als in den für die Nutzenbewertung im Rahmen dieses HTAs berücksichtigten drei RCTs. Dabei bleiben auch die Publikation der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der in diesem HTA einbezogenen italienischen Studie sowie die Publikation weiterer Ergebnisse aus der für diesen HTA einbezogenen PRECISION-Studie abzuwarten.

Damit ist festzuhalten, dass sich auf Basis der eingeschlossenen Studien zur Nutzenbewertung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder geringeren Schaden einer Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie bei biopsienaiven Männern mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ableiten lässt.

In allen drei RCTs stellt die Entdeckung klinisch signifikanter Prostatakarzinome den primären Endpunkt dar. Dabei liegt der Definition eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms ein Gleason-Score  $\geq 7$  zugrunde. Unterschiede zeigen sich aber dahingehend, ob weitere Merkmale und falls ja, welche weiteren Merkmale (Tumurlänge bzw. Tumordicke und Anzahl positiver Gewebeproben) in die Definition einbezogen werden. In Bezug auf die primären Endpunkte der eingeschlossenen Studien wurde gezeigt, dass die Fusionsbiopsie in den untersuchten Strategien „Fusionsbiopsie bei auffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie und transrektale Ultraschall-Biopsie bei unauffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie“ (Strategie 1) sowie „Fusionsbiopsie bei

auffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie und keine transrektale Ultraschall-Biopsie bei unauffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie“ (Strategie 2) zur Detektion von mehr klinisch signifikanten Tumoren im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie geführt hat. Die Autoren der PRECISION-Studie (Strategie 2) berichten zudem, dass die Detektionsrate klinisch nicht signifikanter Tumore in der Interventionsgruppe geringer war. Für die Betroffenen könnte dies eine Reduzierung der Konsequenzen von Unter- oder Überdiagnostik bzw. Unter- oder Übertherapie und eine präzisere Entnahme von Gewebe bedeuten. Zudem deuten die Ergebnisse der PRECISION-Studie darauf hin, dass die Patienten der Interventionsgruppe weniger unerwünschte Ereignisse wie Blut im Urin oder Sperma oder Schmerzen an der Stelle der Intervention berichteten und weniger diagnostische Verfahren nach dem Ergebnis der Fusionsbiopsie eingeleitet wurden.

Die Ergebnisse zur Entdeckungsrate klinisch signifikanter Karzinome decken sich mit den Ergebnissen aktueller Übersichtsarbeiten, wonach es Anhaltspunkte dafür gibt, dass die Fusionsbiopsie eine höhere Sensitivität bezüglich der Entdeckung klinisch signifikanter Prostatakarzinome aufweist als die transrektale Ultraschall-Biopsie. Die Durchführung der Fusionsbiopsie im Rahmen der Strategie 2 entdeckt zudem weniger klinisch nicht signifikante Tumore als die transrektale Ultraschall-Biopsie. Gleichzeitig gibt es in der Literatur aber Hinweise darauf, dass im Rahmen der Strategie „Fusionsbiopsie bei auffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie und keine transrektale Ultraschall-Biopsie bei unauffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie“ (Strategie 2 oder 4) klinisch signifikante Prostatakarzinome übersehen werden können. Aufgrund dessen empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms auch bei einer unauffälligen Bewertung der multiparametrischen Magnetresonanztomographie eine transrektale Ultraschall-Biopsie durchzuführen, um das Risiko eines falsch negativen Befundes zu reduzieren.

Die im Jahr 2019 aktualisierte Leitlinie der European Association of Urology zum Prostatakarzinom empfiehlt bei biopsienaiven Männern eine der Biopsie vorgelagerte multiparametrische Magnetresonanztomographie und bei einem auffälligen Befund eine Fusionsbiopsie in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie. In den Ausführungen zu den Empfehlungen beziehen sich die Autoren der Leitlinie auf Studien, deren Ergebnisse zeigen, dass beide Verfahren klinisch signifikante Prostatakarzinome übersehen. Die Autoren der Leitlinie empfehlen somit die Kombination der beiden bildgebenden Verfahren bei auffälligem Befund, da durch die Kombination bessere Ergebnisse zu erwarten sind, als wenn nur ein Verfahren allein eingesetzt wird. Weiterhin kommen die Autoren der Leitlinie für den Fall, dass das Ergebnis der Magnetresonanztomographie unauffällig ist, zu dem Schluss, dass eine Biopsie nicht nötig ist, dieses aber unter Berücksichtigung weiterer klinischer Faktoren gemeinsam mit dem Betroffenen entschieden werden sollte (Strategie 4).

Inwieweit Überdiagnostik und -therapie bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom durch eine vorgelagerte multiparametrische Magnetresonanztomographie und ggf. anschließende Fusionsbiopsie vermieden und gleichzeitig die Detektionsrate klinisch signifikanter Prostatakarzinome verbessert werden kann, ist abhängig von der Wahl der Strategie. Der PRECISION-Studie lässt sich entnehmen, dass durch die Strategie 2 potenziell Biopsien vermieden werden können. Dieses ist auch analog für die Strategie 4 zu erwarten. Es besteht aber weiterhin Forschungsbedarf, inwieweit durch die Kombination von Fusionsbiopsie und transrektaler Ultraschall-Biopsie bei auffälligem Befund (Strategie 4) – wie die Leitlinie der European Association of Urology es aktuell empfiehlt – Verbesserungen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu erwarten sind.

Neben der Frage, in welcher Form die Fusionsbiopsie in diagnostische Abläufe eingebunden werden sollte, sind die Zuverlässigkeit des Klassifikationssystems zur Bewertung der multiparametrischen Magnetresonanztomographie und die Konsistenz der Bewertung wesentliche Voraussetzung für die Anwendung der Fusionsbiopsie. Zur Klassifikation wird in der Mehrzahl der Studien das Prostate Imaging – Reporting and Data System verwendet. Es wird in einer der eingeschlossenen RCTs hinsichtlich der Konsistenz überprüft und eine moderate Übereinstimmung (78 %) der Bewertung der multiparametrischen Magnetresonanztomographie durch die Kliniker vor Ort und einer zentral durchgeführten Kontrolle berichtet.

Insofern handelt es sich bei dem verwendeten Klassifikationsschema zwar um ein anerkanntes und standardisiertes Bewertungssystem, wobei die Bewertungsqualität auch von der Erfahrung der oder des Bewertenden abhängig ist. Eine Weiterentwicklung des Klassifikationssystems sowie eine adäquate Fort- und Weiterbildung von Radiologinnen und Radiologen als auch Urologinnen und Urologen werden aber als zentrale Voraussetzung gesehen, um das Risiko falsch negativer Befunde zu reduzieren und die Zuverlässigkeit der Diagnostik zu erhöhen. Die Entwicklung geeigneter Grenzwerte für die Biopsieentscheidung nach vorgelagerter multiparametrischer Magnetresonanztomographie und die Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren für die Behandlungsentscheidung könnten dazu beitragen, die Belastung bei Männern mit Verdacht auf Prostatakarzinom zu reduzieren.

Um die Interventionskosten zu bestimmen, wurden Leistungen gemäß der Gebührenordnung für Ärzte und des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs berechnet. Demnach ergeben sich Interventionskosten pro Patienten und Jahr in Höhe von 761,15 € für die Fusionsbiopsie. Davon sind 107,73 € durch die Gesetzliche Krankenversicherung erstattungsfähig und 653,42 € nicht erstattungsfähig. Für die transrektale Ultraschall-Biopsie entstehen entsprechend Interventionskosten von 107,73 € pro Patienten und Jahr. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass durch die gegebene Budgetierung der Leistungen der Gesetzlichen



Krankenversicherung bei den meisten Facharztgruppen eine Abstufung (Honorarverteilungsvertrags-Quote) stattfindet, sodass die tatsächliche Vergütung 5 bis 15 % geringer ist.

Ein weiteres Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung der Kosteneffektivität der Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie. Dazu konnten drei Studien einbezogen werden, die diese Fragestellung anhand von Modellierungen im Kontext des US-amerikanischen und niederländischen Gesundheitssystems untersuchten. Für die Modellierungen wurden jeweils Kosten-Nutzwertanalysen durchgeführt. Die für die Modellierungen berücksichtigten Daten wurden literaturbasiert gewonnen, bzw. gehen auf Annahmen und Expertenschätzungen zurück. Keine der gesundheitsökonomischen Modellierungen bezieht die Studien ein, die für die hier vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurden. Hier ist allerdings zu berücksichtigen, dass zumindest ein Teil der Studien erst nach bzw. zeitgleich mit der Publikation der Modelle vorlag und insoweit von den Modellierungsstudien nicht berücksichtigt werden konnte. Die Modelle unterscheiden sich hinsichtlich der Annahmen, der zugrunde gelegten Literatur, der Willingness-to-pay-Schwellenwerte sowie in Bezug auf die verglichene Technologie. Somit besteht Unsicherheit hinsichtlich der Belastbarkeit der Ergebnisse. Insgesamt geben die Autoren der Publikationen der Modelle an, dass eine Fusionsbiopsie bzw. die Fusionsbiopsie in Kombination mit einer direkt anschließenden transrektalen Ultraschall-Biopsie im Vergleich zu einer transrektalen Ultraschall-Biopsie kosteneffektiv bzw. die „optimale“ Strategie sein kann, wenn die Entscheidung hinsichtlich einer Biopsie auf Basis der multiparametrischen Magnetresonanztomographie getroffen wird und bei unauffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie keine Biopsie durchgeführt wird.

Hier ist aber zu bedenken, dass im Rahmen der Nutzenbewertung in diesem HTA kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder geringeren Schaden hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte abgeleitet werden konnte. Die Evidenzgrundlage der gesundheitsökonomischen Modellierung weicht erheblich von den Ergebnissen der Nutzenbewertung des vorliegenden HTAs ab. Zudem bestehen hinsichtlich der Modellierung methodische Unsicherheiten. Dies führt insgesamt dazu, dass eine Übertragung der Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Modellierungen auf die Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts nicht möglich ist und eine abschließende Bewertung der Kosteneffektivität im Rahmen des vorliegenden HTA nicht erfolgen kann. Wenn Studien vorliegen, aus denen sich Daten für einen längeren Beobachtungszeitraum ableiten lassen, stellt sich die Frage der Kosteneffektivität neu.

Aus ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Perspektive gibt es verschiedene Aspekte, die bei der Bewertung der Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur transrektalen

Ultraschall-Biopsie beachtet werden sollten. Aus Patientenperspektive kommt den Aspekten diagnostische Genauigkeit – und damit dem Wunsch nach einer sicheren Diagnose –, psychische und physische Belastungen durch den Eingriff, Kosten der Untersuchung sowie Information und Aufklärung hinsichtlich der diagnostisch-therapeutischen Kette ein hoher Stellenwert zu. Aus individueller und gesellschaftlicher Perspektive besitzen der Schutz der Gesundheit und das Prinzip des Nicht-Schadens oberste Priorität. Vor diesem Hintergrund erscheint eine stärkere Berücksichtigung diagnostischer Alternativen, die mit statistisch signifikant höheren Detektionsraten von klinisch signifikanten Tumoren und weniger entdeckten klinisch nicht signifikanten Tumoren einhergehen, sinnvoll. Allerdings muss in diese Abwägung auch die klinische Effektivität in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (etwa Mortalität, Komplikationsraten und gesundheitsbezogene Lebensqualität) einbezogen werden. Hierzu kann allerdings auf Basis der bislang vorliegenden RCTs keine Aussage getroffen werden.

Die Selbstbestimmung des Patienten und die Wahlfreiheit stellen wichtige Aspekte dar. Dies erfordert eine neutrale und sachgerechte Kommunikation zwischen der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt und dem Patienten, die die informierte Entscheidung des Patienten unterstützen sollte.

Unterschiede zwischen den beiden Technologien bestehen in Hinblick auf den Stellenwert des sozioökonomischen Status eines Patienten und der regionalen Verfügbarkeit. Die Kosten der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie werden nicht von der GKV übernommen. Lediglich private Krankenversicherungen übernehmen die Kosten der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie bzw. diese muss selbst gezahlt werden. Somit ist die Möglichkeit, diese Untersuchung als Erstbiopsie in Anspruch zu nehmen, vom sozioökonomischen Status abhängig. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass aktuell keine abschließende Beurteilung der Nutzen- und Schadenspotenziale möglich ist.

In Bezug auf die diagnostische Genauigkeit weist die Fusionsbiopsie als Erstbiopsie statistisch signifikant höhere Entdeckungsraten klinisch signifikanter Karzinome auf als die transrektale Ultraschall-Biopsie. Die Evidenzlage zur Effektivität und zur Kosteneffektivität im Kontext des deutschen Gesundheitswesens ist aber derzeit nicht ausreichend, um eine abschließende Bewertung des Vergleichs der Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie bei biopsienaiven Patienten mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom vorzunehmen. Somit besteht weiterhin Forschungsbedarf in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte sowie hinsichtlich gesundheitsökonomischer Aspekte. Insbesondere sollte evaluiert werden, welche Strategie zur Einbindung der multiparametrischen Magnetresonanztomographie in die diagnostisch-therapeutische Kette verfolgt werden sollte, um eine Über- / Unterdiagnostik und -therapie zu vermeiden, die Patientenbelastung so

gering wie möglich zu halten und darüber hinaus bestmögliche und informierte Monitorings- oder Behandlungsentscheidungen zu treffen. Die identifizierte Literatur deutet darauf hin, dass die Fusionsbiopsie im Rahmen der Strategien 2 und 4 potentiell dazu beitragen könnte, mehr klinisch signifikante Tumore sowie weniger klinisch insignifikante Tumore zu detektieren und die Sicherheit der diagnostischen Erkenntnisse zu erhöhen. Somit könnten unnötige invasive Folgeuntersuchungen oder Therapien vermieden und gleichzeitig mehr klinisch signifikante Prostatakarzinome entdeckt und behandelt werden als mit der transrektalen Ultraschallbiopsie allein. Hinsichtlich ethischer, rechtlicher, sozialer und organisatorischer Aspekte sind keine deutlichen Argumente zugunsten einer Technologie zu erkennen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Herausgeberkommentar .....</b>	<b>5</b>
<b>HTA-Kernaussagen .....</b>	<b>12</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>26</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>27</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>30</b>
<b>HTA-Überblick.....</b>	<b>32</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>32</b>
<b>1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag.....</b>	<b>32</b>
<b>1.2 Medizinischer Hintergrund.....</b>	<b>32</b>
<b>1.3 Kostenerstattung .....</b>	<b>45</b>
<b>1.4 Versorgungssituation .....</b>	<b>45</b>
<b>2 Fragestellungen .....</b>	<b>47</b>
<b>3 Methoden.....</b>	<b>48</b>
<b>3.1 Methoden Nutzenbewertung.....</b>	<b>48</b>
<b>3.2 Methoden gesundheitsökonomische Bewertung.....</b>	<b>49</b>
<b>3.3 Methoden ethische Aspekte .....</b>	<b>50</b>
<b>3.4 Methoden soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte.....</b>	<b>50</b>
<b>4 Ergebnisse: Nutzenbewertung.....</b>	<b>51</b>
<b>4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung .....</b>	<b>51</b>
<b>4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....</b>	<b>51</b>
<b>4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte .....</b>	<b>52</b>
<b>4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....</b>	<b>53</b>
<b>4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....</b>	<b>54</b>
4.5.1 Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität / Gesamtüberleben .....	54
4.5.2 Ergebnisse zum Endpunkt Anzahl der Biopsien .....	54
4.5.3 Ergebnisse zum Endpunkt Anzahl der Rebiopsien .....	55
4.5.4 Ergebnisse zum Endpunkt Anzahl der Behandlungen.....	55
4.5.5 Ergebnisse zum Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.....	56

4.5.6	Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Blutungen, Infektionen, Schmerzen) .....	56
4.5.7	Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	57
<b>4.6</b>	<b>Landkarte der Beleglage.....</b>	<b>57</b>
<b>4.7</b>	<b>Ergänzende Darstellung weiterer Studienergebnisse .....</b>	<b>58</b>
<b>4.8</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>59</b>
<b>5</b>	<b>Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung .....</b>	<b>63</b>
<b>5.1</b>	<b>Interventionskosten.....</b>	<b>63</b>
<b>5.2</b>	<b>Kosteneffektivität .....</b>	<b>63</b>
5.2.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	63
5.2.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	63
5.2.3	Ergebnisse zur Kosteneffektivität.....	66
5.2.4	Diskussion .....	68
<b>6</b>	<b>Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte .....</b>	<b>71</b>
<b>6.1</b>	<b>Ergebnisse zu ethischen Aspekten .....</b>	<b>71</b>
<b>6.2</b>	<b>Ergebnisse zu sozialen Aspekten .....</b>	<b>73</b>
<b>6.3</b>	<b>Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten.....</b>	<b>76</b>
<b>6.4</b>	<b>Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten .....</b>	<b>78</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenführung der Ergebnisse .....</b>	<b>82</b>
<b>8</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>86</b>
<b>8.1</b>	<b>HTA-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen .....</b>	<b>89</b>
<b>8.2</b>	<b>HTA-Bericht im Vergleich zu Leitlinien .....</b>	<b>91</b>
<b>8.3</b>	<b>Fusionsbiopsie als Erstbiopsie: Vergleich der Strategien zum Vorgehen bei auffälliger bzw. unauffälliger mpMRT.....</b>	<b>94</b>
<b>8.4</b>	<b>Kritische Reflexion des Vorgehens.....</b>	<b>99</b>
<b>9</b>	<b>Schlussfolgerung .....</b>	<b>102</b>
	<b>HTA-Details .....</b>	<b>109</b>
<b>A1</b>	<b>Projektverlauf.....</b>	<b>109</b>
<b>A1.1</b>	<b>Zeitlicher Verlauf des Projekts.....</b>	<b>109</b>
<b>A1.2</b>	<b>Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf .....</b>	<b>110</b>
<b>A2</b>	<b>Details der Methoden .....</b>	<b>112</b>
<b>A2.1</b>	<b>Methodik gemäß HTA-Berichtsprotokoll .....</b>	<b>112</b>
<b>A2.2</b>	<b>Nutzenbewertung.....</b>	<b>112</b>
A2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien.....	112

A2.2.1.1	Population .....	112
A2.2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	112
A2.2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte .....	112
A2.2.1.4	Studientypen .....	114
A2.2.1.5	Studiendauer.....	115
A2.2.1.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	115
A2.2.1.7	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....	115
A2.2.2	Umfassende Informationsbeschaffung .....	116
A2.2.2.1	Informationsquellen .....	116
A2.2.2.2	Selektion relevanter Studien.....	116
A2.2.3	Informationsbewertung und Synthese.....	117
A2.2.3.1	Darstellung der Einzelstudien .....	117
A2.2.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	118
A2.2.3.3	Metaanalysen.....	118
A2.2.3.4	Sensitivitätsanalysen.....	119
A2.2.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	119
A2.2.3.6	Aussagen zur Beleglage.....	120
<b>A2.3</b>	<b>Ökonomische Bewertung .....</b>	<b>121</b>
A2.3.1	Interventionskosten.....	121
A2.3.2	Kosteneffektivität .....	121
A2.3.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht	121
A2.3.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung .....	122
A2.3.2.3	Informationsbewertung.....	123
A2.3.2.4	Informationsanalyse und -synthese.....	123
<b>A2.4</b>	<b>Ethische Aspekte.....</b>	<b>123</b>
A2.4.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen.....	123
A2.4.2	Informationsbeschaffung .....	124
A2.4.3	Informationsaufbereitung .....	124
<b>A2.5</b>	<b>Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte.....</b>	<b>125</b>
A2.5.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen.....	125
A2.5.2	Informationsbeschaffung .....	125
A2.5.3	Informationsaufbereitung .....	126
<b>A2.6</b>	<b>Domänenübergreifenden Zusammenführung .....</b>	<b>126</b>

<b>A3</b>	<b>Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung .....</b>	<b>128</b>
<b>A3.1</b>	<b>Umfassende Informationsbeschaffung .....</b>	<b>128</b>
A3.1.1	Primäre Informationsquellen .....	128
A3.1.1.1	Bibliografische Datenbanken .....	128
A3.1.1.2	Studienregister .....	129
A3.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken .....	130
A3.1.2.1	Autorenanfragen .....	130
A3.1.2.2	Anhörung .....	130
A3.1.3	Resultierender Studienpool .....	130
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse .....	131
<b>A3.2</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....</b>	<b>132</b>
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	132
A3.2.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials... ..	139
<b>A3.3</b>	<b>Patientenrelevante Endpunkte .....</b>	<b>140</b>
A3.3.1	Endpunkt Gesamtmortalität / Gesamtüberleben .....	140
A3.3.2	Endpunkt Anzahl der Biopsien .....	141
A3.3.3	Endpunkt Anzahl der Rebiopsien .....	142
A3.3.4	Endpunkt Behandlungen .....	144
A3.3.5	Endpunkt schwerwiegend unerwünschte Ereignisse .....	146
A3.3.6	Endpunkt unerwünschte Ereignisse .....	148
A3.3.7	Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	150
A3.3.8	Ergänzende Darstellung weiterer Studienergebnisse .....	152
A3.3.9	Metaanalysen .....	155
A3.3.10	Sensitivitätsanalysen .....	155
<b>A4</b>	<b>Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung .....</b>	<b>156</b>
<b>A4.1</b>	<b>Bestimmung der Interventionskosten .....</b>	<b>156</b>
<b>A4.2</b>	<b>Kosteneffektivität .....</b>	<b>163</b>
A4.2.1	Fokussierte Informationsbeschaffung .....	163
A4.2.1.1	Primäre Informationsquellen .....	163
A4.2.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken .....	164
A4.2.1.3	Resultierender Studienpool .....	165
A4.2.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	165
A4.2.2.1	Studiendesign und Vorgehensweise der Studien .....	165
A4.2.2.2	Bewertung der Berichtsqualität .....	186
A4.2.2.3	Bewertung der Übertragbarkeit .....	189
A4.2.3	Ergebnisse zur Kosteneffektivität .....	190

<b>A5</b>	<b>Details der Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte.</b>	<b>198</b>
<b>A5.1</b>	<b>Ethische Aspekte</b>	<b>198</b>
A5.1.1	Recherche zu ethischen Aspekten der zu bewertenden Technologie	198
A5.1.2	Identifizierte ethische Aspekte	199
<b>A5.2</b>	<b>Soziale Aspekte</b>	<b>204</b>
A5.2.1	Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie	204
A5.2.2	Identifizierte soziale Aspekte	206
<b>A5.3</b>	<b>Rechtliche Aspekte</b>	<b>209</b>
A5.3.1	Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologie	209
A5.3.2	Identifizierte rechtliche Aspekte	210
<b>A5.4</b>	<b>Organisatorische Aspekte</b>	<b>211</b>
A5.4.1	Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologie	211
A5.4.2	Identifizierte organisatorische Aspekte	213
<b>A6</b>	<b>Würdigung der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht</b>	<b>220</b>
<b>A6.1</b>	<b>HTA-Bericht berücksichtigt nicht das Infektions- und Sepsisrisiko der transrektalen Gewebeentnahme</b>	<b>220</b>
<b>A6.2</b>	<b>HTA-Bericht erfordert ein inhaltliches radiologisches Review</b>	<b>220</b>
<b>A6.3</b>	<b>Ausreichende Darstellung, Bewertung und Berücksichtigung der Nachteile der TRUS-Biopsie</b>	<b>221</b>
<b>A6.4</b>	<b>Zuverlässigkeit und Qualität des PI-RADS Klassifikationssystems</b>	<b>221</b>
<b>A6.5</b>	<b>Risikostratifizierung wird im HTA-Bericht nicht diskutiert</b>	<b>222</b>
<b>A6.6</b>	<b>HTA-Bericht vernachlässigt den Stellenwert der Fusionsbiopsie für die <i>Active Surveillance</i></b>	<b>222</b>
<b>A6.7</b>	<b>Endpunkt Gesamtmortalität / Gesamtüberleben</b>	<b>223</b>
<b>A6.8</b>	<b>Ausblick auf potenzielle Kosteneffektivität im HTA-Bericht</b>	<b>223</b>
<b>A6.9</b>	<b>Einbezug der Leitlinie der EAU in den HTA-Bericht</b>	<b>223</b>
<b>A6.10</b>	<b>Flächendeckende Verfügbarkeit von mpMRT-Geräten</b>	<b>224</b>
<b>A6.11</b>	<b>Relevanz der diagnostischen Genauigkeit</b>	<b>224</b>
<b>A6.12</b>	<b>Fokus auf Erstbiopsie</b>	<b>225</b>
<b>A6.13</b>	<b>Zukünftige Studien</b>	<b>225</b>
<b>A6.14</b>	<b>Angemessenheit der patientenrelevanten Endpunkte</b>	<b>226</b>
<b>A6.15</b>	<b>Berücksichtigung nichtrandomisierter Studien</b>	<b>226</b>
<b>A6.16</b>	<b>Kapitel zur Ethik</b>	<b>227</b>
<b>A6.17</b>	<b>Hinweis zu Funktionsabläufen</b>	<b>227</b>
<b>A7</b>	<b>Literatur</b>	<b>228</b>
<b>A8</b>	<b>Topics des EUnetHTA Core Models</b>	<b>242</b>



<b>A9</b>	<b>Studienlisten.....</b>	<b>243</b>
<b>A9.1</b>	<b>Studienlisten Nutzenbewertung.....</b>	<b>243</b>
A9.1.1	Liste der eingeschlossenen Studien.....	243
A9.1.2	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	243
A9.1.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen.....	243
<b>A9.2</b>	<b>Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung.....</b>	<b>247</b>
A9.2.1	Liste der eingeschlossenen Studien.....	247
A9.2.2	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	247
A9.2.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen .....	247
<b>A9.3</b>	<b>Publikationslisten zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten .....</b>	<b>248</b>
A9.3.1	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen Aspekten .....	248
A9.3.2	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu sozialen Aspekten.....	249
A9.3.3	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten.....	250
A9.3.4	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu organisatorischen Aspekten....	251
<b>A10</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>254</b>
<b>A10.1</b>	<b>Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken .....</b>	<b>254</b>
<b>A10.2</b>	<b>Suche in Studienregistern .....</b>	<b>258</b>
<b>A11</b>	<b>Patiententreffen .....</b>	<b>260</b>
<b>A12</b>	<b>Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen, der Reviewer und von Betroffenen.....</b>	<b>266</b>

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	129
Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	164

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Strategien zur Durchführung einer Fusionsbiopsie als Erstbiopsie.....	13
Tabelle 2: TNM-Tumorklassifikation .....	35
Tabelle 3: Klassifikation des Prostatakarzinoms nach D´Amico.....	36
Tabelle 4: PI-RADS-2.0-Klassifikation .....	39
Tabelle 5: Darstellung der Strategien zur Durchführung einer Fusionsbiopsie als Erstbiopsie.....	41
Tabelle 6: Treffsicherheit der mpMRT, Fusionsbiopsie und TRUS-Biopsie.....	42
Tabelle 7: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte .....	53
Tabelle 8: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte der Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit TRUS-Biopsie im Vergleich zur TRUS- Biopsie .....	58
Tabelle 9: Strategien zur Durchführung einer Fusionsbiopsie als Erstbiopsie.....	82
Tabelle 10: Vergleich der Strategien zum Vorgehen bei auffälliger / unauffälliger mpMRT....	96
Tabelle 11: Strategien zur Durchführung einer Fusionsbiopsie als Erstbiopsie.....	102
Tabelle 12: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	115
Tabelle 13: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	121
Tabelle 14: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung .....	122
Tabelle 15: Übersicht zu Autorenanfragen .....	130
Tabelle 16: Studienpool der Nutzenbewertung.....	131
Tabelle 17: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse .....	131
Tabelle 18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien .....	132
Tabelle 19: Darstellung der Durchführung.....	134
Tabelle 20: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien.....	137
Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	138
Tabelle 22: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial .....	139
Tabelle 23: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Gesamtmortalität / Gesamtüberleben .....	140
Tabelle 24: Ergebnisse zu Gesamtmortalität / Gesamtüberleben.....	140
Tabelle 25: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Anzahl der Biopsien.....	141
Tabelle 26: Ergebnisse zu Anzahl der Biopsien .....	141

Tabelle 27: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Anzahl der Rebiopsien .....	142
Tabelle 28: Ergebnisse zu Anzahl der Rebiopsien .....	143
Tabelle 29: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Behandlungen ..	144
Tabelle 30: Ergebnisse zu Behandlungen .....	144
Tabelle 31: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse .....	146
Tabelle 32: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen .....	147
Tabelle 33: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: unerwünschte Ereignisse.....	148
Tabelle 34: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen direkt nach der Intervention.....	148
Tabelle 35: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen 30 Tage nach der Intervention.....	149
Tabelle 36: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	150
Tabelle 37: Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	151
Tabelle 38: Ergebnisse – Detektionsrate nach Intention-to-Treat Ansatz.....	152
Tabelle 39: Anzahl der Stenzen pro Person .....	154
Tabelle 40: Kosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention .....	156
Tabelle 41: Art und Anzahl der erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention.....	158
Tabelle 42: Zuzahlungen .....	160
Tabelle 43: Art und Anzahl der nicht erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention.....	161
Tabelle 44: Interventionskosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) pro Patient und Jahr.....	162
Tabelle 45: Studienpool der gesundheitsökonomischen Bewertung .....	165
Tabelle 46: Studiencharakteristika .....	166
Tabelle 47: Modellparameter .....	169
Tabelle 48: Klinische Daten .....	173
Tabelle 49: Daten zu Nutzwerten.....	178
Tabelle 50: Daten zu Kosten.....	181
Tabelle 51: Bewertung der Berichtsqualität .....	186
Tabelle 52: Bewertung der Übertragbarkeit .....	189
Tabelle 53: Ergebnisse Kosteneffektivität.....	192
Tabelle 54: Ethische Aspekte – Treffer in den ausgewählten Institutionen/Datenbanken...	199
Tabelle 55: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten.....	200
Tabelle 56: Übersicht der Suchquellen und Treffer der Recherche zu sozialen Aspekten ....	204

Tabelle 57: Identifizierte soziale Aspekte .....	206
Tabelle 58: Rechtliche Aspekte – Treffer in den ausgewählten Datenbanken .....	209
Tabelle 59: Identifizierte rechtliche Aspekte .....	210
Tabelle 60: Organisatorische Aspekte – Treffer in ausgewählten Institutionen und Datenbanken .....	212
Tabelle 61: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten..	214
Tabelle 62: Domänen des EUnetHTA Core Models.....	242

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADC	scheinbarer Diffusionskoeffizient
ARR	Absolute Risikoreduktion
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BLS	Bureau of Labor Statistics
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CEUS	Kontrastmittelverstärkter Ultraschall
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CMS	Centers for Medicare and Medicaid Services
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DCE	dynamische kontrastmittelverstärkte Bildgebung
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
DWI	diffusionsgewichtete Bildgebung
DRU	Digitale rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GOP	Gebührenordnungsposition
HTA	Health Technology Assessment
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
IQR	Interquartilsrange
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISUP	Internationale Gesellschaft für Urologische Pathologie
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall

LoE	Level of Evidence
M	Metastasen (gemäß UICC-Klassifikation von Tumoren)
MBO-Ä	Musterberufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
mpMRT	Multiparametrische MRT
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
N	Nodus (gemäß UICC-Klassifikation von Tumoren)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NHB	Net Health Benefit
ng	Nanogramm
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
Pca	Prostatakarzinom
PI-RADS	Prostate Imaging – Reporting and Data System
PKV	private Krankenversicherung
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
QALY	Quality-adjusted Life Year (qualitätsadjustiertes Lebensjahr)
QRR	Qualitäts-Ring-Radiologie
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
ROI	Region von Interesse
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SES	Sozioökonomischer Status
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
T	Tumor (gemäß UICC-Klassifikation von Tumoren)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs
TRUS	Transrektaler Ultraschall
UE	unerwünschte Ereignisse
UICC	Union internationale contre le cancer
VAS	Visual Analogue Scale
WTP	Willingness-to-pay

# HTA-Überblick

## 1 Hintergrund

### 1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag

Der § 139b Absatz 5 des Sozialgesetzbuchs – Fünftes Buch – gesetzliche Krankenversicherung (SGB V) sieht vor, dass Versicherte und interessierte Einzelpersonen beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Themen für die wissenschaftliche Bewertung von medizinischen Verfahren und Technologien vorschlagen können. Die Themen für diese Health-Technology-Assessment (HTA)-Berichte können auf der Website des IQWiG eingereicht werden.

Ziel des ThemenCheck Medizin ist es, die Beteiligung der Bürgerinnen und Bürger an der evidenzbasierten Medizin zu fördern und Antworten auf Fragestellungen zu finden, die für die Versorgung von Patientinnen und Patienten besonders bedeutsam sind.

1-mal pro Jahr wählt das IQWiG unter Beteiligung von Patientenvertreterinnen und Patientenvertretern sowie Bürgerinnen und Bürgern bis zu 5 Themen für die Erstellung von HTA-Berichten aus. Mit der Bearbeitung der Fragestellung werden vom IQWiG externe Sachverständige beauftragt. Die durch die externen Sachverständigen erarbeiteten Ergebnisse werden gemeinsam mit einem Herausgeberkommentar des IQWiG als HTA-Bericht veröffentlicht.

Die HTA-Berichte leitet das IQWiG an Institutionen in Deutschland weiter, die zum Beispiel über die Leistungen und die Struktur des Gesundheitswesens entscheiden. Auf diese Weise sollen die Ergebnisse von HTA-Berichten Auswirkungen auf die Versorgung von Patientinnen und Patienten haben.

In diesem Kontext wird der vorliegende HTA-Bericht „Prostatakrebs: Führt die Anwendung der Fusionsbiopsie im Vergleich zur Anwendung üblicher diagnostischer Verfahren zu besseren Behandlungsergebnissen?“ erstellt.

### 1.2 Medizinischer Hintergrund

#### Definition des Krankheitsbildes

Prostatakrebs ist eine Erkrankung des Drüsengewebes der Vorsteherdrüse (Prostata) und entwickelt sich oft an mehreren Stellen der Prostata gleichzeitig. Mit 70 % befinden sich die meisten Karzinome in der peripheren Zone der Prostata, des Weiteren entwickeln sich 20 bis 30 % aller Prostatakarzinome in der zentralen und in der transitionalen Zone [1,2].



Typische Symptome des Prostatakarzinoms sind Schmerzen beim Wasserlassen, Blut im Urin oder starke Schmerzen im unteren Rückenbereich. Diese Symptome treten allerdings erst dann auf, wenn ein Tumor lokal fortgeschritten ist oder sich Metastasen, typischerweise zunächst in den Knochen, gebildet haben [3]. Etwa 95 % der Prostatakarzinome sind Adenokarzinome, seltenerer Formen sind zum Beispiel das muzinöse oder das adenozytische Karzinom. Das Prostatakarzinom tritt selten vor dem 50. Lebensjahr auf und entwickelt sich nicht in jedem Fall zu einem die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Lebenserwartung beeinträchtigenden Tumor [4,5].

So kann das Prostatakarzinom nach Altwein und Mohandessi 2003 [6] entweder:

- zu Lebzeiten gar nicht in Erscheinung treten,
- keine Symptome verursachen, aber durch eine Früherkennungsuntersuchung (zum Beispiel eine digitale rektale Untersuchung (DRU)) oder zufällig aus anderem Grund durchgeführte histologische Untersuchung des Prostatagewebes entdeckt werden,
- als manifeste Erkrankung in Erscheinung treten, die bei einer DRU festgestellt wird und / oder sich durch Beschwerden bemerkbar macht oder
- als fortgeschrittene Erkrankung ohne tastbare Veränderungen der Prostata durch Metastasen in anderen Organen auffallen (okkultes Karzinom).

Das Alter eines Mannes ist neben der Familienanamnese der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms. Weitere mögliche Risikofaktoren stellen ernährungsbedingte und sozio-ökonomische Faktoren, lokale entzündliche Prozesse, ein bestehender Diabetes mellitus oder Adipositas dar [7,8].

### **Epidemiologie und Krankheitslast**

Das Prostatakarzinom ist mit 25,4 % aller neu diagnostizierten Krebserkrankungen in Deutschland die häufigste Krebsneuerkrankung bei Männern [9]. Im Jahr 2014 wurden insgesamt 57.370 Neuerkrankungen in Deutschland diagnostiziert, und die Schätzung für das Jahr 2018 liegt bei circa 61.000 neu erkrankten Männern. Weltweit ist die altersstandardisierte Inzidenz des Prostatakarzinoms unterschiedlich. Für Deutschland ist die altersstandardisierte Erkrankungsrate nach einem Anstieg in den vorherigen Jahrzehnten seit 2003 weitgehend konstant und seit dem Jahr 2011 deutlich rückläufig. Eine ähnliche Entwicklung ist auch bei der altersstandardisierten Sterberate zu beobachten, die sich seit Mitte der 1990er Jahre bis 2007 kontinuierlich verringert hat und seitdem annähernd stabil ist. Mit 11,3 % aller Sterbefälle aufgrund einer tödlich verlaufenden Tumorerkrankung stellte das Prostatakarzinom im Jahr 2014 nach Lungenkrebs die zweithäufigste krebsbezogene Todesursache bei Männern dar. Die absolute Zahl der Sterbefälle in Deutschland betrug 13.704 im Jahr 2014 [5].

Von einem Prostatakarzinom sind in Deutschland überwiegend ältere Männer betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter lag im Jahr 2014 bei 72 Jahren. Das Risiko, ein Prostatakarzinom innerhalb der nächsten 10 Jahre zu entwickeln, steigt mit zunehmendem Alter. Während das Risiko für einen 35-jährigen Mann bei unter 0,1% liegt, beträgt es für einen 75-jährigen Mann circa 5 % [5].

Etwa 75 % der Tumoren werden in einem frühen Stadium diagnostiziert. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate betrug in den Jahren 2013 / 2014 91 % und die relative 10-Jahres-Überlebensrate 90 % [5]. Inzidenz und Mortalität in Bezug zum Prostatakarzinom sind für Männer unterschiedlicher Ethnie genetisch bedingt verschieden [10,11].

### **Stadieneinteilung des Tumors**

Das Prostatakarzinom wird hinsichtlich seiner Ausbreitung und der Therapieoptionen gemäß Union internationale contre le cancer (UICC)-Klassifikation in unterschiedliche Stadien unterteilt. Dabei wird die Ausdehnung des Tumors mit T (=Tumor), der Befall der Lymphknoten mit N (= Nodus) und das Vorhandensein von Metastasen mit M (= Metastasen) angegeben. Ein lokal begrenztes Prostatakarzinom entspricht den Stadien T1 bis T2 N0 M0, ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom den Stadien T3 bis T4 N0 M0 und ein fortgeschrittenes beziehungsweise metastasiertes Prostatakarzinom dem Stadium N1 und / oder M1 [9]. Die Tabelle 2 enthält eine Übersicht zur Stadieneinteilung nach UICC-Klassifikation.

Tabelle 2: TNM-Tumorklassifikation (vgl. [12])

<b>T</b>	<b>Ausdehnung des Tumors</b>
<b>T1</b>	<b>Tumor nicht tastbar und nicht sichtbar durch Bildgebung</b>
T1a	Zufälliger Befund in entferntem Gewebe, in weniger als 5 % des Gewebes nachweisbar
T1b	Zufälliger Befund in entferntem Gewebe, in mehr als 5 % des Gewebes nachweisbar
T1c	Durch Stanzbiopsie bei erhöhtem PSA nachgewiesen
<b>T2</b>	<b>Begrenzung des Tumors auf die Prostata</b>
T2a	Tumor nimmt weniger als die Hälfte des Prostatalappens ein
T2b	Tumor nimmt mehr als die Hälfte des Prostatalappens ein
T2c	Einwachsen des Tumors in beiden Prostatalappen
<b>T3</b>	<b>Tumor durch die Kapsel gewachsen</b>
T3a	Ein- oder beidseitiger Durchbruch der Kapsel
T3b	Einwachsen in die Samenblase
<b>T4</b>	<b>Einwachsen des Tumors in die umliegenden Organe (Blasenhals, Blasenschließmuskel, Enddarm, Beckenwand)</b>
<b>N</b>	<b>Befall der Lymphknoten in Nähe der Prostata</b>
N0	Lymphknoten sind frei von Befall
N1	Lymphknoten sind befallen
<b>M</b>	<b>Vorhandensein von Fernmetastasen</b>
M0	Keine Metastasen vorhanden
M1	Metastasen vorhanden
TNM: Tumor, Nodus, Metastasen	

Zudem wird im Falle eines positiven Befundes der Gleason-Score bestimmt. Anhand dieses Scores wird die Aggressivität des Tumors auf einer Skala von 6 bis 10 bewertet. Je nach Höhe des Gleason-Scores oder des TNM-Stadiums können weiterführende Untersuchungen herangezogen werden. Zusätzlich kann mit Hilfe der veralteten aber in der klinischen Praxis gebräuchlichen Klassifikation nach D'Amico [13] das Risiko des Prostatakarzinoms in Abhängigkeit der Tumorkategorie, des Gleason-Scores und des PSA-Wertes abgeschätzt werden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Klassifikation des Prostatakarzinoms nach D´Amico [13]

Risiko	Tumorkategorie		Gleason-Score		PSA
niedrig	cT1-2a	und	6	und	weniger als 10 ng/ml
mittel	cT 2b	oder	7	oder	10-20 ng/ml
hoch	c T2c-4	oder	8-10	oder	mehr als 20 ng/ml

Wenn ein Gleason-Score von 8 oder höher oder ein Tumor der Kategorie T3 oder T4 vorliegt, sollten gemäß der aktuellen Leitlinie eine Magnetresonanztomographie (MRT) oder eine Computertomographie der Beckenorgane erfolgen, bevor eine Entscheidung über eine therapeutische Maßnahme getroffen wird [9].

### Früherkennung

Zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms dient die DRU, die in der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) [14] spezifiziert wird. Bei der DRU handelt es sich um eine Tastuntersuchung. Hierbei wird geprüft, ob Auffälligkeiten hinsichtlich der Konsistenz der Prostata, ihrer Größe, Form und Abgrenzbarkeit vorliegen. Mit der DRU können nur die posterioren und lateralen Anteile der Prostata ertastet werden. Schersten et al. weisen in ihrer Übersichtsarbeit darauf hin, dass 20 bis 35 % der Tumoren in Teilen der Prostata auftreten, die durch den Finger nicht ertastet werden können [15]. Auch gemäß der aktuellen S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms wird die DRU zwecks Früherkennung empfohlen – neben der Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) und als Ergänzung zu dieser [9].

Im Rahmen des PSA-Tests wird der PSA-Spiegel im Blut bestimmt. Das PSA ist ein in der Prostata gebildetes Eiweiß, dessen erhöhter Level im Blut Aufschluss über das mögliche Vorhandensein eines Karzinoms geben kann. Allerdings kann der PSA-Wert auch durch andere Erkrankungen und Reizungen kurzzeitig erhöht sein. So können eine Prostatitis, Prostatabiopsien, DRU oder auch Sport Auslöser für eine kurzzeitige Erhöhung des Wertes sein. Deshalb ist ein einzeln gemessener PSA-Wert kein eindeutiges Merkmal zur Feststellung eines Prostatakarzinoms, sondern es werden mehrere PSA-Messungen zur Validierung des Ergebnisses empfohlen [16]. Die Intervalle für nachfolgende Früherkennungsuntersuchungen werden abhängig vom aktuell bestimmten PSA-Wert und dem Alter festgelegt: bei Männern ab 45 Jahren und einer Lebenserwartung von über 10 Jahren wird bei einem PSA-Wert unter 1 ng / ml ein Intervall von 4 Jahren, bei einem Wert zwischen 1 und 2 ng / ml ein Intervall von 2 Jahren und bei einem Wert über 2 ng / ml eine jährliche Untersuchung empfohlen. Bei Männern über 70 Jahren und einem PSA-Wert unter 1 ng / ml wird eine weitere PSA-gestützte Früherkennung nicht empfohlen [9].

Darüber hinaus kann der transrektale Ultraschall (TRUS) als bildgebende Früherkennungsmaßnahme eingesetzt werden. Bildgebende Verfahren sind gemäß aktueller S3-Leitlinie jedoch nicht als primäre Untersuchung für die Früherkennung geeignet [9].

### **Diagnostik**

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms ist eine Prostatabiopsie indiziert. Dieser besteht, wenn ein kontrollierter PSA-Wert von 4 ng / ml oder höher bei erstmaliger Früherkennungskonsultation (wobei mögliche Einflussfaktoren berücksichtigt werden sollten), ein karzinomverdächtiges Ergebnis bei der DRU oder ein auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens) festgestellt wurde. Liegt eines dieser Kriterien vor, wird eine Prostatabiopsie mittels TRUS empfohlen [9].

Bei der Prostatabiopsie handelt es sich um einen operativen Eingriff, der stationär oder auch ambulant durchgeführt werden kann. Grundsätzlich sollte der betroffene Mann aufgrund verschiedener Infektionserreger immer eine Antibiotikaprophylaxe verabreicht bekommen [9].

Der Zugang beim Eingriff kann transrektal oder transperineal erfolgen. Die transrektale Prostatabiopsie wird in der Praxis gegenwärtig häufiger genutzt. Die transperineale Prostatabiopsie führt zu etwas geringeren Infektionsraten, rektale Blutungen können vermieden sowie suspektere Areale im Bereich des Apex und im ventralen Bereich der Prostata besser erreicht werden [17,18].

### **Diagnostik mittels TRUS-Biopsie**

Die TRUS-Biopsie erfolgt überwiegend in Steinschnitt- oder Seitenlagerung. Die Ultraschallsonde wird rektal eingeführt, und beim Erreichen des suspekten Areals wird eine Biopsienadel ausgelöst, wodurch eine Punktion erfolgt [19]. Es werden systematisch zehn bis zwölf Gewebezylinder, die auch als Stenzen bezeichnet werden, nach einem festen Schema aus den Regionen APEX, MITTE und BASIS der Prostata entnommen, wobei zusätzlich die Entnahmezonen (laterale periphere, mittlere periphere und transitionale Zone) angegeben werden. In einigen Fällen kann das Prostatavolumen zu gering sein, um die erforderliche Anzahl an Gewebezylindern erbringen zu können, was eine Mindestanzahl von sechs Gewebezylindern rechtfertigen kann. Zusätzlich zum systematischen Schema kann während der Untersuchung eine gezielte Prostatabiopsie durchgeführt werden, wenn im Zuge der DRU oder zusätzlicher bildgebender Verfahren suspektere Areale erkannt wurden [9]. Angaben zur Sensitivität und Spezifität der TRUS-Biopsie werden in einem der folgenden Abschnitte ausführlich dargestellt (s. Tabelle 6).

Neben dem beschriebenen konventionellen TRUS, der aktuell auch das Standardverfahren in der Diagnostik des Prostatakarzinoms darstellt, existieren noch weitere verwandte Verfahren zur Bildgebung. Dazu gehören der kontrastmittelverstärkte Ultraschall (CEUS), der

computergestützte ANNAcTRUS, der Doppler-TRUS, der 3D-TRUS, das ultraschallbasierte Histoscanning und die ultraschallbasierte Elastographie [20]. Diese sollen gemäß aktueller S3-Leitlinie jedoch nicht zur Primärdiagnostik verwendet werden [9] und sind dementsprechend auch nicht Gegenstand dieses Berichts.

### **Diagnostik mittels Fusionsbiopsie**

In der Literatur werden verschiedene Verfahren als Fusionsbiopsie bezeichnet, die eine diagnostische Strategie beschreiben. Der eigentlichen Fusionsbiopsie geht immer eine bildgebende Darstellung der Prostata mittels multiparametrischer Magnetresonanztomographie (mpMRT) voraus, anhand derer suspektere Areale bestimmt und später gezielt biopsiert werden können [18]. Diese kann mit modernen 1,5- oder 3,0-Tesla-MR-Tomographen durchgeführt werden, wobei überwiegend mit Hilfe der Phased-array-Oberflächenspule untersucht wird. In einigen Fällen kann bei älteren 1,5-Tesla-Systemen auch eine Endorektalspule zum Einsatz kommen [21]. Zur Durchführung der multiparametrischen MRT werden drei Sequenzen oder auch Kontrastparameter miteinander verbunden. Dazu gehören die T2-gewichtete Sequenz, die diffusionsgewichtete Sequenz und die Kontrastmittelverstärkte Sequenz [18].

Als Befundschema der MRT-Bilder wird die vom Komitee der European Society of Urogenital Radiology, dem American College of Radiology und der AdMeTech Foundation 2015 erarbeitete PI-RADS-2.0-Klassifikation („Prostata Imaging – Reporting and Data System“) genutzt, um die Läsionen 5 Stadien zuzuordnen [22]. Die PI-RADS-2.0-Klassifikation teilt „(...) die Befunde hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms auf einer 5-Punkte-Skala ein (...)“ [22]. Die Unterscheidung zwischen potenziell klinisch signifikanten und potenziell klinisch nicht signifikanten<sup>1</sup> Prostatakarzinomen ist von Bedeutung, da letztere wahrscheinlich zu Lebzeiten eines Betroffenen zu keiner karzinomassoziierten Mortalität und Morbidität führen und demnach keine Therapie erfordern [22]. Eine Übersicht der 5 PI-RADS-Stadien ist in Tabelle 4 dargestellt.

---

<sup>1</sup> In der Literatur ist die Bezeichnung eines klinisch nicht signifikanten Tumors nicht einheitlich (s. auch S3-Leitlinie). In diesem HTA-Bericht wird die Bezeichnung „klinisch nicht signifikant“ genutzt.

Tabelle 4: PI-RADS-2.0-Klassifikation (vgl. [22])

<b>Stadium</b>	<b>Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms</b>
PI-RADS 1	Sehr niedrig (Das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms ist sehr unwahrscheinlich)
PI-RADS 2	Niedrig (Das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms ist unwahrscheinlich)
PI-RADS 3	Unklar (Das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms ist unklar)
PI-RADS 4	Hoch (Das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms ist wahrscheinlich)
PI-RADS 5	Sehr hoch (Das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist hoch wahrscheinlich)
PI-RADS: Prostata Imaging – Reporting and Data System	

Bezüglich Sensitivität und Spezifität der PI-RADS-Klassifikation findet sich hinsichtlich des Studiendesigns, der einbezogenen Studienpopulation sowie der verwendeten Referenzstandards eine heterogene Studienlage. Beispielsweise zitiert Stolzenlechner [18] die Studie von Tewes et al. [23], die die Sensitivität für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms ab einem PI-RADS-Stadium 4 oder größer mit 85 % und die Spezifität von 82 % angeben. Dabei beziehen Tewes et al. [24] eine eher kleine Studienpopulation von 39 Männern ein, die im Vorfeld bereits eine Biopsie mit einem unauffälligen Befund erhalten hatten. Zudem findet sich in der Publikation kein Hinweis darauf, dass eine Template-Biopsie durchgeführt wurde. Die Template-Biopsie kann als Referenzstandard verwendet werden, wobei nach einem festgelegten Raster Stanzen in 5mm Abständen oder 20 oder mehr Stanzen nach einem im Vorfeld festgelegten Muster entnommen werden [25]. In einer retrospektiven Studie ermittelten Feng et al. [26] auf Basis einer größeren Studienpopulation (n = 401) für die Entdeckung eines Prostatakarzinoms mit einem Gleason-Score von mindestens 3+3, ebenfalls für ein PI-RADS Stadium 4 oder größer, eine Sensitivität von 96 % und Spezifität von 84 % [26]. Als Referenzstandard wurde nach Angaben der Autoren eine Template-Biopsie durchgeführt, wobei jedoch lediglich 10 bis 12 Stanzen entnommen wurden. Aus der Publikation geht nicht hervor, inwieweit die Studienpopulation auch aus biopsienaiven Männern bestand. Stolzenlechner weist drauf hin, dass die Indikation für eine Fusionsbiopsie ab einem PI-RADS-Stadium 3 empfohlen wird, weil in diesem immer noch eine 28 %-ige Wahrscheinlichkeit eines Malignoms besteht [18]. Anzumerken ist, dass die deutsche S3-Leitlinie Prostatakarzinom auf der Basis der aktuellen Evidenzlage darauf hinweist, dass ein PI-RADS Stadium von < 3 einem unauffälligen Befund entspricht, der jedoch ein Prostatakarzinom nicht ausschließen kann [9]. Für den Anteil der Männer mit unauffälligem MRT (PI-RADS < 3), bei denen anschließend mittels Template-Biopsie und systematischer 12-fach Biopsie bzw. TRUS-Biopsie ein

Prostatakarzinom gefunden wurde, wird mit 10,8 % bis 16 % angegeben. Aufgrund dieses Restrisikos empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie bei Männern mit unauffälligem MRT (PI-RADS < 3) eine TRUS-Biopsie als Alternative zur PSA-gestützten Kontrolle anzubieten [9].

Anzumerken ist, dass das zuständige Komitee für die Weiterentwicklung des PI-RADS-Klassifikationssystems im Jahr 2019 eine aktualisierte Version (PI-RADS v2.1) vorgestellt hat, durch die u.a. die Interreader-Übereinstimmung erhöht werden soll [27].

Es können zwei Verfahren der Fusionsbiopsie unterschieden werden: die kognitive Fusion und die softwaregestützte Fusion.

Bei der kognitiven Fusion erfolgt die Fusion der vorliegenden mpMRT-Bilder und des Live-Ultraschalls während der TRUS-geführten Biopsie durch die Urologin oder den Urologen, indem sie oder er die Bilder kognitiv und ohne weitere Hilfsmittel abgleicht und übereinanderlegt [28].

Bei der softwaregestützten Fusionsbiopsie werden die vorliegenden mpMRT-Bilder und der Live-Ultraschall in Echtzeit mittels Software fusioniert, das heißt digital übereinandergelegt [18]. Es gibt zwei Arten dieses digitalen Untersuchungsverfahrens: eine rigide Fusion, bei der die Bilder des mpMRT und des TRUS unverändert übereinandergelegt werden und eine elastische Fusion, bei der eine computergestützte Angleichung der Konturen beider Aufnahmen erfolgt [28].

Weiterhin gibt es bei der softwaregestützten Fusionsbiopsie mechanische, elektromagnetische und optische Trackingsysteme, die die Echtzeitfusion der MRT- und TRUS-Bilder sichern sollen. Die mechanisch gekoppelten Systeme sind starr: die TRUS-Sonde wird über einen mechanischen Arm, auch Stepper genannt, fest eingespannt und anschließend rektal eingeführt. Nach der Fusion kann die Sonde über den Stepper in der Längsachse verschoben und rotiert werden. Eine Anpassung der Biopsienadel nach der Fusion ist nicht mehr möglich, jedoch wird ein statisch gleichbleibender Anpressdruck der Sonde an die Prostata gewährleistet. Beim elektromagnetischen Trackingsystem kann der oder die Untersuchende die TRUS-Sonde frei bewegen und ausrichten, da das Vorgehen über ein Magnettrackingsystem genau im Raum geortet werden kann. Aufgrund dessen muss bei diesem System jedoch auf mögliche elektromechanische Störquellen geachtet werden. Bei den optischen Trackingsystemen ist ebenfalls eine freie Beweglichkeit der TRUS-Sonde gegeben. Bei diesen ist es wichtig, dass die Kamera während der gesamten Untersuchung ohne Einschränkung der Aufnahmemöglichkeit auf die Referenzpunkte der Sonde und ebenfalls auf den Untersuchungstisch gerichtet ist [19].

Ein weiteres Verfahren, das häufig im Zusammenhang mit der Diskussion der Fusionsbiopsie genannt wird, ist die sogenannte MRT-in-bore-Biopsie. Diese wird in der Regel durch eine



Radiologin oder einen Radiologen im MRT durchgeführt. Vordergründig handelt es sich um eine gezielte Biopsie, bei der nur wenige Areale biopsiert werden [28]. Eine Fusion von zwei bildgebenden Verfahren findet jedoch nicht statt, sodass die MRT-in-bore-Biopsie nicht Gegenstand dieses Berichts ist.

Im Rahmen dieses HTA bezeichnet der Begriff Fusionsbiopsie im Folgenden die diagnostische Strategie einer Bildgebung mittels mpMRT und deren Beurteilung anhand eines Klassifikationsschemas sowie ggf. die Durchführung einer oder mehrerer Biopsien:

- 1) bei einem auffälligen mpMRT-Befund eine gezielte softwaregestützte oder kognitive Fusionsbiopsie allein und bei einem unauffälligen mpMRT-Befund eine direkt anschließende TRUS-Biopsie,
- 2) bei einem auffälligen mpMRT-Befund eine gezielte softwaregestützte oder kognitive Fusionsbiopsie allein und bei einem unauffälligen mpMRT-Befund keine Biopsie,
- 3) bei einem auffälligen mpMRT-Befund eine gezielte softwaregestützte oder kognitive Fusionsbiopsie in Kombination mit einer direkt anschließenden TRUS- Biopsie und bei einem unauffälligen mpMRT-Befund eine direkt anschließende TRUS-Biopsie,
- 4) bei einem auffälligen mpMRT-Befund eine gezielte softwaregestützte oder kognitive Fusionsbiopsie in Kombination mit einer direkt anschließenden TRUS-Biopsie und bei einem unauffälligen mpMRT-Befund keine Biopsie.

In Tabelle 5 sind die vier in diesem HTA untersuchten Strategien übersichtlich zusammengefasst. Eine Vermeidung von Biopsien im Rahmen der diagnostischen Strategien ist lediglich dann möglich, wenn bei einem unauffälligen Befund auf Basis der mpMRT Bildgebung keine Biopsie stattfindet (Strategien 2 und 4).

Tabelle 5: Darstellung der Strategien zur Durchführung einer Fusionsbiopsie als Erstbiopsie

	<b>Strategie 1</b>	<b>Strategie 2</b>	<b>Strategie 3</b>	<b>Strategie 4</b>
mpMRT auffällig	FB allein	FB allein	FB + TRUS-Biopsie	FB + TRUS-Biopsie
mpMRT unauffällig	TRUS-Biopsie	keine Biopsie	TRUS-Biopsie	keine Biopsie
mpMRT: multiparametrischer Magnetresonanztomographie; TRUS: transrektaler Ultraschall; FB: Fusionsbiopsie				

Eine aktuelle Übersichtsarbeit beschäftigt sich mit der diagnostischen Genauigkeit von mpMRT Aufnahmen, der Fusionsbiopsie (softwaregestützt, kognitiv oder in-bore) entsprechend der Strategie zwei sowie der TRUS-Biopsie [25]. Einbezogen werden Studien, die eine Template-Biopsie als Referenzstandard verwenden. Die Studien werden bezüglich der Treffsicherheit gepoolt ausgewertet. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Studienpopulation

aus biopsienaiven und/oder Männern mit einer früheren unauffälligen Biopsie besteht. Die Autoren bewerten die Studienqualität als niedrig, da die einbezogenen Studien mehrheitlich Verzerrungen aufweisen. Zur Bewertung der Treffsicherheit der mpMRT-Aufnahmen wurden Studien einbezogen, die zumindest eine T2-gewichtete Bildgebung sowie funktionelle Bildgebung (DWI oder DCE) durchführten und Bewertungen auf Basis einer 5-Punkteskala (Likert-Skala oder PI-RADS) von 1 (sehr niedrig) bis 5 (sehr hoch) berichteten. Dabei werden für die Bewertung der Treffsicherheit der Fusionsbiopsie A) ausschließlich Studien betrachtet, die Patienten mit auffälligem mpMRT Befund einschließen sowie B) Studien betrachtet die Patienten mit auffälligem und unauffälligem Befund einschließen, wobei die Patienten bei auffälligem Befund eine Fusionsbiopsie erhielten. Insofern entspricht dieses Verfahren der in diesem HTA-Bericht betrachteten Strategie 2. Allerdings schlossen Drost et al. [25] in die Metaanalyse neben Studien, die die in diesem HTA-Bericht berücksichtigten kognitiven und softwaregestützten Fusionsbiopsie untersuchen, auch Studien ein, die die in-bore Biopsie untersuchen.

Tabelle 6: Treffsicherheit der mpMRT, Fusionsbiopsie und TRUS-Biopsie (nach Drost et al. [25], eigene Darstellung)

Bezogen auf Grade $\geq$ 2 ISUP	mpMRT	Fusionsbiopsie A <sup>a</sup>	Fusionsbiopsie B <sup>b</sup>	TRUS
	12 Studien, 3 091 Männer, Prävalenz 29 %	8 Studien, 1 553 Männer, Prävalenz 34 %	8 Studien, 2 257 Männer, Prävalenz 26 %	4 Studien, 3 421 Männer
Sensitivität	0,91 (95%-KI [0,83; 0,95])	0,80 (95%-KI [0,69; 0,97])	0,72 (95%-KI [0,60; 0,82])	0,63 (95%-KI [0,19; 0,93])
Spezifität	0,37 (95%-KI [0,29; 0,46])	0,94 (95%-KI [0,90; 0,97])	0,96 (95%-KI [0,94; 0,98])	1,00 (95%-KI [0,91; 1,00])
Pro 1 000 Männer bei angenommener Prävalenz von 30 %				
Falsch Positive	441	42	28	0
Falsch Negative	27	60	84	111
<p>a: Fusionsbiopsie A: Entspricht der in diesem HTA berücksichtigten Strategie zwei. Dabei werden ausschließlich Studien betrachtet, die Patienten mit auffälligem mpMRT Befund einschließen (Berücksichtigte Verfahren: kognitive, softwaregestützte und in-bore Biopsie)</p> <p>b: Fusionsbiopsie B: Entspricht der in diesem HTA berücksichtigten Strategie zwei. Dabei werden ausschließlich Studien betrachtet, die Patienten mit auffälligem und unauffälligem mpMRT Befund einschließen, wobei die Patienten bei auffälligem mpMRT Befund eine Fusionsbiopsie erhielten (Berücksichtigte Verfahren: kognitive, softwaregestützte und in-bore Biopsie).</p> <p>ISUP: Internationale Gesellschaft für Urologische Pathologie; KI: Konfidenzintervall; TRUS: transrektaler Ultraschall.</p>				

Bezogen auf die Entdeckung eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms definiert als ISUP (Internationale Gesellschaft für Urologische Pathologie) Grade 2 oder höher, basierend auf dem histopathologischen Befund eines Gleason Score 3+4 oder höher, ermitteln Drost et al. [25] die gepoolte Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Verfahren. Dabei erreichen die mpMRT Aufnahmen die höchste Sensitivität (91 %), aber auch die niedrigste Spezifität (37 %). Demgegenüber erreicht die TRUS-Biopsie die niedrigste Sensitivität (63 %) und die höchste Spezifität (100 %). Die Fusionsbiopsie B, die der in diesem HTA betrachteten Strategie 2 entspricht, liegt mit einer Sensitivität von 72 % und einer Spezifität von 96 % dazwischen. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass zusätzlich auch Studien eingeflossen sind, die eine in-bore Biopsie durchgeführt haben. Zudem wird die methodische Qualität der für die Bewertung der Treffsicherheit von mpMRT, Fusionsbiopsie und TRUS-Biopsie einbezogenen Verfahren als niedrig eingestuft.

### **Therapie des nicht-metastasierten und metastasierten Prostatakarzinoms**

Die Entscheidung zur Erstbehandlung orientiert sich an der TNM-Klassifikation, dem Gleason-Score, der Familienanamnese, vorliegenden Begleiterkrankungen, dem Alter und der Lebenserwartung des Patienten sowie seiner persönlichen Vorstellung von gesundheitsbezogener Lebensqualität [12].

Im Rahmen der Therapieplanung sollten Patienten mit einem lokal begrenzten nicht-metastasierten Prostatakarzinom im Patientengespräch über die Therapieoptionen mit kurativer Zielsetzung einschließlich des Konzepts der aktiven Überwachung (*Active Surveillance*) und das Konzept der sekundär symptomorientierten Therapie (*Watchful Waiting*) aufgeklärt werden [9].

Lokal begrenzte Prostatakarzinome, die den klinischen Stadien T1 bis T2 N0 M0 zuzuordnen sind, können durch eine kurative Therapie geheilt werden. Für dieses Patientenkollektiv werden die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie von außen oder die Brachytherapie von innen sowie die *Active Surveillance* angeboten. Bei der *Active Surveillance* wird der Patient PSA und DRU gesteuert nachuntersucht, mit ggf. regelmäßigen Kontrollbiopsien, und erst wenn sich Zeichen des Fortschreitens der Erkrankung zeigen, wird mit einer Therapie begonnen [4,12]. Dieses Vorgehen wird allerdings lediglich bei einem Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko empfohlen [9]. Um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass es sich tatsächlich um ein Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko handelt, wird Patienten, die eine *Active Surveillance* als Therapieoption in Erwägung ziehen, vor Indikationsstellung eine den geltenden Qualitätsstandards entsprechende MRT empfohlen [9].

Primäres Ziel der radikalen Prostatektomie ist die vollständige Entfernung des Tumors, die als R0-Resektion bezeichnet wird. Eine R0-Resektion wird durch eine Gewebeuntersuchung nach Entnahme der Prostata überprüft und liegt vor, wenn die Schnittränder des befallenen Organs

frei von Krebszellen sind. Sollte der Tumor streuen, finden sich die ersten Krebszellen primär in den der Prostata naheliegenden Lymphknoten im Beckenbereich. Um dies zu überprüfen, wird zusätzlich eine Lymphadenektomie empfohlen [12]. Dieses gilt nicht für Patienten mit einem Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko (cT1c und PSA < 10 und Gleason-Score ≤ 6) [9].

Eine weitere Methode zur Behandlung des Prostatakarzinoms ist die Strahlentherapie. Durch hochenergetische Strahlung, die gezielt auf das Tumorgewebe gerichtet wird, sollen die Krebszellen geschädigt und ihre weitere Teilung und Ausbreitung verhindert werden. Hinsichtlich der Bestrahlung werden zwei Arten unterschieden: die perkutane Bestrahlung, welche von außen durch die Haut dringt, und die Brachytherapie, eine Bestrahlung von innen. Hierzu wird radioaktives Material (Seeds) mittels dünner Hohlnadeln direkt in die Prostata eingebracht, das in kurzer Reichweite sowie über einen längeren Zeitraum Strahlung freisetzt [12]. Bei der Strahlentherapie erfolgt eine alleinige Brachytherapie nur bei einem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil. Bei mittlerem bis hohem Risikoprofil erfolgt die Kombination aus Brachytherapie und perkutaner Bestrahlung sowie ggf. in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie [9].

Für lokal fortgeschrittene Prostatakarzinome der Stadien T3 bis T4 N0 M0 bestehen ähnliche Therapieoptionen gemäß aktueller Leitlinie [9].

Nach einer kurativen Therapie erfolgen regelmäßig Nachuntersuchungen, um mögliche Spätfolgen oder Nebenwirkungen, die aus der Behandlung resultieren, zu therapieren. Ein wichtiges Ziel von nachsorgenden Maßnahmen ist auch das Erkennen eines Tumorrezidivs. Sollte im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen ein Anstieg des PSA-Wertes festgestellt werden, kann dies als Anzeichen für ein Rezidiv gedeutet werden. Abhängig von der Behandlung erleiden circa 5 von 10 Männern mit der Tumorklassifikation T3 ein Rezidiv. Gemäß der aktuellen Leitlinie ist ein biochemisches Rezidiv vorhanden, wenn nach einer radikalen Prostataektomie ein PSA-Wert von mehr als 0,2 ng / ml in mindestens 2 Messungen vorhanden ist. Ebenfalls liegt ein biochemisches Rezidiv vor, wenn nach einer alleinigen Strahlentherapie der PSA-Wert in mindestens 2 Messungen um mehr als 2 ng / ml im Vergleich zum tiefsten postinterventionellen Wert angestiegen ist. Die Behandlung eines Rezidivs ist von unterschiedlichen Faktoren abhängig, wie beispielsweise der vorausgegangenen Ersttherapie oder prognostischen Kriterien [9].

Bei metastasierten Prostatakarzinomen erfolgt eine palliative Behandlung. Es stehen verschiedene palliative Strategien zur Verfügung: Androgendeprivation (Hormonentzugstherapie) und *Watchful Waiting* sowie medikamentöse, operative und Bestrahlungsmaßnahmen zur Symptomvorbeugung und -behandlung [9].

Die palliativen Strategien Androgendeprivation und *Watchful Waiting* können auch bei lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen angewendet werden [9].

### 1.3 Kostenerstattung

In der Regel wird im Rahmen der Früherkennungsuntersuchungen von Prostatakarzinomen bei Männern ab 45 Jahren nur die DRU von der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) übernommen [9]. Der PSA-Test und der TRUS als rein bildgebendes Verfahren zur Früherkennung sind im Gegensatz zur DRU Individuelle Gesundheitsleistungen (IGeL), die nicht von der GKV erstattet werden [29,30].

Die Kosten der TRUS-Biopsie im Rahmen der Abklärung eines Verdachts auf ein Prostatakarzinom werden von der GKV übernommen [30], wohingegen die Fusionsbiopsie als Erstbiopsie<sup>2</sup> nicht Teil des Leistungskatalogs für gesetzlich Versicherte ist [31,32] und damit ohne entsprechende Gebührenordnungspositionen im EBM. Die Fusionsbiopsie kann für GKV-Versicherte als Erstbiopsie in der GKV daher nur außerhalb der kollektivvertraglichen Regelversorgung, zum Beispiel auf Grundlage entsprechender einzelvertraglicher (selektiver) Regelungen einzelner gesetzlichen Krankenkassen, erstattet werden [21]. Anderenfalls müssen die Kosten selbst getragen werden. Die Abrechnung erfolgt hierbei auf Basis der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ).

### 1.4 Versorgungssituation

Zur Inanspruchnahme der für diesen Bericht relevanten Intervention, der Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer TRUS-Biopsie im Rahmen der Diagnostik eines Prostatakarzinoms, konnten keine belastbaren Aussagen identifiziert werden. Während im Rahmen dieses Berichts der Einsatz der Fusionsbiopsie bei biopsienaiven Männern (zwecks Erstbiopsie) geprüft werden soll, wird in der deutschen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom in der Primärdiagnostik die Durchführung einer TRUS-Biopsie empfohlen. Erst wenn diese ohne Befund bleibt, jedoch der Karzinomverdacht weiter besteht, wird eine Fusionsbiopsie empfohlen. Weiterhin ist die Fusionsbiopsie, wie in 1.3 ausgeführt, als Erstbiopsie nicht Teil des GKV-Leistungskatalogs. Obwohl die Fusionsbiopsie demnach leitliniengemäß erst nach einer ersten negativen Standardbiopsie angewandt werden soll, kann davon ausgegangen werden, dass sie im klinischen Alltag gehäuft schon in der Primärdiagnostik durchgeführt wird [33,34]. Als Erstbiopsie wird die Fusionsbiopsie von der privaten Krankenversicherung (PKV) erstattet, in der Regel aber nicht von der GKV und stellt somit eine Selbstzahlerleistung dar.

Generell ist eine Untersuchung zur Früherkennung von Krebserkrankungen beim Mann ab dem 45. Lebensjahr einmal jährlich vorgesehen. Sie beinhaltet gemäß Abschnitt C § 25 der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie [9] eine DRU der Prostata. Basierend auf einer Auswertung

---

<sup>2</sup> Die Patientenvertreter gaben im Rahmen des Patientengesprächs im Oktober 2018 an, dass die gesetzlichen Krankenkassen die Kosten der Fusionsbiopsie als Zweitbiopsie übernehmen. Insofern ist zu vermuten, dass es sich hier um Einzelfallentscheidungen handelt.

von BARMER-Abrechnungsdaten ermitteln Grobe et al. [35], dass im Jahr 2017 insgesamt 11,4 % der Männer an einer Krebsfrüherkennungsuntersuchung im Sinne der EbM-Ziffer 01731 teilgenommen haben. Dies entspricht hochgerechnet auf die Gesamtbevölkerung einer Teilnahme von 4,63 Millionen Männer in Deutschland. Die Untersuchungsraten wiesen regionale Variationen auf: während im Saarland 9,21 % und in Bayern 9,89 % der Männer teilnahmen, waren es in Brandenburg 12,33 % und in Mecklenburg-Vorpommern 13,57 %. Im Gegensatz zur DRU gehören der PSA-Test und der TRUS zu den individuellen Gesundheitsleistungen, welche nicht von der GKV im Rahmen der Früherkennung erstattet werden [29,30]. Da diese Maßnahmen nicht in den Routinedaten der GKV erfasst werden, ist unklar, wie häufig sie im Rahmen der Früherkennung in Anspruch genommen werden [36].

Beim ThemenCheck Medizin wurde von einem Bürger die Frage eingereicht, ob Männer mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom von einer Fusionsbiopsie bereits als Erstbiopsie profitieren können, indem so z. B. frühzeitiger behandlungsbedürftige Erkrankungen identifiziert und unnötige Untersuchungen vermieden werden könnten. Um dieser Frage nachzugehen, wurden für diesen Bericht Studien ausgewertet, in denen biopsienaive Männer mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom untersucht wurden.

Im Rahmen einer orientierenden Recherche konnten keine Angaben zur Häufigkeit der Durchführung der TRUS-Biopsie in ambulanten Praxen identifiziert werden. Eine populationsbasierte Zeitreihe zur Durchführung der Biopsie an Prostata und periprostatem Gewebe (OPS 1-563) im vollstationären Setting zeigt, dass die Häufigkeit einer bei vollstationär untergebrachten Patienten durchgeführten TRUS-Biopsie kontinuierlich von 961 im Jahr 2005 auf 96 im Jahr 2018 zurückgegangen ist [37].

Für die Durchführung einer Fusionsbiopsie existieren zahlreiche verschiedene Biopsiesysteme und Softwarelösungen. Die benötigte apparative Ausstattung hängt weiterhin von der angewandten Technik ab. Die Grundvoraussetzung ist das Vorhandensein eines Ultraschallgeräts mit TRUS-Schallsonde; dadurch sind die Bedingungen für die kognitive Fusionsbiopsie bereits gegeben [38]. Nach Püllen et al. [38] zeigt sich in Bezug auf die Durchführung der Fusionsbiopsie bei den Untersuchern eine Lernkurve. Wobei Ganzer et al. [39] zufolge die kognitive Fusionsbiopsie höhere Anforderungen an den Untersucher stellt als die softwaregestützte Fusionsbiopsie. Da in der Leitlinie erst für die Rebiopsie eine Kombination aus gezielter Gewebeentnahme auf der Basis von mpMRT-Bildern und systematischer Gewebeentnahme anhand einer TRUS-Biopsie empfohlen wird und eine Fusionsbiopsie im Rahmen derselben Untersuchung mit einer TRUS-Biopsie kombiniert wird, stellt für diesen Bericht die Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer TRUS-Biopsie die relevante Intervention dar.

## 2 Fragestellungen

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie bei biopsienaiven Männern mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte,
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten), die bei der Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie bei biopsienaiven Männern mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom entstehen,
- die Bewertung der Kosteneffektivität der Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie bei biopsienaiven Männern mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom sowie
- die Betrachtung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit der medizinischen Intervention verbunden sind.

### 3 Methoden

#### 3.1 Methoden Nutzenbewertung

Um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie im Rahmen der Diagnostik bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom zu bewerten, muss festgestellt werden, wie sich die Anwendung der beiden diagnostischen Verfahren Fusionsbiopsie und TRUS-Biopsie auf die Therapie auswirkt und dementsprechend patientenrelevante Endpunkte beeinflusst.

Es wurden vergleichende Interventionsstudien herangezogen, um die diagnostisch-therapeutische Kette der Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer TRUS-Biopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie zu untersuchen.

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten erwachsene, biopsienaive Männer mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom und der Indikation zur Prostatabiopsie. Die Prüfintervention bildete die Fusionsbiopsie allein (softwaregestützt oder kognitiv, mit transrektalem oder transperinealem Zugang, mit multiparametrischer MRT sowie einer Magnetfeldstärke von 1,5 oder 3,0 Tesla) oder in Kombination mit einer TRUS-Biopsie im Hinblick auf die gesamte diagnostisch-therapeutische Kette. Als Vergleichsintervention galt die TRUS-Biopsie im Hinblick auf die gesamte diagnostisch-therapeutische Kette.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität, wie
  - körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau einschließlich beruflicher und sozialer Teilhabe am Leben
- Krankheitsbewältigung
- unerwünschte Ereignisse, wie
  - Infektionen
  - Blutungen
- Anzahl der Biopsien
- Anzahl der Rebiopsien
- Anzahl der (kurativen einschließlich der *Active Surveillance und des Watchful Waiting*) Behandlungen



Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) als primär relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Eine systematische Literaturrecherche nach RCTs wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database.

Darüber hinaus wurden Studienregister nach relevanten Studien durchsucht sowie Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichtsarbeiten gesichtet.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte anhand vorab definierter Ein- und Ausschlusskriterien durch zwei Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit der eingeschlossenen Studien wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials überprüft und bewertet und das Verzerrungspotenzial in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Ziel war es, sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika wie Alter der Patienten, Schweregrad der Erkrankung, Durchführung der Intervention und PSA-Wert vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammenzufassen. Dieses war aufgrund der heterogenen Durchführung der Intervention nicht möglich.

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des höheren Nutzens und geringeren Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder geringeren Schaden vor“ getroffen.

### **3.2 Methoden gesundheitsökonomische Bewertung**

Bei der gesundheitsökonomischen Bewertung wurden die Interventionskosten und die Kosteneffektivität betrachtet.

Zur Bestimmung der Interventionskosten wurden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt und Preise für die anfallenden Leistungen angesetzt.

Zur Bestimmung der Kosteneffektivität erfolgte eine fokussierte Informationsbeschaffung von vergleichenden gesundheitsökonomischen Studien, ohne Einschränkung auf Studien aus einem bestimmten Gesundheitssystem oder Land.

Die relevanten Publikationen wurden durch einen Projektmitarbeiter selektiert und durch einen zweiten Projektmitarbeiter qualitätsgesichert. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen durch einen Projektmitarbeiter und wurde durch einen zweiten Projektmitarbeiter qualitätsgesichert. Die gesundheitsökonomischen Studien wurden hinsichtlich ihrer Berichtsqualität bewertet und die Studienergebnisse beschrieben. Außerdem erfolgte eine Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse zur Kosteneffektivität auf das deutsche Gesundheitssystem.

### **3.3 Methoden ethische Aspekte**

Für die Informationsbeschaffung erfolgte in einem ersten Schritt eine Orientierung zu möglichen ethisch relevanten Argumenten und Aspekten durch eine Ausarbeitung des Hofmanschen Fragenkatalogs [40]. Für die Identifizierung von ethischen Aspekten wurde eine orientierende Recherche durchgeführt und die eingeschlossene Fachliteratur durch eine Person gesichtet und durch eine zweite Person qualitätsgesichert. Zusätzlich wurden Aspekte aus dem Präsenztreffen mit Betroffenen und durch *reflective thoughts*, wie in der INTEGRATE-HTA-Methodik [41] dargestellt, ergänzt. Die Ergebnisse wurden tabellarisch dargestellt.

### **3.4 Methoden soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte**

Für die Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Argumente und Aspekte wurden orientierende Recherchen durchgeführt. Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen wurden von einer Person auf Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine zweite Person qualitätsgesichert.

Zusätzlich wurden Aspekte aus dem Präsenztreffen mit Betroffenen und durch *reflective thoughts*, wie in der INTEGRATE-HTA-Methodik [41] dargestellt, ergänzt. Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientierte sich an dem im Fragenkatalog nach Gerhardus & Stich [42] vorgeschlagenen umfassenden konzeptionellen Rahmen. Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten erfolgte in Anlehnung an dem von Brönneke et al. [43] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten. Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientierte sich an dem von Perleth et al. [44] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethoden. Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte wurden in Tabellen extrahiert.

## 4 Ergebnisse: Nutzenbewertung

### 4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Durch die Recherchen wurden drei randomisierte kontrollierte Studien als relevant für die Fragestellung der Nutzenbewertung identifiziert [45-47]. Zudem wurde zu der PRECISION-Studie (Kasivisvanathan et al.) [45] ein Studienprotokoll identifiziert [48]. Es wurden zudem zwei laufende Studien sowie zwei abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Die letzte Suche fand am 07.02.2019 statt.

### 4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

In den drei identifizierten randomisierten kontrollierten Studien wurde die Fusionsbiopsie (kognitiv oder softwaregestützt) allein oder in Kombination mit einer TRUS-Biopsie bei biopsienaiven Männern mit Verdacht auf Prostatakarzinom mit der TRUS-Biopsie verglichen. In allen drei Studien stellten Detektionsraten den primären Endpunkt in Bezug auf die Anzahl der entdeckten klinisch signifikanten Tumoren [45,46] und / oder die Detektion von Prostatakarzinomen [46,47] dar. Daneben wurden verschiedene relevante sekundäre Outcomes untersucht: Vermeidung von Biopsien, definitive Behandlung für Prostatakrebs, unerwünschte Effekte, gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-5L [European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version]) oder Anteil an einer Erhöhung des Gleason-Score nach radikaler Prostatektomie [45-47].

Bei der PRECISION-Studie [45] handelte es sich um eine multizentrische Studie, die in 25 Zentren in 11 europäischen sowie nord- und südamerikanischen Ländern durchgeführt wurde, darunter auch an zwei deutschen Standorten. Die Studien von Porpiglia et al. [46] und Tonttila et al. [47] wurden jeweils in einem Zentrum in Italien bzw. in Finnland durchgeführt. Die Studien schlossen 130 [47], 223 [46] bzw. 500 [45] biopsienaive Männer ein. In der Analyse konnten 113, 212 bzw. 480 Männer berücksichtigt werden. Hinsichtlich der einbezogenen Population waren die Studien weitestgehend vergleichbar. Geringfügige Unterschiede in den untersuchten Stichproben zeigten sich hinsichtlich des Altersspektrums (Mittelwert Alter in Jahren für die Interventionsgruppe (Kontrollgruppe): 64,4 (64,5) [45]; 64 (66) [46]; 63 (62) [47]). Dabei begrenzten nur Kasivisvanathan et al. [45] das Altersspektrum der einzubeziehenden Männer nach unten ( $\geq 18$  Jahre) während Porpiglia et al. [46] nur eine obere Altersgrenze vorgaben ( $\leq 75$  Jahre) und Tonttila et al. [47] ein Alter zwischen 40 und 72 Jahren als Einschlusskriterium festlegten. Einbezogen wurden Männer mit Verdacht auf Prostatakarzinom ( $\leq T2$ ) und PSA-Wert  $\leq 20$  ng / ml [45] oder einem negativen Befund bei der digitalen rektalen Untersuchung und einem PSA-Wert  $\leq 15$  ng / ml [46] bzw. einem PSA-Wert  $< 20$  ng / ml [47].

In den Studien erhielt die Kontrollgruppe eine TRUS-Biopsie (10-12 Gewebezylinder), während die Interventionsgruppe eine MRT-Untersuchung unter Anwendung eines

multiparametrischen MRT-Geräts unter Verwendung eines 1,5 oder 3,0 Tesla-Scanners [45] oder ausschließlich eines 1,5 Tesla [46] bzw. 3,0 Tesla MRT Scanners [47] erhielt. Deutliche Unterschiede zwischen den Studien bestanden hinsichtlich der Anwendung der Technologie in der Interventionsgruppe. In der Studie von Tonttila et al. [47] erfolgte unabhängig vom Ergebnis der mpMRT-Untersuchung immer eine TRUS-Biopsie und eine ultraschall-geleitete kognitive oder softwaregestützte Fusionsbiopsie. In den Studien von Kasivisvanathan et al. [45] und Porpiglia et al. [46] wurden bei Männern mit positivem mpMRT-Befund (PI-RADS  $\geq 3$ ) eine ultraschall-geleitete softwaregestützte Fusionsbiopsie durchgeführt. Männer mit negativem mpMRT-Befund (PI-RADS  $< 3$ ) erhielten in der PRECISION-Studie [45] keine Biopsie, in der Studie von Porpiglia et al. [46] eine TRUS-Biopsie. Angaben zur Studiendauer wurden nur in einer Publikation gemacht, in der die Studiendauer 90 Tage nach Biopsie bzw. 30 Tage für die meisten Endpunkte betrug [45].

### 4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus zwei der drei Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden [45,47]. Tabelle 7 enthält eine Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten. Für die patientenrelevanten Endpunkte „Gesamt mortalität / Gesamtüberleben“, „Anzahl der Biopsien“, „Anzahl der Rebiopsien“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ und „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ konnten aus der Publikation zur Studie von Kasivisvanathan et al. [45], die diese Parameter als sekundäre Endpunkte erhoben hat, Daten extrahiert werden. Zum Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ wurden in derselben Publikation Daten berichtet und zusätzlich fanden sich in sehr begrenztem Umfang Ausführungen zu unerwünschten Ereignissen in der Publikation von Tonttila et al. [47]. In der Publikation zur Studie von Porpiglia et al. [46] wurde auf Daten zum Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ als sekundären Endpunkt gemäß Studienmethodik verwiesen, diese aber nicht berichtet. Eine zwischenzeitlich erfolgte Autorenanfrage blieb unbeantwortet. In keiner der drei Publikationen zu den eingeschlossenen Studien wurden Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten „Morbidität (körperlicher Funktionsstatus)“, „gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau“ und „Krankheitsbewältigung“ berichtet. In den eingeschlossenen Studien stellten die Detektion von klinisch signifikanten oder klinisch nicht signifikanten Prostatakarzinomen und damit die diagnostische Genauigkeit den primären Endpunkt dar.

Tabelle 7: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte									
	Mortalität	Morbidität							LQ	
	Gesamtmortalität / Gesamtüberleben	Morbidität (körperlicher Funktionsstatus)	Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau	Krankheitsbewältigung	Anzahl der Biopsien	Anzahl der Rebiopsien	Anzahl der Behandlungen	SUE	UE (Blutungen, Infektionen, Schmerzen)	LQ (EQ-5D)
Kasivisvanathan 2018	●	-	-	-	●	●	●	●	●	●
Porpiglia 2017	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-
Tonttila 2016	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Daten wurden berichtet und waren verwertbar.</li> <li>x Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet.</li> <li>- Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben). / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.</li> </ul> <p>EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions. LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>										

#### 4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend für die beiden randomisierten kontrollierten Studien von Kasivisvanathan et al. [45] und Porpiglia et al. [46] als niedrig eingestuft. Die fehlende Verblindung von Studienteilnehmern und Klinikern führte dabei aufgrund der teilweise als objektiv einzustufenden Endpunkte auf Studienebene nicht automatisch zu einem hohen Verzerrungspotenzial, fand bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials aber Berücksichtigung. Für die in der PRECISION-Studie [45] berichteten Endpunkte „Gesamtmortalität / Gesamtüberleben“, „Anzahl der Biopsien“, „Behandlungen“ wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für die Endpunkte „unerwünschte Ereignisse“ und „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aufgrund der nicht vorhandenen Verblindung bzw. Subjektivität der Endpunkterhebung wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Auch für die Endpunkte „Anzahl der Rebiopsien“ und „schwerwiegend unerwünschte Ereignisse“ wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, da aufgrund der nicht vorhandenen Verblindung das Wissen um die erfolgte Initialdiagnostik Einfluss auf die Entscheidung für oder gegen eine Rebiopsie bzw. das Berichten von Ereignissen nehmen konnte.

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten Studie von Tonttila et al. [47] wurde endpunktübergreifend als hoch eingestuft, da zur Bewertung der mpMRT-Ergebnisse ein selbstentwickeltes Instrument statt der standardisierten PI-RADS Klassifikation genutzt wurde. Zudem besaßen die Urologen, die die Biopsie durchführten, keine Erfahrung mit der Fusionsbiopsie. Dadurch ergab sich auch endpunktspezifisch ein hohes Verzerrungspotenzial für die berichteten Endpunkte.

#### **4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

##### **4.5.1 Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität / Gesamtüberleben**

Nur in einer Publikation [45] wurde die Gesamtmortalität auf Basis der Dokumentation des klinischen Personals über einen Zeitraum von 30 Tagen ohne Angabe von Effektschätzern und Konfidenzintervallen berichtet. Im Beobachtungszeitraum verstarb ein Studienteilnehmer in der Interventionsgruppe aufgrund von Metastasen in der Lunge, die durch ein bereits bekanntes Plattenepithelkarzinom hervorgerufen wurden. Auf Basis der vorliegenden Angaben wurde die absolute Risikoreduktion (ARR) im Sinne der Differenz des absoluten Risikos zu versterben zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ermittelt (ARR: 0,4 % (95%-KI: [-0,4 %; 1,2 %])). Demzufolge ergab sich für diesen patientenrelevanten Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie allein oder in Kombination mit einer TRUS-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur TRUS-Biopsie.

##### **4.5.2 Ergebnisse zum Endpunkt Anzahl der Biopsien**

Der Endpunkt „Anzahl der Biopsien“ wurde in der PRECISION-Studie [45] in Form der Anzahl vermiedener Biopsien berichtet. In der Interventionsgruppe konnte bei gut einem Viertel (n = 71; 28 %) der 252 Männer eine Biopsie vermieden werden, da die mpMRT-Untersuchung keinen auffälligen Befund ergab (PI-RADS < 3). Bei 62 dieser Männer wurde daraufhin das PSA-Level weiter beobachtet, bei drei Männern wurde eine Biopsie durchgeführt mit negativem Ergebnis in allen drei Fällen, ein Mann erhielt ein weiteres MRT, für drei Männer war eine weitere Diagnostik nicht notwendig und für zwei Männer waren keine Informationen vorhanden. In den Studien von Porpiglia et al. [46] und Tonttila et al. [47] konnte aufgrund des gewählten Studiendesigns dieser Endpunkt nicht ermittelt werden. Für den genannten Endpunkt wurden in der Publikation zur PRECISION-Studie [45] keine Effektschätzer und Konfidenzintervalle berichtet. Anhand der Angaben in der Publikation wurden eigene Berechnungen vorgenommen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte bei 28 % der Männer in der Interventionsgruppe eine Biopsie aufgrund eines unauffälligen mpMRT-Befundes (PI-RADS < 3) vermieden werden. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (95%-KI: [22,6 %; 33,7 %])). Damit findet sich ein Hinweis für einen Effekt der Fusionsbiopsie in Bezug auf die Vermeidung von Biopsien. Dieser Endpunkt ist jedoch nur dann patientenrelevant, wenn sich in Bezug auf Mortalität und Morbidität kein Nachteil für die Betroffenen etwa aufgrund übersehener klinisch signifikanter Prostatakarzinome ergibt. Um das Risiko, falsch negativer

Befunde der mpMRT bezüglich der Mortalität und Morbidität abschließend beurteilen zu können, bedarf es eines längeren Nachbeobachtungszeitraums. Auf der Basis anderer Studien gibt es Hinweise darauf [9,46], dass im Rahmen der Befundung der mpMRT-Aufnahmen vereinzelt Prostatakarzinome übersehen werden.

#### **4.5.3 Ergebnisse zum Endpunkt Anzahl der Rebiopsien**

In Bezug auf die Anzahl von Rebiopsien nach der Initialdiagnostik wurden in der Publikation zur PRECISION-Studie [45] Daten aus dem Follow-up (bis zum Therapiegespräch bzw. 30 Tage nach Intervention) der Studienteilnehmer berichtet. Der Publikation zur Studie von Porpiglia et al. [46] ließ sich zwar entnehmen, dass ein Follow-up der Studienteilnehmer durchgeführt wurde, diese Ergebnisse wurden aber bislang nicht publiziert. Kasivisvanathan et al. [45] berichteten, dass in der Interventionsgruppe nach der Therapieentscheidung bei vier Männern (1,6 %) eine Biopsie durchgeführt wurde. In der Kontrollgruppe erhielten neun Männer (3,6 %) eine Rebiopsie.

Für den genannten Endpunkt wurden keine Effektschätzer und Konfidenzintervalle berichtet. Anhand der Angaben in der Publikation wurden eigene Berechnungen vorgenommen. Die Anzahl der Rebiopsien unterschied sich nicht statistisch signifikant (ARR: -2 % (95%-KI: [-4,8 %; 0,8 %])). Daraus ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie allein oder in Kombination mit einer TRUS-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur TRUS-Biopsie in Bezug auf die Anzahl der Rebiopsien.

#### **4.5.4 Ergebnisse zum Endpunkt Anzahl der Behandlungen**

Nur in einer Publikation wurden Follow-up-Daten zu der Behandlung nach erfolgter Diagnostik berichtet [45]. Die Therapieentscheidung erfolgt entsprechend den Standards der bestehenden Routineversorgung [48], daher war davon auszugehen, dass das Wissen um das diagnostische Verfahren die Therapieentscheidung nicht beeinflusst hat und das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene damit als niedrig zu bewerten war. Die Studie berichtete keine Effektschätzer und Konfidenzintervalle für diesen Endpunkt. Anhand der vorliegenden Daten wurden eigene Berechnungen durchgeführt. Dabei zeigte sich in Bezug auf die Entscheidung zur geeigneten Therapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Lediglich das PSA-Monitoring wurde in der Interventionsgruppe signifikant häufiger empfohlen (ARR: 11,4 % (95%-KI: [3,1 %; 19,8 %])). Zu berücksichtigen ist, dass es sich beim PSA-Monitoring in beiden Gruppen um die Standardversorgung bei Männern mit unauffälligen Ergebnissen in den diagnostischen Testverfahren handelte [45]. Die Anzahl der Männer, die ein PSA-Monitoring erhielten, wird in diesem HTA der Vollständigkeit halber berichtet, entspricht aber nicht dem Endpunkt Anzahl der Behandlungen. Entsprechend ergab sich für den patientenrelevanten Endpunkt Anzahl der Behandlungen kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie allein oder in Kombination mit einer TRUS-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur TRUS-Biopsie.

#### 4.5.5 Ergebnisse zum Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) ließen sich der Publikation zur Studie von Kasivisvanathan et al. [45] entnehmen. Als SUEs werden medizinische Ereignisse als Ergebnis der Intervention definiert, die zum Tod führen, lebensgefährlich sind, zu einem Krankenhausaufenthalt bzw. Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthalts oder zu einer schwerwiegenden Behinderung führen [48]. Kasivisvanathan et al. [45] berichteten Sepsis, Hämaturie und Prostatitis als SUEs. Dies wurde für vier (1,6 %) Männer mit Fusionsbiopsie und für fünf (2,0 %) Männer mit TRUS-Biopsie berichtet, ohne jedoch Effektschätzer und Konfidenzintervalle zu berichten. Anhand der Angaben in der Publikation wurden eigene Berechnungen vorgenommen, dabei zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Daraus ergab sich für den patientenrelevanten Endpunkt der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie allein oder in Kombination mit einer TRUS-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur TRUS-Biopsie.

#### 4.5.6 Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Blutungen, Infektionen, Schmerzen)

In zwei Publikationen wurden Daten zu unerwünschten Ereignissen wie Blutungen, Infektionen und Schmerzen berichtet [45,47]. In der PRECISION-Studie [45] wurden über einen Fragebogen Daten zu unerwünschten Ereignissen nach der Intervention und nach 30 Tagen von den Studienteilnehmern selbst erhoben. Zu keinem der berichteten unerwünschten Ereignisse wurden Effektschätzer und Konfidenzintervalle berichtet [45]. Anhand der Angaben in der Publikation wurden eigene Berechnungen vorgenommen. Dabei zeigte sich für die berichteten unerwünschten Ereignisse wie „Fieber“, „Harnwegsinfektion“, „Harnwegsinkontinenz“, „Harnverhalt“ oder „erektile Dysfunktion“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Für die unerwünschten Ereignisse „Blut im Urin“, „Blut im Sperma“, „Blut im Stuhl/aus Anus“ sowie „Schmerzen an der Stelle der Intervention“ war das Risiko für Patienten in der Interventionsgruppe statistisch signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Für die Ereignisse „Blut im Urin“ und „Blut im Sperma“ ergab die eigene Berechnung eine absolute Risikoreduktion von -32,4 % (95%-KI: [-41,5 %; -23,4 %]) bzw. -27,6 % (95%-KI: [-36,8 %; -18,4 %]). Für die Ereignisse „Blut im Stuhl/aus Anus“ und „Schmerzen an der Stelle der Intervention“ ergab die Berechnung der absoluten Risikoreduktion -7,7 % (95%-KI: [-15 %; -0,4 %]) bzw. -10,6 % (95%-KI: [-17,9 %; -3,3 %]).

In der Publikation zur Studie von Tonttila et al. [47] wurde berichtet, dass ein Mann nach der Biopsie kollabierte. Außerdem wurde darauf verwiesen, dass bei keinem Patienten eine Harnwegsinfektion beobachtet wurde, dass aber Infektionen, die bei einem Allgemeinarzt behandelt wurden, keine Berücksichtigung im Follow-up fanden.



Bei den in der Publikation von Kasivisvanathan et al. [45] berichteten unerwünschten Ereignissen handelte es sich um patientenberichtete Ereignisse einer RCT mit fehlender Verblindung. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es sich um einen subjektiven Endpunkt handelt, der mit einem hohen Verzerrungspotenzial verbunden ist. Für zwei der neun berichteten unerwünschten Ereignisse zeigten die eigenen Berechnungen eine absolute Risikoreduktion für die Patienten der Interventionsgruppe von ca. -30 % im Vergleich zur Kontrollgruppe. Kasivisvanathan et al. [45] untersuchten in ihrer Studie die Durchführung der Fusionsbiopsie nach der Strategie 2 im Vergleich zur TRUS-Biopsie. Insofern deutet dieses Ergebnis drauf hin, dass diese Strategie im Vergleich zur TRUS-Biopsie zur Reduktion einzelner unerwünschter Ereignisse führen kann. Im Rahmen der Strategie 2 wird die Entscheidung der Biopsie auf Basis der vorgelagerten mpMRT Befunde getroffen. Bei unauffälligem Befund werden Biopsien vermieden. Insofern stehen die patientenrelevanten Endpunkte „unerwünschte Ereignisse“ auch im Zusammenhang mit dem patientenrelevanten Endpunkt „vermiedene Biopsien“. Grundsätzlich stellt Strategie 2 für die Patienten nur einen Vorteil dar, wenn es kein Risiko für einen höheren Schaden aufgrund übersehener klinisch signifikanter Prostatakarzinome gibt. Obwohl sich für zwei der berichteten unerwünschten Ereignissen eine statistisch signifikante absolute Risikoreduktion von ca. 30 % zeigt, ergibt sich für den gesamten patientenrelevanten Endpunkt der unerwünschten Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie allein oder in Kombination mit einer TRUS-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur TRUS-Biopsie, da bei einem hohen Verzerrungspotenzial insgesamt heterogene Ergebnisse vorliegen.

#### **4.5.7 Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Publikation zur Studie von Kasivisvanathan et al. [45] Ergebnisse ohne signifikanten Effekt berichtet. Die Daten wurden mittels des EQ-5D-5L zu drei Zeitpunkten (Baseline, 24 Stunden nach der Biopsie und 30 Tage nach der Intervention) erhoben. Damit ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie allein oder in Kombination mit einer TRUS-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur TRUS-Biopsie.

#### **4.6 Landkarte der Beleglage**

Die folgende Tabelle 8 enthält die Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 8: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte der Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit TRUS-Biopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie

Endpunkte										
Mortalität		Morbidität							LQ	
Gesamt mortalität / Gesamtüberleben	Morbidität (körperlicher Funktionsstatus)	Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau	Krankheitsbewältigung	Anzahl der Biopsien	Anzahl der Rebiopsien	Anzahl der Behandlungen	SUE	UE (Blutungen, Infektionen, Schmerzen)	LQ (EQ-5D)	
↔	-	-	-	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
↑: Hinweis auf einen höheren Effekt ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg -: keine Daten berichtet EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions. LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis										

#### 4.7 Ergänzende Darstellung weiterer Studienergebnisse

##### Detektionsrate

In den eingeschlossenen Studien zur Nutzenbewertung wurden die Detektionsrate klinisch signifikanter Tumore [45,46] und die Detektionsrate von Prostata Tumoren insgesamt [46,47] als primäre Endpunkte definiert. Die Detektionsrate klinisch nicht signifikanter Tumore wurde als sekundärer Endpunkt definiert und in zwei Studien berichtet [45,47]. In allen drei Studien wurde der Gleason-Score zur Bestimmung des Prostatakarzinoms berichtet. In der PRECISION-Studie [45] werden klinisch signifikante Tumore als eine Stanze (Gewebeentnahme) mit einer Gleason-Score-Bewertung von 3+4 oder größer definiert. Porpiglia et al. [46] definieren klinisch signifikante Tumore als eine Bewertung der Gewebeentnahmen mit einem Gleason-Score  $\geq 7$  oder einer maximalen Kernlänge des Prostata Tumors von  $\geq 5$  mm. Tonttila et al. [47] definieren einen klinisch signifikanten Tumor als Gleason-Score  $> 3+3$ , mehr als zwei positive Gewebeentnahmen oder eine maximale Länge des Prostata Tumors von  $\geq 3$  mm.

In der Interventionsgruppe wurden in der multizentrischen Studie von Kasivisvanathan et al. [45] statistisch signifikant mehr klinisch signifikante Tumore (IG: 95 [38 %]; KG: 64 [26 %],  $p=0,005$  (95%-KI: [4 %; 20 %])) entdeckt als in der Kontrollgruppe, obwohl in der Interventionsgruppe 28 % weniger Biopsien aufgrund eines unauffälligen mpMRT-Befunds durchgeführt wurden. Der Anteil der detektierten Prostata Tumore mit einer Gleason-Score-

Bewertung von 3+4 war in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe (IG: 21 %; KG: 14 %). Klinisch nicht signifikante Tumore (definiert als Gleason-Score 3+3) wurden in der Interventionsgruppe statistisch signifikant weniger häufig detektiert (IG: 23 [9 %]; KG: 55 [22 %],  $p < 0,001$  (95%-KI: [-19 %; -7 %])) als in der Kontrollgruppe. Die Auswertungen bezogen sich jeweils auf die Intention-to-treat Populationen.

Ähnliche Ergebnisse berichteten Porpiglia et al. [46]. Demnach war die Detektionsrate insgesamt (klinisch signifikante und klinisch nicht signifikante Tumore) in der Interventionsgruppe statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe (IG: 54 [50,5 %]; KG: 31 [29,5 %],  $p = 0,002$  (95%-KI: [8,1 %; 33,8 %])). Hinsichtlich der Detektion klinisch signifikanter Tumore berichteten auch Porpiglia et al. [46] statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Fusionsbiopsie (IG: 47 [43,9 %]; KG: 19 [18,1 %],  $p < 0,001$  (95%-KI: [13,9 %; 37,8 %])). Gemäß Studienprotokoll wurde in der Interventionsgruppe bei Männern mit unauffälligem mpMRT-Befund (PI-RADS < 3) im Anschluss immer eine TRUS-Biopsie durchgeführt. Dabei wurden bei 5 der 26 (19,2 %) Männer mit unauffälligem mpMRT-Befund ein Prostata tumor detektiert, welches in einem Fall als klinisch signifikantes Prostatakarzinom bewertet wurde. Einen ähnlichen Trend berichteten Tonttila et al. [47], allerdings waren die Gruppenunterschiede nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Studien von Kasivisvanathan et al. [45] und Porpiglia et al. [46] zeigten, dass die Fusionsbiopsie im Vergleich mit der TRUS-Biopsie nicht unterlegen war und dass statistisch signifikant mehr klinisch signifikante Tumore sowie in der multizentrischen Studie statistisch signifikant weniger klinisch nicht signifikante Tumore detektiert wurden. Allerdings wiesen die Ergebnisse von Porpiglia et al. [46] darauf hin, dass in einem Fall trotz eines unauffälligen mpMRT-Befundes (PI-RADS < 3) ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom im Rahmen der TRUS-Biopsie entdeckt wurde.

#### 4.8 Diskussion

Bei der Betrachtung der Ergebnisse zur Nutzenbewertung ist zu beachten, dass in den drei eingeschlossenen RCTs die Detektion von Prostatakrebs bzw. klinisch signifikanten Prostatakarzinomen als primärer Endpunkt festgelegt wurde. Lediglich die Publikation zur PRECISION-Studie berichtet Daten zu einigen der in diesem HTA-Bericht definierten patientenrelevanten Endpunkten. Weiter muss berücksichtigt werden, dass die Aussagekraft der Studien aufgrund kurzer Nachbeobachtungszeiten und der Heterogenität in Bezug auf die untersuchten Strategien der Fusionsbiopsie eingeschränkt ist. Hinzu kommt, dass es sich bei den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse um eher seltene Ereignisse handelte. Die Stichprobengrößen in Verbindung mit den kurzen Nachbeobachtungszeiten der vorliegenden Studien sind auch mit bis zu 500 Teilnehmern zu klein, um in Bezug auf diese Endpunkte statistisch signifikante Effekte erfassen zu können.

Porpiglia et al. [46] berichten, dass „unerwünschte Ereignisse“ sowie „Follow-up-Daten der Männer mit negativen Biopsieergebnissen (Interventionsgruppe)“ als sekundäre Endpunkte erhoben wurden, diese würden aber in der vorliegenden Publikation zur Studie noch nicht berichtet. Eine diesbezügliche Autorenanfrage blieb unbeantwortet. In der Publikation zur Studie von Tonttila et al. [47] wurden nur in sehr begrenztem Umfang Daten zu unerwünschten Ereignissen berichtet. Die RCT von Porpiglia et al. [46] untersuchte die Strategie 1 „bei einem auffälligen Befund eine gezielte softwaregestützte oder kognitive Fusionsbiopsie und bei einem unauffälligen Befund eine direkt anschließende TRUS-Biopsie“. Tonttila et al. [47] untersuchten die Kombination von kognitiver Fusionsbiopsie mit TRUS-Biopsie unabhängig des vorgelagerten mpMRT-Befunds. Die einzige Studie, der Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten entnommen werden konnten, untersuchte die Strategie 2 „bei einem auffälligen Befund eine gezielte softwaregestützte oder kognitive Fusionsbiopsie und bei einem unauffälligen Befund keine Biopsie“ [45]. Damit wurde in keiner der eingeschlossenen Studie die Strategie einer softwaregestützten oder kognitiven Fusionsbiopsie in Kombination mit einer TRUS-Biopsie nach auffälligem mpMRT-Befund und keiner oder TRUS-Biopsie nach unauffälligem mpMRT-Befund (Strategie 3 und 4) mit der TRUS-Biopsie verglichen.

Die Daten zu patientenrelevanten Endpunkten in der PRECISION-Studie wurden über einen Zeitraum von 30 Tagen evaluiert [45]. Anhand der Angaben in der Studie wurden für die Endpunkte, für die keine Effektschätzer oder Konfidenzintervalle berichtet wurden, eigene Berechnungen in Form der absoluten Risikoreduktion durchgeführt. Hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Anzahl der Behandlungen sowie Anzahl der Rebiopsien konnte kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder geringeren Schaden einer Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie bei biopsienativen Männern mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom abgeleitet werden. Für den Endpunkt „vermeidene Biopsien“ zeigt sich ein Hinweis auf einen Effekt. Im Rahmen der multizentrischen Studie wurde gezeigt, dass bei mehr als einem Viertel (28 %) der Männer aufgrund der vorgelagerten mpMRT-Aufnahmen (PI-RADS < 3) keine Biopsie durchgeführt wurde. Die Vermeidung von Biopsien auf der Basis der Ergebnisse der vorgelagerten mpMRT-Aufnahmen wird als wesentlicher Vorteil der Fusionsbiopsie entsprechend der Strategie 2 bzw. Strategie 4 gesehen. Bei der Biopsie handelt es sich um eine invasive Untersuchung, die für den Patienten mit Beschwerden wie Schmerzen, Komplikationen und in seltenen Fällen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einhergehen kann. Insofern stellt die Vermeidung einer Biopsie einen Vorteil für den Patienten dar. Die Ergebnisse der PRECISION-Studie deuten darauf hin, dass die Patienten der Interventionsgruppe weniger unerwünschte Ereignisse wie Blut im Urin oder Sperma oder Schmerzen an der Stelle der Intervention berichteten [45]. Dieser Endpunkt und die damit verbundene Reduktion unerwünschter

Ereignisse sind jedoch nur dann patientenrelevant, wenn sich in Bezug auf Mortalität und Morbidität kein Nachteil für den Betroffenen ergibt. Um dieses jedoch beurteilen zu können, bedarf es eines längeren Nachbeobachtungszeitraums als in der vorliegenden Studie. Außerdem müssen die Zuverlässigkeit des PI-RADS-Klassifikationssystems und die Konsistenz der Bewertung gewährleistet sein. Kasivisvanathan et al. [45] berichteten eine moderate Übereinstimmung (78 %) der mpMRT-Bewertung durch die Kliniker vor Ort und einer zentral durchgeführten Kontrolle. Anzumerken ist, dass das zuständige Komitee für die Weiterentwicklung des PI-RADS-Klassifikationssystems im Jahr 2019 eine aktualisierte Version (PI-RADS v2.1) vorgestellt hat, durch die u.a. die Interreader-Übereinstimmung erhöht werden soll [27]. Eine kontinuierliche Weiterentwicklung des Bewertungssystems ist geplant (s. hierzu auch Kapitel 8).

Porpiglia et al. [46], die die Fusionsbiopsie nach der Strategie 1 untersuchten, berichteten, dass bei einem von 26 Patienten mit unauffälligem mpMRT-Befund ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom durch die anschließende TRUS-Biopsie detektiert wurde. Somit zeigte sich, dass das PI-RADS-Verfahren zwar ein anerkanntes und standardisiertes Bewertungssystem ist, das aber weiterhin Maßnahmen ergriffen werden sollten, die das Risiko falsch negativer Befunde reduzieren und die Zuverlässigkeit der mpMRT-Befunde erhöhen. Vor diesem Hintergrund kann derzeit aus der Möglichkeit, Biopsien zu vermeiden, noch kein patientenrelevanter Nutzen abgeleitet werden, da derzeit das Risiko, klinisch signifikante Karzinome zu übersehen aufgrund des kurzen Nachbeobachtungszeitraums nicht abzuschätzen ist. Eine Anfrage an die Autoren der PRECISION-Studie ergab, dass ein Update der Studienergebnisse fünf Jahre nach der Rekrutierung geplant sei und derzeit noch keine aktualisierten Daten vorlägen (Autorenanfrage).

In Bezug auf die Verblindung ist anzumerken, dass diese bei diagnostischen Methoden schwer umzusetzen ist. Dieses gilt auch in Bezug auf die vorliegende Prüf- und Vergleichsintervention. In den einbezogenen Studien fand keine verblindete Erhebung der Endpunkte statt, allerdings wurde eine Verblindung des Statistikers [45], des Pathologen [46] oder des Urologen, der die mpMRTs bewertete [47], vorgenommen. Zudem ist der Einsatz eines selbstentwickelten Instruments zur Bewertung des mpMRTs in der Studie von Tonttila et al. [47] als inadäquates Vorgehen zu bewerten, da dieses endpunktübergreifend zu einem hohen Verzerrungspotenzial aufgrund mangelnder Objektivität bei der Bewertung des mpMRT-Ergebnisses sowie einer geringen Übertragbarkeit der Ergebnisse führte, da dies nicht der vorherrschenden Praxis entspricht. Dieses wird durch die von Tonttila et al. [47] berichtete Unerfahrenheit der Urologen in Bezug auf die Durchführung von gezielten MRT-gestützten Biopsien unterstrichen. Somit kommt neben der Weiterentwicklung einer konsistenten und standardisierten Bewertung der mpMRT-Ergebnisse auch der Schulung der Radiologinnen und Radiologen und der Urologinnen und der Urologen eine wichtige Rolle zu.

In Bezug auf die primären Endpunkte der eingeschlossenen Studien wurde gezeigt, dass die Fusionsbiopsie in beiden untersuchten Strategien „bei einem auffälligen Befund eine gezielte softwaregestützte oder kognitive Fusionsbiopsie allein und bei einem unauffälligen Befund eine direkt anschließende TRUS-Biopsie“ (Strategie 1) [46] bzw. „bei einem auffälligen Befund eine gezielte softwaregestützte oder kognitive Fusionsbiopsie allein und bei einem unauffälligen Befund keine direkt anschließende TRUS-Biopsie“ (Strategie 2) [45] zur Detektion von statistisch signifikant mehr klinisch signifikanten Tumoren geführt hat. Für die Betroffenen bedeutete dies eine präzisere Entnahme von Gewebe sowie eine Reduktion von Unter- oder Überdiagnostik sowie deren Konsequenzen. Im Rahmen der Fusionsbiopsie werden häufiger klinisch signifikante Prostatakarzinome entdeckt und einer anschließenden Therapie zugeführt als im Rahmen der TRUS-Biopsie. Gleichzeitig werden seltener klinisch nicht signifikante Prostatakarzinome bei betroffenen Männern entdeckt. Klinisch nicht signifikante Prostatakarzinome führen wahrscheinlich zu Lebzeiten eines Betroffenen zu keiner karzinomassoziierten Mortalität und Morbidität, weshalb Männer mit einem klinisch nicht signifikanten Prostatakarzinom von einer Therapie nicht profitieren würden. Anzumerken ist dabei, dass sich die Definition klinisch signifikanter Tumore zwischen den eingeschlossenen Studien leicht unterscheidet. Eine einheitliche Definition sowie ein valides Klassifikationssystem zur Bewertung der mpMRT-Befunde sind wesentliche Voraussetzungen, um Studienergebnisse vergleichen und übertragen zu können. Die zuverlässige Bestimmung des Gleason-Scores und damit der Aggressivität des Tumors ist wichtig für die weitere Therapieentscheidung. In diesem Zusammenhang kommt auch der Reduktion des Risikos eines nachträglichen Upgradings des Tumors und die damit ggf. verbundene Neuausrichtung der Therapie eine Bedeutung zu.

Abschließend ist festzuhalten, dass sich auf Basis der eingeschlossenen Studien zur Nutzenbewertung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder geringeren Schaden einer Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie bei biopsienaiven Männern mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom ableiten lässt.

## **5 Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung**

### **5.1 Interventionskosten**

Die Kosten der Prüf- und der Vergleichsintervention werden entlang der in der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) und des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) beschriebenen Leistungen für das Jahr 2019 ermittelt. Die Interventionskosten der TRUS-Biopsie (Vergleichsintervention) setzen sich aus vier Gebührensätzen aus dem EBM (33043, 33092, 26341, 19310) zusammen, welche alle erstattungsfähig sind. Zusätzlich zu den Kosten der TRUS-Biopsie entstehen bei der Fusionsbiopsie (Prüfintervention) Kosten für MRT und zugehörige Leistungen, die sich aus vier Gebührensätzen der GOÄ (5720, 5731, 5733, 346) ergeben. Diese sind nicht erstattungsfähig. Zusätzlich erforderliche erstattungsfähige Leistungen sind die Untersuchung durch den Facharzt, welche durch Gebührensätzen des EBM (26212, 26220, 26222, 26227, 01731, 03331, 32351) abgebildet werden. Es entstehen keine Zuzahlungen durch die Prüf- und Vergleichsintervention.

Somit ergeben sich Interventionskosten pro Patienten und Jahr in Höhe von 761,15 € für die Fusionsbiopsie. Davon sind 107,73 € erstattungsfähig und 653,42 € nicht erstattungsfähig. Für die TRUS-Biopsie ergeben sich entsprechend Interventionskosten von 107,73 € pro Patienten und Jahr. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass durch die gegebene Budgetierung der GKV-Leistungen bei den meisten Facharztgruppen eine Abstufung (Honorarverteilungsvertrags-Quote) stattfindet, sodass die tatsächliche Vergütung 5 % bis 15 % geringer ist.

### **5.2 Kosteneffektivität**

#### **5.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Durch die Recherche wurden drei Studien als relevant für die Fragestellung der gesundheitsökonomischen Bewertung identifiziert. Es wurden keine geplanten oder laufenden Studien identifiziert. Die letzte Suche fand am 12.02.2019 statt.

#### **5.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

Bei allen vorliegenden Studien handelt es sich um Modellierungen, die eine Kosten-Nutzwert-Analyse für den Vergleich der Fusionsbiopsie mit der TRUS-Biopsie bei biopsienaiven Männern mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom durchführen [49-51], darunter zwei Markovmodellierungen [49,51] und ein entscheidungsanalytisches Modell [50].

Als Strategien wurden die Fusionsbiopsie [49,51], verschiedene Varianten der Fusionsbiopsie [50] sowie Kombinationen aus Fusionsbiopsie und TRUS-Biopsie [49,50] mit der TRUS-Biopsie verglichen [49-51]:

1. bei einem auffälligen Befund eine gezielte softwaregestützte oder kognitive Fusionsbiopsie allein und bei einem unauffälligen Befund eine direkt anschließende TRUS-Biopsie [49,50],
2. bei einem auffälligen Befund eine gezielte softwaregestützte oder kognitive Fusionsbiopsie allein und bei einem unauffälligen Befund keine Biopsie [49-51]
3. bei einem auffälligen Befund eine gezielte softwaregestützte oder kognitive Fusionsbiopsie in Kombination mit einer direkt anschließenden TRUS-Biopsie und bei einem unauffälligen Befund eine direkt anschließende TRUS-Biopsie [49]
4. bei einem auffälligen Befund eine gezielte softwaregestützte oder kognitive Fusionsbiopsie in Kombination mit einer direkt anschließenden TRUS-Biopsie und bei einem unauffälligen Befund keine Biopsie [49]

Dabei modellierten Pahwa et al. [50] die Strategien 1 und 2 jeweils für die Durchführung einer kognitiven und einer softwaregestützten Fusionsbiopsie. Der Publikation von Barnett et al. [49] lässt sich dazu keine Angaben entnehmen. Venderink et al. [51] vergleichen die softwaregestützte Fusionsbiopsie mit der TRUS-Biopsie. Anhand der Modellierungen von Barnett et al. [49] sowie Pahwa et al. [50] wurden Berechnungen für das Gesundheitssystem der USA durchgeführt, Venderink et al. [51] bezog sich auf das Gesundheitssystem der Niederlande.

Zielparameter der Analysen waren NHB (Net Health Benefit) und ICER (Incremental cost-effectiveness ratio). Alle drei Modelle zielten darauf ab, die zusätzlichen Kosten der untersuchten Strategien der Anwendung der Fusionsbiopsie als ICER abzubilden. Dabei wurden die zusätzlichen Kosten im Verhältnis zum zusätzlichen Nutzen in QALYs (ICER) ermittelt [49-51]. Wobei die angenommene Willingness-to-pay (WTP), ab der eine Strategie als kosteneffektiv definiert wird, bei Barnett et al. [49] US \$ 100 000 (95 054 €), bei Pahwa et al. [50] US \$ 50.000 (47 527 €) und bei Venderink et al. [51] 80 000 € betrug. Pahwa et al. [50] berechneten zudem den NHB; die Autoren folgten hierbei den üblichen Konventionen zum Konzept des NHB [52], indem sie ihn als Differenz aus dem Gewinn an Qualitätsadjustierten Lebensjahren (QALYs) durch die Fusionsbiopsie im Vergleich zum Standard bezüglich der durch einen angenommenen Schwellenwert der Zahlungsbereitschaft für Zusatznutzen in Höhe von US \$ 50 000 je QALY dividierten Differenz der Kosten beider Verfahren errechneten [53].

Nutzwerte (QALYs) und berücksichtigte klinische Parameter wurden literaturbasiert ermittelt [49-51], wobei Venderink et al. [51] sich zum Teil auch auf Expertenschätzungen stützten. Dabei ist anzumerken, dass die einzelnen Studien auch für ähnliche Zustände weitestgehend unterschiedliche Quellen für die Nutzwerte einbezogen haben. Auch hinsichtlich der



Kostenbewertung wurden für die beiden US-amerikanischen Modelle [49,50] unterschiedliche Quellen verwendet. In zwei der drei Modelle erfolgte die monetäre Bewertung für das Jahr 2016. Venderink et al. [51] machten dazu keine Angaben, bezogen sich aber in der Umrechnung von Euro zu US-Dollar auf Januar 2017.

Der Zeithorizont der Modelle von Barnett et al. [49] und Pahwa et al. [50] wurde bis zum Lebensende der Männer definiert, während Venderink et al. [51] den Zeithorizont für ihr Modell aufgrund der zugrundeliegenden Daten zum Überleben auf 18 Jahre beschränkten.

Für die Markov-Modelle wurden eine Reihe von Annahmen hinsichtlich der Gesundheitsoutcomes, der genutzten MRT-Ergebnisse, der Behandlungen [49] oder der Spezifität der Biopsie und der Wahrscheinlichkeit von Komplikationen [51] getroffen. Die Variation der Daten innerhalb der deterministischen Sensitivitätsanalyse beruhen auf Expertenschätzungen [51].

Die Berichtsqualität der drei Publikationen ist als moderat einzustufen. Angaben zu den verwendeten Quellen wurden zu den berücksichtigten klinischen Parametern, Nutzwerten und Kosten gemacht. Es wurden Angaben dazu gemacht, welche Werte auf Expertenschätzungen beruhen. Für die meisten dieser Parameter erfolgte keine Begründung für die Wahl der berücksichtigten Literatur. In Bezug auf die Nutzwerte wurden keine Angaben zu den zugrunde liegenden Erhebungsmethoden oder zum Referenzkollektiv gemacht. Venderink et al. [51] erwähnten lediglich, dass eine systematische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Die gewählte Perspektive für die Modellierung wird in keiner der drei Publikationen berichtet. So lässt sich nicht bewerten, ob Ressourcen und Kostenparameter vollständig berücksichtigt wurden.

Durch die unterschiedlichen zugrunde liegenden Gesundheitssysteme und Variationen in den Kostenparametern besteht eine Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Modellierungen auf den Kontext des deutschen Gesundheitswesens. Die Übertragbarkeit der Modellierung von Barnett et al. [49] wird zusätzlich dadurch eingeschränkt, dass die untersuchte Fragestellung und somit auch die Modellstruktur nicht exakt der Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts entsprechen. Barnett et al. [49] modellierten die Kosteneffektivität des PSA-Screenings unter Anwendung unterschiedlicher Strategien zur Durchführung der Fusionsbiopsie sowie der TRUS-Biopsie im Vergleich zu keinem PSA-Screening. Damit entspricht die in der Studie untersuchte Fragestellung nur teilweise der Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts.

In den Publikationen wurden wesentliche klinische und Effektivitätsparameter benannt. Dabei stützten sich die Modelle jeweils auf unterschiedliche Quellen, aus denen Übergangswahrscheinlichkeiten in die verschiedenen Behandlungsstrategien entnommen wurden. Venderink et al. [51] bezogen Experteneinschätzungen ein, die die Situation des

Universitätsklinikums Nijmegen widerspiegeln. Insofern ist unklar, inwieweit die Übergangswahrscheinlichkeiten die Versorgungssituation in den jeweiligen Ländern widerspiegeln und ob diese auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind. Zudem bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Nutzwerte auf die deutsche Bevölkerung.

### 5.2.3 Ergebnisse zur Kosteneffektivität

Die eingeschlossenen Studien nutzten entscheidungstheoretische Modelle sowie Markov-Modelle, um die Kosteneffektivität der Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie zu untersuchen. Nicht nur die Anwendung unterschiedlicher Modelle, Annahmen, Settings und Schwellenwerte macht einen Vergleich schwierig, sondern es werden auch unterschiedliche Kombinationsmöglichkeiten der Fusionsbiopsie und TRUS-Biopsie evaluiert und verschiedene Formen der Fusionsbiopsie (kognitiv oder software-gestützt) einbezogen.

Barnett et al. [49], die für die Kosteneffektivität einen Schwellenwert von US \$100 000 (95 054 €) annahmen, ermittelten als „optimale“ Strategie die kombinierte Biopsie bei PI-RADS  $\geq 3$  und keiner Biopsie bei PI-RADS  $< 3$ , da sie nicht dominiert ist, den höchsten Wert an QALYs generiert und ihre ICER mit US \$ 23 483 / QALY (22 322 € / QALY) gegenüber der nächsteffektiven nicht dominierten Strategie (kombinierte Biopsie bei PI-RADS  $\geq 4$  und keiner Biopsie bei PI-RADS  $< 4$ ) unterhalb des Schwellenwertes liegt. Ein ICER der Strategie kombinierte Biopsie bei PI-RADS  $\geq 3$  und keiner Biopsie bei PI-RADS  $< 3$  im Verhältnis zur TRUS-Biopsie wurde nicht berichtet (und kann aus den Angaben in der Publikation nicht errechnet werden). Der ICER der nächsteffektiven nicht dominierten Strategie (kombinierte Biopsie bei PI-RADS  $\geq 4$  und keiner Biopsie bei PI-RADS  $< 4$ ) im Vergleich zur TRUS-Biopsie betrug US \$ 14 031 / QALY (13 337 € / QALY). Inkrementelle QALYs für die „optimale“ Strategie im Vergleich zur TRUS-Biopsie betragen 0,0129, die inkrementellen Kosten wurden nicht berichtet. Durch die kombinierte Biopsie bei PI-RADS  $\geq 3$  und keiner Biopsie bei PI-RADS  $< 3$  wird eine Reduktion der Biopsien um 15 % im Vergleich zur TRUS-Biopsie berichtet. Die Sensitivitätsanalyse zeigt, dass bei einer gleichzeitigen Reduktion der Sensitivität und Spezifität von mpMRT und kombinierter Biopsie um jeweils 19 % die Strategie kosteneffektiv bleibt. So auch bei der Annahme einer Sensitivität des MRTs von 77,5 % und einer Spezifität von 40,7 % bzw. der Annahme einer Sensitivität der kombinierten Biopsie von 66 % und Spezifität von 30 %.

In dem entscheidungstheoretischen Modell von Pahwa et al. [50] war die kognitive Fusionsbiopsie (ohne TRUS-Biopsie, wenn MRT negativ) mit einer ICER von US \$ -8 946,43 (- 8 504 €) / QALY und NHB 0,198 dominant gegenüber der TRUS-Biopsie. Die TRUS-Biopsie kostete in diesem Szenario mehr als die Fusionsbiopsie ohne TRUS-Biopsie bei einem negativen MRT (inkrementelle Kosten: US \$ -1 503 (-1 429 €); inkrementelle QALYs: 0,168; (eigene Berechnungen auf der Basis der Angaben von Pahwa et al. [50]). Über alle

Altersgruppen hinweg wurden ähnliche Ergebnisse erzielt. Auch waren alle MRT-gestützten Strategien unter Nutzung verschiedener Gleason-Cutoff-Scores als Grenze für ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom der TRUS-Biopsie überlegen. Die Sensitivitätsanalyse ergab, dass die TRUS-Biopsie erst bei einer reduzierten Sensitivität des MRT von 18,6 % kosteneffektiv im Vergleich zur kognitiven Fusionsbiopsie (ohne TRUS-Biopsie, wenn MRT negativ) ist. Probabilistische Sensitivitätsanalysen zeigten, dass alle MRT-Interventionen gegenüber der TRUS-Biopsie kosteneffektiv bei 94,05 % der Monte-Carlo-Simulationen bei einem Schwellenwert von US \$50 000 (47 527 €) (93,90 % bei einem Schwellenwert von US \$100 000 (95 054 €)) waren.

Die gesundheitsökonomische Studie von Venderink et al. [51] kommt zu dem Ergebnis, dass die MRT/TRUS-Fusionsbiopsie, bei der bei MRT ohne Befund keine TRUS-Biopsie durchgeführt wird, kosteneffektiv gegenüber der TRUS-Biopsie bei einem Schwellenwert von 80 000 € (ICER 1 386 € / QALY) [inkrementelle Kosten: 175 €; inkrementelle QALYs: 0,1263] war. Auch nach Variation der Werte, die auf Expertenschätzungen basieren, blieben die Ergebnisse stabil.

Insgesamt geben die Autoren der Publikationen zu den Modellen an, dass Strategien der Durchführung einer Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie kosteneffektiv bzw. optimal sein können, wenn die Entscheidung hinsichtlich einer Biopsie auf Basis der MRT-Bilder getroffen wird und bei unauffälligem MRT-Befund keine Biopsie durchgeführt wird. In allen drei Modellen bewährt sich trotz der unterschiedlichen WTP-Schwellenwerte die Strategie der Fusionsbiopsie bzw. Fusionsbiopsie in Kombination mit einer direkt anschließenden TRUS-Biopsie bei einem auffälligem MRT (i. d. Regel definiert als PI-RADS  $\geq 3$ ) und keiner Biopsie bei unauffälligem MRT (Strategien 2 und 4). Die Strategie 2 „Fusionsbiopsie allein und keine Biopsie bei einem unauffälligen MRT Befund“ wurde in allen drei Modellen untersucht. Hier zeigt sich eine Spannweite von -8 504 € / QALY bei Pahwa et al. [50] bis zu 1 386 € / QALY bei Venderink et al. [51]. Barnett et al. [49] machen keine Angaben zur ICER dieser Strategie. Lediglich Barnett et al. [49] modellierten auch die Strategie 4 „gezielte Fusionsbiopsie in Kombination mit einer direkt anschließenden TRUS-Biopsie und bei einem unauffälligen Befund keine Biopsie“. Diese Strategie erweist sich bei einem Grenzwert von PI-RADS  $\geq 3$  als kosteneffektivste Strategie, allerdings wurde die ICER nicht angegeben. Bei einem Grenzwert von PI-RADS  $\geq 4$  betrug die ICER im Vergleich zur TRUS-Biopsie US \$ 14 031 (13 337 €) / QALY. Zu berücksichtigen ist, dass keines der Modelle auf patientenrelevante Endpunkte zurückgreift, die im Rahmen der für diesen HTA berücksichtigten Studien ermittelt wurden.

Für die Bewertung der gesundheitsökonomischen Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts bezüglich der Kosteneffektivität der Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer TRUS-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur TRUS-Biopsie bei biopsienaiven Männern mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom ist aber folgendes zu bedenken: im Rahmen der Nutzenbewertung in diesem HTA zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen

oder geringeren Schaden hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Die Evidenzgrundlage der gesundheitsökonomischen Modellierung weicht erheblich von den Ergebnissen der Nutzenbewertung des vorliegenden HTAs ab. Zudem bestehen hinsichtlich der Modellierung methodische Unsicherheiten. Dies führt insgesamt dazu, dass eine Übertragung der Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Modellierungen auf die Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts nicht möglich ist und eine abschließende Bewertung der Kosteneffektivität im Rahmen des vorliegenden HTAs nicht erfolgen kann.

#### 5.2.4 Diskussion

Für die Bewertung der gesundheitsökonomischen Dimension konnten drei Modelle identifiziert und eingeschlossen werden. Bei allen Studien handelt es sich um Kosten-Nutzwertanalysen, die die Strategie Fusionsbiopsie der MRT-gestützten Biopsie bei einem auffälligem MRT-Befund und keiner Biopsie bei unauffälligem MRT-Befund als kosteneffektivste Strategie identifizieren. Die ermittelte ICER für die Strategie 2 „Fusionsbiopsie allein und keine Biopsie bei einem unauffälligen MRT-Befund“ variiert allerdings zwischen -8 504 € / QALY [50] und 1 386 € / QALY [51]. In der Studie von Barnett et al. [49] wird kein ICER für die ermittelte „optimale“ Strategie 4 „gezielte Fusionsbiopsie in Kombination mit einer direkt anschließenden TRUS-Biopsie und bei einem unauffälligen MRT-Befund keine Biopsie“ im Vergleich zur TRUS-Biopsie berichtet und kann nur annähernd über den ICER der nächsteffektiven nicht dominierten Strategie (kombinierte Biopsie bei PI-RADS  $\geq 4$  und keiner Biopsie bei PI-RADS  $< 4$ ) im Vergleich zur TRUS-Biopsie dargestellt werden (13 337 € / QALY). Diese große Spannweite könnte auf verschiedene Aspekte zurückzuführen sein:

- durch Unterschiede in der Modellierung (Barnett et al. [49] und Venderink et al. [51] führen eine Markov Modellierung und Pahwa et al. [50] eine Entscheidungsanalyse durch),
- Unterschiede im gewählten Zeithorizont (Barnett et al. [49] und Pahwa et al. [50] verwenden einen lebenslangen Zeithorizont während Venderink et al. [51] 18 Jahre modellieren),
- Unterschiede hinsichtlich der einbezogenen Nutzwerte sowie der Bewertung (auch für ähnliche Zustände werden weitestgehend unterschiedliche Quellen für die Nutzwerte einbezogen und auch die Kostenparameter werden auch in den beiden US-amerikanischen Studien mit dem Basisjahr 2016 unterschiedlich bewertet) sowie
- unterschiedliche Annahmen, die innerhalb der Modelle getroffen werden,
- in die Modelle werden unterschiedliche Gruppen biopsienativer Männer aufgenommen (während Barnett et al. [49] die ICER für gesunde Männer ermitteln, die in regelmäßigen Abständen am Screening teilnehmen, beziehen Pahwa et al. [50] und Venderink et al.

[51] eine Population biopsienativer Männer mit einem klinischen Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms ein),

- für keines der Modelle werden Angaben zur gewählten Perspektive gemacht. Die Wahl der Perspektive hat einen Einfluss auf das Ergebnis, da durch sie definiert wird, welche Ressourcen und Kostenparameter in der Evaluation berücksichtigt werden,
- Barnett et al. [49] und Venderink et al. [51] beziehen ausschließlich direkte medizinische Kosten ein, während Pahwa et al. [50] auch die indirekten medizinischen Kosten des Arbeitsausfalls berücksichtigen.

Die Autoren geben in den Publikationen zu den Modellen an, dass im Kontext des US-amerikanischen und des niederländischen Gesundheitssystems die Strategie der Durchführung einer Fusionsbiopsie bei auffälligem MRT-Befund und keiner Biopsie bei unauffälligem MRT-Befund kosteneffektiv sein kann bzw. die Fusionsbiopsie in Kombination mit einer direkt anschließenden TRUS-Biopsie und bei einem unauffälligen Befund keine Biopsie eine „optimale“ Strategie darstellen kann.

In Bezug auf die diesem HTA zugrundeliegende Fragestellung, sind allerdings verschiedene Aspekte zu berücksichtigen. Die in den Modellen berücksichtigten Daten zur Sensitivität und Spezifität der einzelnen zu vergleichenden Verfahren, Annahmen zu Behandlungen sowie Kosten und Nutzwerte einzelner Gesundheitszustände wurden literaturbasiert gewonnen, bzw. gehen auf Annahmen und Expertenschätzungen zurück. Die Modelle unterscheiden sich hinsichtlich der Annahmen, der zugrunde gelegten Literatur, der Willingness-to-pay-Schwellenwerte sowie in Bezug auf die verglichene Technologie. Somit besteht Unsicherheit hinsichtlich der Belastbarkeit der Ergebnisse. Zudem bezieht keine der gesundheitsökonomischen Modellierungen in Kapitel 5 die Studien ein, die für die hier vorliegende Nutzenbewertung in Kapitel 4 eingeschlossen wurden. Hier ist allerdings zu berücksichtigen, dass zumindest ein Teil der Studien erst nach bzw. zeitgleich mit der Publikation der Modelle vorlag und insoweit von den Modellierungsstudien nicht berücksichtigt werden konnten. Insbesondere die Ergebnisse von Kasivisvanathan et al. [45] wurden erst nach der Publikation der Modelle veröffentlicht. Im Rahmen der für die Nutzenbewertung einbezogenen Studie von Kasivisvanathan et al. [45] wurden auch gesundheitsökonomische Daten erhoben (sekundärer Endpunkt). Eine Autorenanfrage hinsichtlich der Ergebnisse ergab, dass die dazu vorhandenen Daten noch nicht ausgewertet waren.

Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass die Modelle insbesondere die Strategien 2 „bei einem auffälligen Befund eine gezielte softwaregestützte oder kognitive Fusionsbiopsie allein und bei einem unauffälligen Befund keine Biopsie“ [50,51] und 4 „bei einem auffälligen Befund eine gezielte softwaregestützte oder kognitive Fusionsbiopsie in Kombination mit einer direkt anschließenden TRUS-Biopsie und bei einem unauffälligen Befund keine Biopsie“ [49] als

kosteneffektive Strategien identifizieren. Diese Ergebnisse müssen vor dem Hintergrund eingeordnet werden, dass in den Modellen vermiedene Biopsien und damit verbundene vermiedene Infektionen sowie geringere Detektionsraten klinisch nicht signifikanter Tumore als nutzwertstiftend angesehen werden. Anhand von klinischen Studien konnte allerdings noch nicht gezeigt werden, wie sich vermiedene Biopsien langfristig auf die Morbidität und Mortalität für die Betroffenen auswirken. Im Rahmen der Nutzenbewertung konnte kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder geringeren Schaden hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte abgeleitet werden. Die Evidenzgrundlage der gesundheitsökonomischen Modellierung weicht erheblich von den Ergebnissen der Nutzenbewertung des vorliegenden HTAs ab. Zudem bestehen hinsichtlich der Modellierung methodische Unsicherheiten. Dies führt insgesamt dazu, dass eine Übertragung der Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Modellierungen auf die Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts nicht möglich ist und eine abschließende Bewertung der Kosteneffektivität im Rahmen des vorliegenden HTAs nicht erfolgen kann. Wenn Studien vorliegen, aus denen sich Daten für einen längeren Beobachtungszeitraum ableiten lassen, stellt sich die Frage der Kosteneffektivität neu.

## 6 Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

### 6.1 Ergebnisse zu ethischen Aspekten

Es wurde eine orientierende Recherche zu ethischen Implikationen der Fusionsbiopsie durchgeführt. Auf Basis der entsprechenden Suchkriterien wurden keine Studien identifiziert, die sich explizit mit ethischen Aspekten der Fusionsbiopsie auseinandersetzen bzw. ethische Problemlagen ansprechen. Im Rahmen der strukturierten Recherche zur Versorgungssituation wurde eine deutsche Studie zur Versorgungssituation von Patienten mit Prostatakrebs [54] gefunden, die in Bezug auf die Nebenwirkungen der Behandlung des Prostatakarzinoms einbezogen wurde. Zudem wurden im Rahmen des Patiententreffens, das am 31.10.2018 mit vier betroffenen Patienten stattfand, ethische Aspekte im Zusammenhang mit der Fusionsbiopsie erfasst. Außerdem wurden die identifizierten Studien für die Nutzenbewertung und die gesundheitsökonomische Bewertung auf ihre Relevanz hin geprüft. Die ethischen Aspekte wurden anhand ausgewählter Fragen des Leitfadens von Hofmann et al. [40], die für eine ethische Reflexion im Rahmen eines „pragmatischen HTA“ entwickelt wurden, systematisiert.

Ethisch relevante Aspekte in Bezug auf die Erkrankung und Patientengruppe sind insbesondere vor dem Hintergrund der Epidemiologie der Erkrankung und der gesellschaftlichen Rolle der Patienten zu sehen. Eine Biopsie bei Verdacht auf Prostatakrebs betrifft vorwiegend ältere Männer (mittleres Erkrankungsalter 72 Jahre).

Eine Untersuchung zur Detektion von Prostatakrebs bedeutet eine körperliche und seelische Belastung für die Betroffenen. Bei einer Biopsie handelt es sich um ein invasives Verfahren, das auch zu Komplikationen wie beispielsweise Infektionen, Schmerzen insbesondere nach längerem Sitzen, Gehen oder Stehen oder anderen körperlichen Einschränkungen wie Blut im Stuhl oder im Ejakulat führen kann. Da es sich um Komplikationen handelt, die grundsätzlich mit einer Biopsie einhergehen können, betrifft dieser Aspekt im Prinzip TRUS-Biopsie und Fusionsbiopsie gleichermaßen. Lediglich Strategien zur Durchführung einer Fusionsbiopsie, die im Fall eines unauffälligen mpMRT keine Biopsie vorsehen, können zu einer Vermeidung dieser Komplikationen beitragen. Abgesehen davon sind weder für die Fusionsbiopsie noch für die TRUS-Biopsie gravierende gesundheitsschädliche Folgen zu verzeichnen [45]. Allerdings führt eine Untersuchung auch immer zu einer möglichen seelischen Belastung, die in der Angst vor einem möglichen Krebsbefund besteht. Ebenfalls belastend kann eine ständige Beschäftigung mit der (möglichen) Erkrankung werden, die mit dem individuellen Sicherheitsbedürfnis eines Betroffenen insbesondere hinsichtlich der Angst vor einer Krebsdiagnose bzw. der Angst vor Progredienz, Metastasenbildung oder einem Rezidiv verbunden ist. Die diagnostische Genauigkeit und die damit verbundene psychische Entlastung bei einem negativen Befund können nach Aussagen im Rahmen des Patiententreffens für den Betroffenen relevant sein. Der Aspekt der psychischen Belastungen

kann patientenrelevant sein, wurde aber in den im vorliegenden Bericht einbezogenen Studien nicht untersucht.

Inwieweit ethische Herausforderungen der Technologie vorliegen, ist abhängig vom Nutzen- sowie Schadenspotenzial der Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie. Die Zielsetzung beider Technologien liegt in der Diagnostik klinisch signifikanter Prostatakarzinome, wobei die Nutzenbewertung und die gesundheitsökonomische Bewertung im Rahmen des vorliegenden HTA Berichts die gesamte diagnostisch-therapeutische Kette in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte betrachtet.

Wie oben ausführlich erläutert, sind prinzipiell vier verschiedene Strategien der Durchführung der Fusionsbiopsie möglich:

1. bei einem auffälligen Befund eine gezielte softwaregestützte oder kognitive Fusionsbiopsie allein und bei einem unauffälligen Befund eine direkt anschließende TRUS-Biopsie [46,49,50]
2. bei einem auffälligen Befund eine gezielte softwaregestützte oder kognitive Fusionsbiopsie allein und bei einem unauffälligen Befund keine Biopsie [45,49-51]
3. bei einem auffälligen Befund eine gezielte softwaregestützte oder kognitive Fusionsbiopsie in Kombination mit einer direkt anschließenden TRUS-Biopsie und bei einem unauffälligen Befund eine direkt anschließende TRUS-Biopsie [49]
4. bei einem auffälligen Befund eine gezielte softwaregestützte oder kognitive Fusionsbiopsie in Kombination mit einer direkt anschließenden TRUS-Biopsie und bei einem unauffälligen Befund keine Biopsie [49]

Hinsichtlich der Detektion klinisch signifikanter Tumore zeigen zwei der in diesem Bericht eingeschlossenen Studien, die die Strategien 1 und 2 untersuchen, eine statistisch signifikante Verbesserung der Entdeckung von klinisch signifikantem Prostatakrebs bei der Anwendung einer gezielten Fusionsbiopsie (Fusionsbiopsie: Strategie 1 [46] und Strategie 2 [45]). Dabei gibt es bei Porpiglia et al. [46] Hinweise darauf, dass klinisch signifikante Prostatakarzinome im Rahmen der Befundung der mpMRT Aufnahmen übersehen wurden. Insofern sind die Strategien 2 und 4, die auch das Potenzial für eine Reduktion der Anzahl der Biopsien bieten, vor dem Hintergrund des Prinzips des Nichtschadens als problematisch einzustufen. Demgegenüber beinhalten die Strategien 1 und 3 auch im Fall einer unauffälligen mpMRT-Aufnahme eine TRUS-Biopsie und reduzieren somit die Gefahr der falsch negativen Ergebnisse. Damit bleibt allerdings die Problematik der Überdiagnostik, in deren Folge es zu einer Übertherapie kommen könnte, bestehen.



Insofern weisen die eingeschlossenen Studien zur Nutzenbewertung darauf hin, dass die Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie mehr klinisch signifikante Tumore identifiziert. Damit kann die Fusionsbiopsie einen Beitrag zur Reduktion der Über- und Unterdiagnostik leisten. Hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte wie Mortalität, Morbidität oder gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte bislang für keine der untersuchten Strategien signifikante Effekte gezeigt werden. Zwei Studien berichteten keine oder nur sehr begrenzt Daten zu patientenrelevanten Endpunkten. Für die in der PRECISION-Studie [45] berichteten patientenrelevanten Endpunkte konnte kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder geringeren Schaden abgeleitet werden. Insofern fehlen qualitativ hochwertige Studien, die einen Beleg für einen Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Fusionsbiopsie liefern.

Bezogen auf die Nutzen- und Schadenspotenziale der Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie ist eine abschließende Beurteilung vor dem Hintergrund der aktuellen Evidenzlage nicht möglich.

Entsprechend können auch die Fragen der Wirtschaftlichkeit sowie zu soziokulturellen Herausforderungen der Technologie nicht abschließend beantwortet werden. Derzeit ist die Fusionsbiopsie als Erstbiopsie nicht Teil der Regelversorgung und die Kosten werden nicht von der GKV übernommen. Das bedeutet, dass nur PKV-Versicherte und Selbstzahler Zugang zur Fusionsbiopsie als Erstbiopsie haben. Generell ist die Möglichkeit der Wahlfreiheit für Betroffene ein wichtiger Faktor. Die Selbstbestimmung in Bezug auf den Zugang und die Wahl der diagnostischen Methode wird in diesem Fall vom sozioökonomischen Status beeinflusst. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass aktuell keine abschließende Beurteilung der Nutzen- und Schadenspotenziale möglich ist.

## **6.2 Ergebnisse zu sozialen Aspekten**

Es wurde eine orientierende Recherche zu sozialen Aspekten der Fusionsbiopsie durchgeführt. Auf Basis der entsprechenden Suchkriterien wurden insgesamt fünf Publikationen identifiziert, die Angaben machen, die im Zusammenhang mit sozialen Aspekten der Fusionsbiopsie stehen. Zudem wurden im Rahmen des Patiententreffens, das am 31.10.2018 mit vier Betroffenen stattfand, soziale Aspekte im Zusammenhang mit der Fusionsbiopsie erfasst. Darüber hinaus wurden die identifizierten Studien für die Nutzenbewertung und die gesundheitsökonomische Bewertung auf ihre Relevanz hin geprüft. Die sozialen Aspekte wurden anhand des Fragenkatalogs nach Gerhardus & Stich 2014 [30] strukturiert.

In Bezug auf die Domäne Soziales stellt sich die Frage, ob die beiden verglichenen Technologien Fusionsbiopsie und TRUS-Biopsie im Einklang mit gesellschaftlichen Normen und Wertvorstellungen stehen. Die TRUS-Biopsie ist das Standardverfahren bei einem Verdacht auf das Vorliegen von Prostatakrebs und einer Indikation zur Biopsie [7]. Es handelt

sich um ein allgemein bekanntes und etabliertes Verfahren, welches zur Diagnostik des Prostatakarzinoms empfohlen wird [9].

Bezogen auf die Erkrankung und die Patientengruppe ist auch der gesellschaftliche Kontext relevant, in dem die Männer mit Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms sowie an Prostatakarzinom erkrankte Patienten stehen. Mit der Untersuchung und dem Gesundheitsstatus gehen verschiedene Rollenkonflikte einher. Eine Krebsdiagnose kann auch durch eine wahrgenommene Rollenänderung als schwaches, krankes Familienmitglied, das seine bisherigen Aufgaben nicht mehr wahrnehmen kann, zur Belastung in einer Familie oder Partnerschaft führen. Als bedrohlich wird auch der Verlust der sexuellen Funktionsfähigkeit empfunden [54]. Zusätzlich kann das Bekanntwerden der Krebserkrankung im Freundeskreis und im beruflichen Umfeld zu einer Stigmatisierung führen und die soziale Teilhabe erschweren. Die Erkrankung Krebs wird in der Gesellschaft als besonders unheimliche Bedrohung wahrgenommen und führt häufig zu einer Verunsicherung im Umgang mit Betroffenen. Im Zusammenhang mit der Erwerbsrolle kann die Befürchtung auftreten, als Arbeitskraft nicht mehr zu genügen; womit auch die Angst vor einem Verlust des Arbeitsplatzes verbunden sein könnte. Auch geringere Aufstiegschancen oder Einkommenseinbußen in Verbindung mit vorzeitiger Verrentung könnten den Patienten gedanklich beschäftigen. Der mit den Untersuchungen, den Kontrolluntersuchungen und der möglichen Therapie verbundene Zeitaufwand schränkt eine soziale Teilhabe zusätzlich ein.

Neben Einschränkungen der sozialen Teilhabe, die durch Zeitaufwand der Patienten mit Prostatakrebs im Rahmen von Therapie und Kontrolluntersuchungen entstehen kann, kann eine Krebserkrankung auch finanzielle Einschränkungen mit sich bringen, die beispielsweise durch erforderliche Zuzahlungen, den Erwerb nichtrezeptpflichtiger Mittel oder auch Einschränkungen der Erwerbsarbeit, wie etwa Krankengeldbezug, entstehen können.

Die Fusionsbiopsie stellt im Vergleich zur TRUS-Biopsie eine kostenintensivere Methode dar, die möglicherweise in Bezug auf sozioökonomische Unterschiede der Zielpopulation zu Konflikten hinsichtlich des Zugangs führen kann. Die Fusionsbiopsie als Erstbiopsie ist eine Selbstzahlerleistung, die derzeit nur von der PKV, aber nicht von der GKV erstattet wird [55]. Grundsätzlich ist es möglich, dass sich diejenigen Männer, die sich die Fusionsbiopsie als Erstbiopsie nicht leisten können, abgewertet fühlen. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass der Nutzen der Fusionsbiopsie bislang noch nicht anhand von patientenrelevanten Outcomes belegt werden konnte. Insgesamt ist nicht zu erwarten, dass sich durch die Fusionsbiopsie als Erstbiopsie Beziehungen und Machtverhältnisse zwischen verschiedenen Gruppen ändern.

Eine Veränderung gesellschaftlicher Perspektiven, Werte und Einstellungen durch die Fusionsbiopsie oder die TRUS-Biopsie sind nicht zu erwarten. Zudem ist für keine der beiden Technologien davon auszugehen, dass sich Besonderheiten in Bezug auf verschiedene kulturelle Kontexte ergeben und auch religiöse Konflikte sind nicht zu erwarten.

In Bezug auf die sozialen Aspekte der Fusionsbiopsie ist die Frage zu stellen, inwieweit es möglicherweise zu Verschiebungen im beruflichen Status einzelner Arztgruppen kommt. Für die Durchführung der Fusionsbiopsie ist mit den vorgelagerten mpMRT-Aufnahmen neben den Urologinnen und Urologen auch die Ärztegruppe der Radiologinnen und Radiologen in die Diagnostik eingebunden. Allerdings kommt ihnen mit der Durchführung und Befundung der mpMRT-Aufnahmen eine gegenüber der Entscheidung über die Durchführung sowie die Durchführung der Biopsie klar abgegrenzte zusätzliche Aufgabe zu. Insofern ist hier nicht von einer Änderung des beruflichen Status auszugehen.

In Bezug auf eine mögliche Veränderung des Verhaltens von Gruppen durch die Fusionsbiopsie als Erstbiopsie ist anzumerken, dass die Fusionsbiopsie derzeit einen geringeren Bekanntheitsgrad bei Männern besitzt, da es sich um eine vergleichsweise neue Methode handelt. Gleichzeitig könnten die Kosten im Rahmen der Erstbiopsie, die lediglich für PKV-Versicherte übernommen werden, der Akzeptanz der Fusionsbiopsie entgegenwirken. Denkbar wäre allerdings auch, dass das Gegenteil eintritt und die Männer das Verfahren aufgrund der höheren Kosten als besser einschätzen. Auch kann die Attraktivität von Kliniken und Praxen, die die Fusionsbiopsie anbieten, möglicherweise steigen. Dieses könnte zu einer Änderung der Akzeptanz und Nachfrage führen, wodurch die TRUS-Biopsie im Vergleich möglicherweise als schlechteres Verfahren angesehen wird und im Zuge dessen eine Abwertung erfährt. Demgegenüber wurde auf dem Patiententreffen die Befürchtung geäußert, dass durch den Kontrastmitteleinsatz beim mpMRT Nebenwirkungen hervorgerufen werden. Möglicher Widerstand gegen die Technologie könnte zudem auf Seiten der Ärztinnen und Ärzte aufgrund anderer Technik und/oder Funktionsweise oder auf Seiten des Personals aufgrund neuer/veränderter Aufgaben und Verantwortlichkeiten entstehen.

In Bezug auf die sozialen Aspekte stellt sich auch die Frage, ob die Technologie Auswirkungen auf die Selbstbestimmung hat. Die Fusionsbiopsie als Technologie an sich führt nicht zu einer Einschränkung oder Ausweitung der Selbstbestimmung. Vielmehr ist die Selbstbestimmung abhängig von Rahmenbedingungen wie der Aufklärung über alternative diagnostische Verfahren und mögliche Risiken, auch von der Vergütung der Leistung. Diejenigen Männer, die sich die Erstbiopsie mittels Fusionsbiopsie leisten können, haben die Möglichkeit, frei zu entscheiden, ob sie das bisherige Standardverfahren oder die Fusionsbiopsie als neue Methode wählen. In Bezug auf die Aufklärung und Information ging aus den Patientengesprächen hervor, dass sich die Betroffenen nicht ausreichend über die Möglichkeiten einer Untersuchung informiert fühlten. Auch die Informationen über mögliche Komplikationen und Nebenwirkungen, die aus einer Untersuchung mittels Fusionsbiopsie oder TRUS-Biopsie resultieren, wurden als nicht ausreichend empfunden.

Inwieweit die Fusionsbiopsie als Erstbiopsie von verschiedenen sozialen Gruppen unterschiedlich intensiv in Anspruch genommen wird und dies ggf. zu mehr Ungleichheit führt, ist von den genannten Aspekten wie Kosten und Vergütung, individuellen Präferenzen aber auch der räumlichen Erreichbarkeit abhängig. Die Fusionsbiopsie stellt wie die TRUS-Biopsie eine Leistung dar, die auch ambulant angeboten wird. Möglichkeiten zur Durchführung einer Fusionsbiopsie bestehen überwiegend in Prostatakarzinomzentren, die häufiger urban verortet sind [19]. Dennoch ist von einer weitestgehend flächendeckenden Verbreitung auszugehen. Das Erreichen dieser Zentren oder einer Klinik mit entsprechender technologischer Ausstattung kann für Männer, die auf dem Land wohnen oder nicht mobil sind, einen höheren zeitlichen Aufwand bedeuten.

Aus individueller und gesellschaftlicher Perspektive besitzt der Schutz der Gesundheit oberste Priorität. Vor diesem Hintergrund kann eine stärkere Berücksichtigung diagnostischer Alternativen, die mit statistisch signifikant höheren Detektionsraten von klinisch signifikanten Tumoren einhergehen, erwogen werden. Allerdings muss in diese Abwägung auch die klinische Effektivität in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (etwa Mortalität, Komplikationsraten und gesundheitsbezogene Lebensqualität) einbezogen werden.

### **6.3 Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten**

Es wurde eine orientierende Recherche zu rechtlichen Aspekten der Fusionsbiopsie durchgeführt. Auf Basis der Suchbegriffe wurden insgesamt 13 Publikationen bzw. Gesetzestexte identifiziert, die sich mit rechtlichen Rahmenbedingungen der Fusionsbiopsie auseinandersetzen. Zudem wurden im Rahmen des Patiententreffens, das am 31.10.2018 mit vier Betroffenen stattfand, rechtliche Aspekte im Zusammenhang mit der Fusionsbiopsie erfasst. Zusätzlich wurden die identifizierten Studien für die Nutzenbewertung und die gesundheitsökonomische Bewertung auf ihre Relevanz hin geprüft. Die Informationen wurden in Anlehnung an den von Brönneke et al. [43] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten aufbereitet.

Gemäß Bürgerlichem Gesetzbuch (BGB) und (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte (MBO-Ä) besteht vor jeder medizinischen Untersuchung und jedem medizinischen Eingriff eine Aufklärungspflicht gegenüber den Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Einwilligung zu der jeweiligen medizinischen Maßnahme. Dabei betrifft die Einwilligung einerseits die Umstände, die aus dem Eingriff resultieren und andererseits die zu erwartenden Risiken und Alternativen, die sich aus der Maßnahme ergeben. Für beide Verfahren Fusionsbiopsie und TRUS-Biopsie ist eine Patienteneinwilligung gemäß § 630d Abs. 1 BGB obligatorisch. Sollten die Patienten einwilligungsunfähig sein, ist die Einwilligung eines gesetzlichen Vertreters obligatorisch.

Hinsichtlich der Privatsphäre und des Datenschutzes bestehen für Ärztinnen und Ärzte gemäß MBO-Ä eine Schweige- und Dokumentationspflicht sowie eine Aufbewahrungspflicht ihrer

Dokumente für 10 Jahre. Die Aufbewahrungspflicht bezieht sich dabei auf die Patientenakte, die Proben und die MRT-Bilder. Die beiden letzteren sind insbesondere für die hier zu vergleichenden Technologien zu beachten. Darüber hinaus muss gemäß MBO-Ä auch eine reibungslose Weiterleitung und Aufbewahrung des Probenmaterials und der Aufzeichnungen gewährleistet sein, da im Falle der Erkrankung an einem Prostatakarzinom und bei den diagnostischen Methoden der Fusionsbiopsie und der TRUS-Biopsie mehrere Organisationen miteinander interagieren (Urologie und Radiologie, Krankenhaus und Praxis). Diese Anforderungen bestehen bei beiden diagnostischen Verfahren.

Ein weiterer Aspekt, der beide medizinische Verfahren gleichermaßen betrifft, ist die Informationspflicht der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes gem. § 630c Abs. 2 Satz 1 BGB. Demnach ist die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt dazu verpflichtet, den Patienten sämtliche mit der Behandlung in Verbindung stehende Maßnahmen, welche die Diagnose, Diagnostik und Therapie beinhalten, auf verständliche Art und Weise zu erläutern. Zudem stellt die Aufklärung des Patienten im Rahmen von Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms einen wesentlichen Grundsatz der guten klinischen Praxis dar.

In Bezug auf die Aufklärung über die Möglichkeit einer Alternative zur TRUS-Biopsie bei biopsienaiven Patienten ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Fusionsbiopsie von der aktuell gültigen S3-Leitlinie zurzeit als primäre diagnostische Methode nicht empfohlen wird und die mpMRT Fusionsbiopsie nur als Maßnahme zur Rebiopsie Erwähnung findet [7]. Insofern ist bei biopsienaiven Patienten eine Empfehlung zur TRUS-Biopsie als leitlinienkonform anzusehen.

Beide diagnostischen Verfahren sind auf dem deutschen Markt zugelassen und werden gleichermaßen der Risikoklasse IIa zugeordnet. Zur Risikoklasse IIa gehören all jene Medizinprodukte, die zur kurzzeitigen Anwendung bestimmt sind, es sei denn, sie werden in der Mundhöhle bis zum Rachen, im Gehörgang bis zum Trommelfell oder in der Nasenhöhle eingesetzt, was bei den hier vorliegenden medizinischen Verfahren nicht zutrifft. Hinsichtlich des Aspektes der Marktzulassung sind die Fusionsbiopsie und die TRUS-Biopsie ausschließlich den Medizinprodukten zuzuordnen.

Bei gegebener Indikation erfolgt die Kostenerstattung der TRUS-Biopsie für biopsienaive Versicherte durch die GKV (EBM) und PKV (GOÄ). Hingegen erfolgt bei der Fusionsbiopsie die Erstattung der Kosten ausschließlich durch die PKV (GOÄ). Die GKV (EBM) übernimmt derzeit keine Kosten für die Durchführung der Fusionsbiopsie bei biopsienaiven Männern.

Das Kosten – Nutzen – Verhältnis kann in Verbindung mit dem Wirtschaftlichkeitsgebot gemäß § 12 SGB V gesehen werden. Hierbei gilt für beide Verfahren, dass die Methode angesichts der rechtfertigenden Indikation ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein muss und das

Maß des Notwendigen nicht überschreiten darf. Hierzu korrespondierend muss eine Ärztin oder ein Arzt jene Methoden bevorzugen, die die geringsten Nebenwirkungen und gleichzeitig den größten Nutzen für den Patienten hervorbringt.

In Bezug auf die medizinischen Fachbereiche, die die vorliegenden medizinischen Verfahren anbieten, sind Unterschiede zu beobachten. Es entspricht in Deutschland gängiger Praxis, dass auf Anforderung der Urologin oder des Urologen ein mpMRT erfolgt und nach dessen Befundung durch die Radiologin oder den Radiologen das weitere diagnostische Vorgehen durch die Urologin oder den Urologen durchgeführt wird. Der Untersuchung vorausgehend muss eine „Einverständniserklärung zur Datenübermittlung“ gem. § 73 Abs. 1b SGB V zur Datenweitergabe zwischen Haus- und Facharzt bzw. in diesem Fall zwischen Urologin oder Urologe und Radiologin oder Radiologe erfolgen. Die Ausführung der TRUS-Biopsie erfordert in der Regel keine Weitergabe von Daten an Dritte.

#### **6.4 Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten**

Es wurde eine orientierende Recherche zu organisatorischen Aspekten der Fusionsbiopsie durchgeführt. Auf Basis der entsprechenden Suchkriterien wurden insgesamt 13 Publikationen identifiziert, die Angaben machen, die im Zusammenhang mit organisatorischen Aspekten der Fusionsbiopsie stehen. Einbezogen wurde auch eine Publikation, die im Rahmen der Recherchen zum Abschnitt Hintergrund dieses HTA Berichts identifiziert wurde [19]. Zudem wurden im Rahmen des Patiententreffens, das am 31.10.2018 mit vier Betroffenen stattfand, organisatorische Aspekte im Zusammenhang mit der Fusionsbiopsie erfasst. Außerdem wurden die identifizierten Studien für die Nutzenbewertung und die gesundheitsökonomische Bewertung auf ihre Relevanz hin geprüft.

In Bezug auf den Ort der Leistungserbringung handelt es sich bei der Fusionsbiopsie, wie bei der TRUS-Biopsie um eine Leistung, die im Rahmen der ambulanten Versorgung erbracht wird [19]. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Fusionsbiopsie zusätzlich mpMRT-Aufnahmen beinhaltet und überwiegend in Prostatazentren als ambulante Leistung erbracht wird [19,56-59]. Die TRUS-Biopsie kann durch eine Urologin oder einen Urologen in jeder urologischen Praxis erbracht werden [60].

In Bezug auf die erforderlichen Qualifikationen des Personals ist zu berücksichtigen, dass an der Fusionsbiopsie zwei Fachrichtungen beteiligt sind. Zudem wird eine entsprechende apparative Ausstattung benötigt. Für die Durchführung einer Fusionsbiopsie existieren zahlreiche verschiedene Biopsiesysteme und Softwarelösungen [28,38]. Die benötigte apparative Ausstattung hängt weiterhin von der angewandten Technik ab. Die Grundvoraussetzung ist das Vorhandensein eines Ultraschallgeräts mit TRUS-Schallsonde; dadurch sind die Bedingungen für die kognitive Fusionsbiopsie bereits gegeben [38]. Nach Püllen et al. [38] gibt es für die Durchführung der Fusionsbiopsie eine Lernkurve. Ganzer et al.

[39] zufolge stellt die kognitive Fusionsbiopsie höhere Anforderungen an den Untersucher als die softwaregestützte Fusionsbiopsie. Bei beiden Technologien wird die Biopsie selbst von einer Urologin oder einem Urologen, der die Qualifikation zur Biopsie durch eine fachärztliche Weiterbildung erlangt hat, durchgeführt [60].

Neben einer Richttabelle für die technischen Parameter der Durchführung einer mpMRT der Prostata, bietet die DRG (Deutsche Röntgengesellschaft) seit 2019 zwei Zertifikate (Q1- und Q2-Zertifikat) zur Weiterbildung für Fachärztinnen und Fachärzte der Radiologie an [61]. Ziel dieser Spezialzertifizierung ist es, strukturierte und flächendeckende Qualitätsstandards hinsichtlich der MRT-Diagnostik der Prostata zu setzen, u.a. um die Kenntnis und Anwendung des PI-RADS-Klassifikationssystems und die Weiter- und Ausbildung zu fördern [62]. Das Q1-Zertifikat richtet sich dabei an Fachärztinnen und Fachärzte der Radiologie, die vorwiegend diagnostische MRT-Untersuchungen durchführen und dabei 50 selbstständig durchgeführte mpMRT-Untersuchungen nachweisen müssen [63]. Das Q2-Zertifikat hingegen adressiert Fachärztinnen und Fachärzte der Radiologie, die in Zentren arbeiten und in Biopsieplanungen, Staging, posttherapeutischen Kontrollen und Rezidivdiagnostik involviert sind [61]. Dabei ist ein Nachweis über 500 selbstständig durchgeführte mpMRT-Untersuchungen notwendig sowie 50 histologisch gesicherte Prostatakarzinome [64]. Bis zum August 2020 haben ca. 200 Fachärztinnen und Fachärzte dieses Zertifikat erworben [65].

Bezüglich der Anwendungsbereiche, für die die beiden Technologien empfohlen werden, gibt es derzeit Unterschiede. Die TRUS-Biopsie wird von der deutschen S3-Leitlinie im Rahmen der ersten diagnostischen Abklärung des Verdachts auf Prostatakrebs bei Vorliegen einer Indikation empfohlen [9]. Zum Anwendungsbereich einer TRUS-Biopsie gehört neben der Erstbiopsie bei der Indikation zur Biopsie, auch die *Active Surveillance*, sowie die Therapiekontrolle. Nach einer Biopsie ohne Befund wird bei anhaltendem Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms (etwa anhaltend auffällige PSA-Werte) eine Rebiopsie empfohlen, die als TRUS-Biopsie oder als Fusionsbiopsie inklusive gezielter und systematischer Biopsie empfohlen wird [9].

Neben den Anwendungsbereichen gibt es auch Unterschiede im Prozess der Durchführung, da bei der Fusionsbiopsie die Bildgebung mittels mpMRT und die entsprechende Befundung vorgelagert sind. Bei der TRUS-Biopsie handelt es sich um keine zielgerichtete Probeentnahme, sondern eine systematische Entnahme der Stenzen aus vorgegebenen Bereichen, wohingegen bei der Fusionsbiopsie eine gezielte Gewebeentnahme aus den suspekten Arealen auf Basis der mpMRT-Befundung stattfindet. Damit erfordert die Fusionsbiopsie Kooperation und Kommunikation zwischen den Facharztgruppen der Urologinnen und Urologen und den Radiologinnen und Radiologen, eine sinnvolle Einbindung in bestehende Abläufe sowie eine Definition von Qualitätskriterien in Bezug auf Untersuchungs- und Befundqualität [21]. Hier gibt es beispielsweise Bestrebungen zur

Verbesserung der technischen Qualitätssicherung der Befundungen über das Qualitätstestat der Qualitäts-Ring-Radiologie gGmbH (QRR-Zertifikat) des Bund Deutscher Radiologen und der Deutschen Gesellschaft für Radiologie. Um das QRR-Zertifikat zu erhalten, muss der beantragende Arzt sieben Untersuchungen zur Überprüfung der Bild- und Untersuchungsqualität für eine mpMRT-Untersuchung vorlegen [66]. Zusätzlich sind eine kontinuierliche Weiterentwicklung verbindlicher und valider Standards zur radiologischen Befundung, wie bspw. das PI-RADS-Klassifikationssystem, für die Kommunikation unerlässlich [19]. Weiterhin könnte ggf. auch die Interoperabilität zwischen den von den Radiologinnen und Radiologen und den von den Urologinnen und Urologen verwendeten Systemen relevant werden. In einigen Fällen wird bei der Fusionsbiopsie auch eine spezialisierte Uroradiologin oder ein spezialisierter Uroradiologe [67] einbezogen. Im Anschluss an die gezielte Biopsie auf Basis der mpMRT-Bilder kann eine ergänzende systematische Biopsie durchgeführt werden. Die Auswertung der Gewebeentnahmen wird sowohl nach der TRUS-Biopsie als auch nach einer Fusionsbiopsie durch eine Pathologin oder einen Pathologen vorgenommen [19].

Im Hinblick auf weitere organisatorische Aspekte spielen Interessengruppen und die Planung von Kapazitäten und Investitionen eine Rolle. Betroffene könnten die Durchführung der Biopsie als Fusionsbiopsie wünschen. Gleichzeitig ist die Fusionsbiopsie als Erstbiopsie auch mit einem höheren Kostenaufwand verbunden. Aus Sicht von Vertreterinnen und Vertretern von Patienteninteressen stellt die Forderung nach einer Kostenübernahme der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie und eine bessere Patienteninformation eine Forderung zur Verbesserung der Versorgungssituation dar. Bezüglich der TRUS-Biopsie sind keine Interessenkonflikte auf Seiten der Ärztinnen und Ärzte oder Patienten zu erwarten, da es sich um eine empfohlene und akzeptierte Untersuchung handelt [9].

In Bezug auf die Planung von Kapazitäten und Investitionen ist zu berücksichtigen, dass es sich bei der TRUS-Biopsie um ein etabliertes Verfahren handelt, das überwiegend durch niedergelassene Urologinnen und Urologen in ihrer Praxis angeboten wird. Dabei entfällt eine kostenintensive Anschaffung zusätzlicher Geräte, da ein konventionelles Sonographiegerät verwendet werden kann. Entsprechend besteht eine flächendeckende Verbreitung in Deutschland und damit ein guter Zugang für Betroffene. Auch die Fusionsbiopsie wird als ambulante Leistung angeboten. Möglichkeiten zur Durchführung einer Fusionsbiopsie bestehen überwiegend in Prostatakarzinomzentren [19,56-59]. Deutschlandweit gibt es ca. 116 Prostatakarzinomzentren [68], die eher urban verortet und weniger häufig im ländlichen Bereich zugänglich sind, sodass es zu längeren Anfahrts- und Wartezeiten kommen kann. Es ist aber davon auszugehen, dass eine weitestgehende Verfügbarkeit von MRT-Geräten gewährleistet ist. Zu beachten ist, dass für die Durchführung einer softwaregestützten Fusionsbiopsie eine spezielle Ausrüstung erforderlich ist [19]. Aus Sicht der Urologinnen und Urologen ist zu berücksichtigen, dass es zwar eine Vielzahl von Herstellern gibt, die



unterschiedliche Systeme anbieten, allerdings handelt es sich bei softwaregestützten Fusionsbiopsiesystemen um eine kostenintensive Investition [28].

Hinsichtlich der Investitionen ist zu beachten, dass bei beiden Verfahren laufende Kosten in Form von regelmäßigen Wartungen der genutzten Geräte, sowie Fortbildungen für das behandelnde Personal anfallen.

## 7 Zusammenführung der Ergebnisse

Im Rahmen des vorliegenden HTA-Berichts wurde die Fragestellung untersucht, ob die Anwendung der Fusionsbiopsie im Vergleich zur Anwendung der transrektalen Ultraschall-Biopsie als diagnostisches Verfahren des Prostatakarzinoms zu besseren Ergebnissen in der diagnostisch-therapeutischen Kette führt. Dabei bezieht sich im vorliegenden HTA Fusionsbiopsie auf Strategien einer Bildgebung mittels mpMRT und deren Beurteilung anhand eines Klassifikationsschemas, wie in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Strategien zur Durchführung einer Fusionsbiopsie als Erstbiopsie

	<b>Strategie 1</b>	<b>Strategie 2</b>	<b>Strategie 3</b>	<b>Strategie 4</b>
mpMRT auffällig	FB allein	FB allein	FB + TRUS-Biopsie	FB + TRUS-Biopsie
mpMRT unauffällig	TRUS-Biopsie	keine Biopsie	TRUS-Biopsie	keine Biopsie
mpMRT: multiparametrischer Magnetresonanztomographie; TRUS: transrektaler Ultraschall; FB: Fusionsbiopsie				

Die im Rahmen dieses HTA vorgenommene Untersuchung zielt auf die folgenden Punkte:

- die Nutzenbewertung einer Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie bei biopsienaiven Männern mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte,
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten), die bei der Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie bei biopsienaiven Männern mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom entstehen,
- die Bewertung der Kosteneffektivität der Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie bei biopsienaiven Männern mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom sowie
- die Betrachtung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit der medizinischen Intervention verbunden sind.

In Bezug auf den Vergleich der Fusionsbiopsie mit der TRUS-Biopsie sind patientenrelevante Endpunkte für den vorliegenden Bericht von Bedeutung. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden drei RCTs identifiziert, die ein niedriges [45,46] bzw. hohes [47] endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial aufweisen.

Die drei RCTs untersuchten unterschiedliche Strategien zur Durchführung einer Fusionsbiopsie. Anzumerken ist, dass alle drei Studien die Detektionsraten als primären Endpunkt verwenden. Dabei weisen alle drei Studien auf eine höhere Detektionsrate von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen der Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie hin, die in zwei Studien auch statistisch signifikant ist [45,46]. Die RCT von Poriglia et al. [46] untersuchte die Strategie 1. In der RCT von Tontilla et al. [47] erhielten alle Patienten der Interventionsgruppe eine kognitive Fusionsbiopsie und eine TRUS-Biopsie unabhängig vom mpMRT-Befund. Poriglia et al. [46] berichteten keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten und Tontilla et al. [47] lediglich in sehr begrenztem Umfang. Kasivisvanathan et al. [45], die die Strategie 2 untersuchten, berichteten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten. Für die Endpunkte ohne Effektschätzer oder Konfidenzintervall wurden anhand der Angaben in der Studie eigene Berechnungen in Form der absoluten Risikoreduktion durchgeführt. Hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Anzahl der Rebiopsien und Behandlungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte. Damit ergibt sich bezüglich dieser Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder geringeren Schaden. Für den Endpunkt „vermeidene Biopsien“ zeigt sich ein Hinweis auf einen Effekt. Im Rahmen der PRECISION-Studie wurde gezeigt, dass bei mehr als einem Viertel (28 %) der Männer aufgrund eines unauffälligen Befunds (PI-RADS < 3) der vorgelagerten mpMRT-Aufnahmen keine Biopsie durchgeführt wurde. Die Vermeidung von Biopsien auf der Basis der Ergebnisse der vorgelagerten mpMRT-Aufnahmen wird als wesentlicher Vorteil der Fusionsbiopsie entsprechend der Strategie 2 bzw. 4 gesehen. Dieser Endpunkt ist jedoch nur dann patientenrelevant, wenn sich in Bezug auf Mortalität und Morbidität kein Nachteil für die Betroffenen ergibt, etwa aufgrund übersehener klinisch signifikanter Prostatakarzinome. Um das Risiko übersehener klinisch signifikanter Prostatakarzinome und deren Auswirkungen auf patientenrelevante Endpunkte wie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität abschätzen zu können, bedarf es eines längeren Nachbeobachtungszeitraums. Vor diesem Hintergrund lassen sich auch ethische Aspekte, die in Zusammenhang mit der Erwartung an die diagnostische Genauigkeit stehen, wie das persönliche Sicherheitsbedürfnis und die psychische Entlastung eines negativen Befundes, derzeit noch nicht abschließend bewerten. Daher bleiben weitere Forschungsergebnisse zum längerfristigen patientenrelevanten Nutzen sowie der Qualität des Klassifikationssystems oder eines geeigneten Grenzwertes für einen auffälligen bzw. unauffälligen mpMRT-Befund sowie Forschungsergebnisse zum Monitoring unauffälliger und zur Behandlung klinisch nicht signifikanter und klinisch signifikanter Prostatakarzinome abzuwarten. Zudem ist die Fort- und Weiterbildung von Radiologinnen und Radiologen als auch Urologinnen und Urologen wesentlich, um informierte Behandlungsentscheidungen auch unter Hinzunahme weiterer klinischer Faktoren zu treffen.

Auf Basis der Leistungen gemäß der GOÄ und des EBM ergeben sich Interventionskosten pro Patienten und Jahr in Höhe von 761,15 € für die Fusionsbiopsie. Davon sind 107,73 €

erstattungsfähig und 653,42 € nicht erstattungsfähig. Für die TRUS-Biopsie entstehen entsprechend Interventionskosten von 107,73 € pro Patienten und Jahr. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass durch die gegebene Budgetierung der GKV-Leistungen bei den meisten Facharztgruppen eine Abstufung (Honorarverteilungsvertrags-Quote) stattfindet, sodass die tatsächliche Vergütung 5 % bis 15 % geringer ist.

Hinsichtlich der Kosteneffektivität wurden im Rahmen der systematischen Recherche drei Studien identifiziert, die alle eine Kosten-Nutzwertanalyse für den Vergleich unterschiedlicher Varianten der Fusionsbiopsie mit der TRUS-Biopsie bei biopsienaiven Männern modellieren. Dabei bilden zwei Modelle das US-amerikanische und ein Modell das niederländische Gesundheitssystem ab. Aufgrund der Unterschiede in der zugrunde gelegten Literatur und der berücksichtigten Daten, der Willingness-to-pay-Schwellenwerte sowie der verglichenen Technologien bestehen Unsicherheiten in der Belastbarkeit der Ergebnisse. Die Autoren der Publikationen zu den Modellierungen schlussfolgerten, dass eine Fusionsbiopsie im Vergleich zu einer transrektalen Ultraschall-Biopsie kosteneffektiv bzw. die „optimale“ Strategie sein kann, wenn die Entscheidung hinsichtlich einer Biopsie auf Basis der mpMRT-Aufnahmen getroffen wird und bei unauffälligem mpMRT-Befund keine Biopsie durchgeführt wird. Hier ist aber zu bedenken, dass im Rahmen der Nutzenbewertung in diesem HTA kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder geringeren Schaden hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte abgeleitet werden konnte. Die Evidenzgrundlage der gesundheitsökonomischen Modellierung weicht erheblich von den Ergebnissen der Nutzenbewertung des vorliegenden HTAs ab. Zudem bestehen hinsichtlich der Modellierung methodische Unsicherheiten. Dies führt insgesamt dazu, dass eine Übertragung der Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Modellierungen auf die Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts nicht möglich ist und eine abschließende Bewertung der Kosteneffektivität im Rahmen des vorliegenden HTAs nicht erfolgen kann. Sollten Daten zum Nutzen der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie aus Studien mit längerem Beobachtungszeitraum vorliegen, stellt sich die Frage der Kosteneffektivität möglicherweise neu.

Entsprechend können auch die Fragen der Wirtschaftlichkeit nicht abschließend beantwortet werden. Derzeit ist die Fusionsbiopsie als Erstbiopsie nicht Teil der Regelversorgung und die Kosten werden nicht von der GKV übernommen. Das bedeutet, dass nur PKV-Versicherte und Selbstzahler Zugang zur Fusionsbiopsie als Erstbiopsie haben. Generell ist die Möglichkeit der Wahlfreiheit für Betroffene ein wichtiger Faktor. Die Selbstbestimmung in Bezug auf den Zugang und die Wahl der diagnostischen Methode wird in diesem Fall vom sozioökonomischen Status beeinflusst. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass aktuell keine abschließende Beurteilung der Nutzen- und Schadenspotenziale möglich ist.

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der gesundheitsökonomischen Bewertung in diesem HTA ist eine abschließende Bewertung der ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekte nur bedingt möglich.

## 8 Diskussion

Bei dem Prostatakarzinom handelt es sich um eine vergleichsweise häufige Krebserkrankung, deren Inzidenz in Deutschland bei 57.370 Männern im Jahr 2014 liegt. Ein erhöhtes Risiko liegt vor für Männer mit erhöhtem Alter, positiver Familienanamnese [7,8] und bestimmter ethnischer Herkunft. Im Rahmen der Krebsfrüherkennungsuntersuchungen, die von der GKV übernommen werden, ist auch eine DRU zur Früherkennung des Prostatakarzinoms möglich. Daneben kann auch ein PSA-Test als Selbstzahlerleistung zur Früherkennung des Prostatakarzinoms in Anspruch genommen werden. Ein positiver Befund im Rahmen dieser Screeninguntersuchungen gibt allerdings noch nicht an, ob ein klinisch signifikanter Tumor vorliegt, zudem können erhöhte PSA-Werte auch aus anderen Gründen auftreten. Daher ist eine diagnostische Abklärung des positiven Screeningbefunds in Form einer Biopsie der Prostata erforderlich. Diese wird in Deutschland als TRUS-Biopsie durchgeführt, bei der unter Ultraschallkontrolle systematisch Gewebezyylinder aus den verschiedenen Arealen der Prostata entnommen werden. Diese Untersuchung stellt bei vorliegender Indikation eine Regelleistung der GKV dar. Aufgrund der systematischen Entnahme der Gewebezyylinder kann im Rahmen der ersten Biopsie ein vorhandenes Prostatakarzinom nicht notwendigerweise sofort identifiziert werden. Der Befund der Erstbiopsie ist dann negativ, obwohl weiterhin erhöhte PSA-Werte vorliegen, in deren Folge eine Rebiopsie erforderlich wird. Die Ungewissheit hinsichtlich des eigenen Gesundheitszustands wird von den Betroffenen als starke Belastung erlebt. Zudem werden im Rahmen der TRUS-Biopsie auch klinisch nicht signifikante Tumore entdeckt, die zu Lebzeiten eines Betroffenen wahrscheinlich zu keiner karzinomassoziierten Mortalität und Morbidität geführt hätten. Die Detektion von klinisch nicht signifikanten Tumoren ist vor dem Hintergrund einer möglichen Überdiagnostik und Übertherapie zu diskutieren.

Ausgehend von der Fragestellung, ob Männer von der Fusionsbiopsie bereits als Erstbiopsie profitieren können, indem z. B. frühzeitiger behandlungsbedürftige Erkrankungen identifiziert und unnötige Untersuchungen vermieden werden können, wurde die Fusionsbiopsie allein (softwaregestützt oder kognitiv, mit transrektalem oder transperinealem Zugang, mit mpMRT sowie einer Magnetfeldstärke von 1,5 oder 3,0 Tesla) oder in Kombination mit einer TRUS-Biopsie im Hinblick auf die gesamte diagnostisch-therapeutische Kette mit der TRUS-Biopsie verglichen. Die Zielpopulation im vorliegenden HTA-Bericht bilden erwachsene, biopsienaive Männer mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom und der Indikation zur Prostatabiopsie.

Dabei wurden eine Nutzenbewertung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, eine gesundheitsökonomische Bewertung sowie eine Bewertung der ethischen, rechtlichen, sozialen und organisatorischen Aspekte vorgenommen. Zusätzlich wurden im Rahmen der Nutzenbewertung auch Ergebnisse der eingeschlossenen RCTs zur Detektionsrate von klinisch signifikanten und klinisch nicht signifikanten Prostatakarzinomen ergänzend berichtet.

Im Rahmen des vorliegenden HTA-Berichts wurden drei RCTs identifiziert. Darunter zeigen zwei RCTs für die Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie eine statistisch signifikant höhere Entdeckungsrate klinisch signifikanter Tumore. In der dritten Studie zeigt sich zwar ebenfalls eine höhere Entdeckungsrate, die allerdings statistisch nicht signifikant ist. Allerdings ist hier folgendes zu bedenken: Zur Abschätzung des Nutzens der Fusionsbiopsie ist es wichtig, dass sich die günstigeren Entdeckungsraten auch in einer Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte (etwa Mortalität, Morbidität, (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität) niederschlagen, allerdings liegen hierzu bislang nur wenige Daten vor.

Es konnte in den für die Nutzenbewertung einbezogenen Studien nicht gezeigt werden, dass die Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie zu einer Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte führt. In Bezug auf (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse zeigen sich lediglich geringfügige Unterschiede, aus denen sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder geringeren Schaden ableiten lässt [45,47]. Auch in Bezug auf Mortalität, Anzahl der Behandlungen, Anzahl der Rebiopsien und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine Effekte [45].

Hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunktes „vermiedene Biopsien“ liegt ein Hinweis auf einen Effekt auf Basis der Daten der multizentrischen Studie [45] vor. Dieser Endpunkt ist jedoch nur dann patientenrelevant, wenn sich in Bezug auf Mortalität und Morbidität kein Nachteil für die Betroffenen, etwa aufgrund übersehener klinisch signifikanter Prostatakarzinome, ergeben. Eine Einschätzung und Abwägung des Risikos übersehener klinisch signifikanter Prostatakarzinome ist auf Basis der derzeit vorliegenden Literatur nicht möglich, da es keine Studien mit Langzeitbeobachtung von Patienten mit vermiedener Biopsie gibt. Dabei bleiben auch die Publikation der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der in diesem HTA einbezogenen italienischen Studie sowie die Publikation weiterer Ergebnisse aus der PRECISION-Studie abzuwarten. Des Weiteren könnten weitere Studien, wie bspw. die PRIMA-Studie (Primary diagnosis of clinically significant PRostate cancer by combination of PSA and multiparametric magnetic resonance IMAGING) Erkenntnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte liefern, wodurch eine differenziertere Bewertung der Möglichkeit einer vorgelagerten mpMRT-Aufnahme in der Diagnostik von Prostatakarzinomen bei biopsienaiven Männern ermöglicht würde [69]. Bei der PRIMA-Studie handelt es sich um eine multizentrische randomisierte prospektive Studie, in der bei Verdacht auf Prostatakarzinom die bisherige Vorgehensweise in der Prostatakarzinomdiagnostik mit einer diagnostischen Vorgehensweise verglichen werden soll, bei der die vorgelagerte mpMRT zusammen mit dem PSA-Wert und der Tastuntersuchung der Prostata kombiniert wird. Inwieweit diese Kombination zu einer sicheren Diagnostik beitragen und unnötige Biopsien, Nebenwirkungen sowie Unter- und Übertherapien vermeiden kann, soll im Rahmen der Evaluation der Studie gezeigt werden [69].

Eine Berücksichtigung diagnostischer Alternativen, die mit statistisch signifikant höheren Detektionsraten von klinisch signifikanten Tumoren einhergehen, erscheint diskutabel, wenn damit ein Nutzen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Komplikationsraten und gesundheitsbezogene Lebensqualität einhergeht. Hierzu kann allerdings auf Basis der bislang vorliegenden RCTs keine Aussage getroffen werden.

In den vorliegenden Studien wurden verschiedene Strategien, Verfahren (kognitiv oder softwaregestützt) sowie Zugänge (transrektal oder transperineal) der Fusionsbiopsie untersucht. In den für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden kognitive und softwaregestützte Fusionsbiopsien sowohl transrektal als auch transperineal durchgeführt. In der Studie von Kasisvisvanathan et al. [45] wurden die meisten Fusionsbiopsien transrektal mittels softwaregestützter Fusionsbiopsie durchgeführt. Auch in der Studie von Porpiglia et al. [46] wurden ca. zwei Drittel der Fusionsbiopsie transrektal durchgeführt. Vorteil der transperinealen Biopsie ist, dass Bereiche des Apex und des ventralen Bereichs der Prostata besser erreicht werden und es zu weniger Infektionen und rektalen Blutungen kommt [17,18]. Auf Basis der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien lassen sich keine Informationen ableiten, wie sich Zugang oder Verfahren auf die Detektionsrate oder patientenrelevante Endpunkte, wie bspw. unerwünschte Ereignisse, auswirken. In der Darstellung der Ergebnisse der Studie wird dahingehend nicht differenziert. Hier sind weitere qualitativ hochwertige Studien erforderlich.

Für die Bewertung der gesundheitsökonomischen Dimension wurden drei gesundheitsökonomische Modellierungen identifiziert. Die Autoren der Publikation der Modelle geben an, dass eine Fusionsbiopsie bzw. eine Fusionsbiopsie in Kombination mit einer direkt anschließenden TRUS-Biopsie im Vergleich zu einer TRUS-Biopsie kosteneffektiv bzw. die „optimale“ Strategie sein kann, wenn die Entscheidung hinsichtlich einer Biopsie auf Basis der mpMRT getroffen wird und bei unauffälliger mpMRT keine Biopsie durchgeführt wird. Diese Ergebnisse müssen vor dem Hintergrund eingeordnet werden, dass in den Modellen vermiedene Biopsien und damit verbundene vermiedene Infektionen sowie geringere Detektionsraten klinisch nicht signifikanter Tumore als nutzwertstiftend angesehen werden. Hier ist aber zu bedenken, dass im Rahmen der Nutzenbewertung in diesem HTA kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder geringeren Schaden hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte abgeleitet werden konnte. Die Evidenzgrundlage der gesundheitsökonomischen Modellierung weicht erheblich von den Ergebnissen der Nutzenbewertung des vorliegenden HTAs ab. Zudem bestehen hinsichtlich der Modellierung methodische Unsicherheiten. Dies führt insgesamt dazu, dass eine Übertragung der Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Modellierungen auf die Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts nicht möglich ist und eine abschließende Bewertung der Kosteneffektivität im Rahmen des vorliegenden HTAs nicht erfolgen kann. Sollten Daten zum Nutzen der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie aus Studien mit



längerem Beobachtungszeitraum vorliegen, stellt sich die Frage der Kosteneffektivität möglicherweise neu.

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der gesundheitsökonomischen Bewertung in diesem HTA ist eine abschließende Diskussion der ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekte nur bedingt möglich. Aus individueller und gesellschaftlicher Perspektive besitzen der Schutz der Gesundheit und das Prinzip des Nicht-Schadens oberste Priorität. Aus Patientenperspektive kommt den Aspekten diagnostische Genauigkeit – und damit dem Wunsch nach einer sicheren Diagnose –, psychische und physische Belastungen durch den Eingriff, Kosten der Untersuchung sowie Information und Aufklärung hinsichtlich der diagnostisch-therapeutischen Kette ein hoher Stellenwert zu. Aus gesundheitspolitischer Perspektive stellt sich die Frage nach der Versorgungsqualität, aber auch nach Strategien zur Finanzierung der Technologie. Generell ist die Möglichkeit der Wahlfreiheit für Betroffene ein wichtiger Faktor. Die Selbstbestimmung wird in diesem Fall vom sozioökonomischen Status des Mannes beeinflusst. Die GKV übernimmt, bei Vorliegen einer Indikation zur TRUS-Biopsie, deren Kosten. Demgegenüber müssen die zusätzlichen Kosten für die Fusionsbiopsie von den Männern selbst getragen werden bzw. werden von der PKV übernommen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass für die Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie zwar höhere Entdeckungsraten klinisch signifikanter Tumore belegt sind, allerdings bislang nicht gezeigt werden konnte, dass die Fusionsbiopsie auch zu einer Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte führt.

### **8.1 HTA-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen**

Unter den Treffern der systematischen Recherche befanden sich auch mehrere systematische Übersichtsarbeiten, die die Evidenzlage zur Fusionsbiopsie erfassen [25,28,70-75]. In allen Übersichtsarbeiten lag der Fokus auf der diagnostischen Genauigkeit, unter anderem mit Blick auf klinisch signifikante Prostatakarzinome. Patientenrelevante Outcomes, wie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, werden in den Übersichtsarbeiten nicht berücksichtigt. Die der Nutzenbewertung in der vorliegenden Arbeit zugrundeliegenden randomisierten kontrollierten Studien von Kasivisvanathan et al. [45] und Porpiglia et al. [46] werden in keiner der drei Übersichtsarbeiten, Tonttila et al. [47] lediglich in einer systematischen Übersicht, berücksichtigt.

Die aktuellste der Übersichtsarbeiten Drost et al. [25] bezieht ausschließlich Querschnittstudien ein, die die Ergebnisse der Fusionsbiopsie (Strategie 2) sowie der TRUS-Biopsie anhand einer Template Biopsie als Referenzstandards verifizieren. Lediglich die RCT von Tonttila et al. [47] wird eingeschlossen, während die RCTs von Kasivisvanathan et al. [45] und Porpiglia et al. [46] ausgeschlossen werden, da die Untersuchungen in zwei unterschiedlichen Gruppen durchgeführt werden. Unter Einbeziehung von insgesamt acht Studien erreicht die Fusionsbiopsie (Strategie 2) in einer gemischten Population von biopsienaiven und

nichtbiopsienativen Männern bezogen auf ISUP Grad 2 oder höher eine gepoolte Sensitivität von 72 % und eine Spezifität von 96 % (vgl. Tabelle 6). Die Sensitivität der TRUS-Biopsie ist mit 63 % deutlich niedriger, die Spezifität liegt bei 100 %. Die Ergebnisse von Drost et al. [25] deuten somit darauf hin, dass die Fusionsbiopsie (Strategie 2) im Vergleich zur TRUS-Biopsie mehr Prostatakarzinome (ISUP Grad 2 oder höher) und weniger Prostatakarzinome mit ISUP Grad 1 entdecken kann. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Autoren die Qualität der einbezogenen Studien als niedrig einstufen.

Bezogen auf die Sensitivität der Fusionsbiopsie (Strategie 2) zeigen die Ergebnisse von Sathianathan et al. [74] in eine ähnliche Richtung. Auf der Basis von insgesamt 15 Studien ermitteln die Autoren eine gepoolte Sensitivität von 78,3 % (95%-KI: [75 %;–81,4 %]) bezogen auf die Entdeckung klinisch signifikanter Prostatakarzinome (Gleason 3+4). Dabei werden allerdings Studien mit einer deutlich heterogeneren Studienpopulation, beispielsweise auch Männer unter *Active Surveillance*, einbezogen. Insgesamt bewerten auch Sathianathan et al. [74] die Qualität der eingeschlossenen Studien als niedrig.

Gayet et al. [72] beziehen ausschließlich prospektive kontrollierte Studien ein, die im Zeitraum zwischen 2004 und 2015 publiziert wurden. Insgesamt werden 11 Studien identifiziert, von denen drei Studien ausschließlich biopsienative Männer einschließen. Dabei werden für die Fusionsbiopsie Entdeckungsraten zwischen 53,9 % und 79,5 % berichtet, während die Entdeckungsraten der TRUS-Biopsie zwischen 33,1 % und 56,6 % liegen. Dabei weist eine Studie den Vergleich der Entdeckungsraten klinisch signifikanter Tumore aus, der für die Fusionsbiopsie mit 43,3 % höher ist als für die TRUS-Biopsie (36,8 %).

Die Übersichtsarbeit von Valerio et al. [75] bezieht insgesamt 14 Studien ein, darunter drei Studien, die ausschließlich biopsienative Männer einbeziehen. Die Entdeckungsrate klinisch signifikanter Tumore wird ebenfalls in der Übersichtsarbeit von Gayet et al. [72] berichteten Studie benannt. In den vorliegenden HTA konnten drei randomisierte kontrollierte Studien einbezogen werden, in denen auch Angaben zur Entdeckungsrate klinisch signifikanter Tumore gemacht wurden. Dabei zeigen alle drei Studien eine mit 38 % bis 55 % höhere Entdeckungsrate in der Gruppe der Männer mit Fusionsbiopsie als in der Gruppe mit TRUS-Biopsie (18,1 % bis 45 %). In zwei Studien sind diese Unterschiede statistisch signifikant [45,46].

In der Übersichtsarbeit von Drost et al. [25] erfolgt der Hinweis auf zwei prospektive multizentrische Studien [76,77]. Diese Studien vergleichen die Detektionsrate der Fusionsbiopsie mit der TRUS-Biopsie in einer Kohorte mit auffälligem mpMRT-Befund (Likert-Scale  $\geq 3$  bzw. PI-RADS  $\geq 3$ ) ohne zeitlich parallele Vergleichsgruppe [76,77]. Eingeschlossene Patienten mit unauffälligem mpMRT-Befund erhalten eine TRUS-Biopsie (Strategie 3) [76,77]. Anzumerken ist, dass in der Studie von Van der Leest et al. [77] ausschließlich die in-bore Fusionsbiopsie eingesetzt wird, die nicht Gegenstand des vorliegenden HTA-Berichts ist. In

beiden Studien werden vergleichbare Detektionsraten klinisch signifikanter Prostatakarzinome für die Fusionsbiopsie und die TRUS-Biopsie berichtet. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant. Die Detektionsrate klinisch nicht signifikanter Prostatakarzinome der Fusionsbiopsie war im Vergleich zur TRUS-Biopsie um ca. 10 % bis 14 % geringer. Diese Ergebnisse waren in beiden Studien statistisch signifikant. Für 21 % bzw. 49,9 % der Männer berichteten die Autoren einen negativen mpMRT-Befund [76,77]. Van der Leest et al. [77] erklären den vergleichsweise hohen Anteil von Männern mit unauffälligem mpMRT-Befund damit, dass es sich zum einen um eine Population mit niedriger Prävalenz handelte und zum anderen eine hohe Qualitätssicherung und Expertise in der Bewertung der mpMRT-Befunde vorlag. Nur 6 % der Fälle wurden mit PI-RADS 3 bewertet [77].

In den Übersichtsarbeiten und den für diesen HTA eingeschlossenen RCTs werden unterschiedliche Verfahren sowie Strategien zur Durchführung der Fusionsbiopsie betrachtet. Die Übersichtsarbeiten stützen sich auf Studien, die ein, zum Teil deutlich, heterogeneres Patientenkollektiv einbeziehen. Insgesamt deuten die Ergebnisse zur Sensitivität [25] und die in anderen Übersichtsarbeiten berichteten sowie in den in diesen HTA einbezogenen Studien ermittelten Entdeckungsraten [45-47] darauf hin, dass im Rahmen der Fusionsbiopsie mehr klinisch signifikante Prostatakarzinome entdeckt werden als mit der TRUS-Biopsie. Gleichzeitig gibt es aber Hinweise darauf, dass eine alleinige Fusionsbiopsie (Fusionsbiopsie: Strategie 2) klinisch signifikante Prostatakarzinome übersehen kann, die im Rahmen einer TRUS-Biopsie gefunden werden [9,46].

Insgesamt ist die höhere Sensitivität bzw. höhere Entdeckungsrate der Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie in Bezug auf klinisch signifikante Prostatakarzinome in Kombination mit der Reduzierung der Detektionsrate von klinisch nicht signifikanten Prostatakarzinomen vielversprechend. Der vorliegende HTA zielt durch seine Fragestellung nicht darauf ab, die diagnostische Genauigkeit zu bewerten, sondern eine Nutzenbewertung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vorzunehmen. Die Erkenntnisse der systematischen Übersichtsarbeiten liefern aber einen Beitrag zur Einschätzung der unterschiedlichen Strategien.

## **8.2 HTA-Bericht im Vergleich zu Leitlinien**

Die aktuelle S3-Leitlinie aus dem Leitlinienprogramm Onkologie empfiehlt, dass die Fusionsbiopsie nach aktuellem Stand der Forschung und Meinungen der Experten als Rebiopsie-Maßnahme im Rahmen der Diagnostik des Prostatakarzinoms Anwendung finden sollte [9]. Diese Empfehlung gründet sich auf mehrere Übersichtsarbeiten, die übereinstimmend festhalten, dass bei vorheriger negativer TRUS-Biopsie und einem fortbestehenden Verdacht eine erneute Biopsie mittels Fusionsbiopsie eine höhere Entdeckungsrate besitzt als die TRUS-Biopsie. Dabei wird von der S3-Leitlinie der Begriff der Fusionsbiopsie in diesem Kontext nicht als solcher verwendet, sondern von einer „Bildgebung

mittels mpMRT und anschließender gezielter Biopsie“ gesprochen [9]. Zusammenfassend empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie nach negativer TRUS-Biopsie und bestehendem Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms, eine gezielte Biopsie in Kombination mit systematischer Stanzentnahme auf Basis von mpMRT-Bildern durchzuführen [9]. Begründet wird diese Empfehlung damit, dass dem betroffenen Mann nach erneutem negativem Befund weitere Biopsien erspart blieben. Diese Empfehlung wurde 2018 publiziert.

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung im vorliegenden HTA-Bericht bilden erwachsene, biopsienaive Männer mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom und der Indikation zur Prostatabiopsie. Die Prüfintervention bildete die Fusionsbiopsie allein (softwaregestützt oder kognitiv, mit transrektalem oder transperinealem Zugang, mit multiparametrischer MRT sowie einer Magnetfeldstärke von 1,5 oder 3,0 Tesla) oder in Kombination mit einer TRUS-Biopsie im Hinblick auf die gesamte diagnostisch-therapeutische Kette. Als Vergleichsintervention galt die TRUS-Biopsie, die für diese Zielgruppe in der aktuellen S3-Leitlinie empfohlen wird.

Die Leitlinienempfehlungen stützen sich auf 5 Studien, die die Fusionsbiopsie bei Rebiopsien im Vergleich zur TRUS-Biopsie untersuchen. Diese Studien zeigen eine signifikant höhere Entdeckungsrate klinisch signifikanter Tumore in der untersuchten Zielpopulation. Eine höhere Entdeckungsrate klinisch signifikanter Tumore bei biopsienaiven Männern durch die Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie zeigt sich auch in den RCTs, die in den vorliegenden HTA-Bericht einbezogenen wurden, wobei dieser Zusammenhang in zwei Studien statistisch signifikant ist. Dabei ist anzumerken, dass es sich bei den Studien mit statistisch signifikanten Effekten um aktuelle Studien handelt, die 2017 und 2018 publiziert wurden und zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie noch nicht vorlagen.

Dabei ergeben sich auf Basis der in die Nutzenbewertung für den vorliegenden HTA einbezogenen Studien keine Anhaltspunkte für einen höheren Nutzen oder geringeren Schaden der Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Anzahl der Behandlungen sowie Anzahl der Rebiopsien. Für den Endpunkt „vermiedene Biopsien“ zeigt sich ein Hinweis auf einen Effekt der Fusionsbiopsie (Strategie 2) im Vergleich zur TRUS-Biopsie. Die Vermeidung von Biopsien auf der Basis der Ergebnisse der vorgelagerten mpMRT-Aufnahmen wird als wesentlicher Vorteil der Fusionsbiopsie entsprechend der Strategien 2 und 4 gesehen. Dieser Endpunkt ist jedoch nur dann patientenrelevant, wenn sich in Bezug auf Mortalität und Morbidität kein Nachteil für den Betroffenen ergeben. Aufgrund des Risikos falsch negativer Befunde empfiehlt die S3-Leitlinie [9] die Strategie 3 (Fusionsbiopsie in Kombination mit einer direkt anschließenden TRUS-Biopsie).

Abgesehen von der Rebiopsie, empfehlen die Autoren der deutschen S3-Leitlinie ein MRT vor Indikationsstellung auch für Patienten, die eine *Active Surveillance* als Therapieoption erwägen [9]. Basierend auf Kohortenstudien wird erläutert, dass durch ein MRT die Wahrscheinlichkeit für ein späteres Upgrading des Gleason-Scores reduziert würde. Für einen langfristigen Nutzen dieses Vorgehens liege aber noch keine eindeutige Evidenz vor. Die S3-Leitlinie folgt hier der Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE), die diesen Schritt aber im Rahmen der Vereinheitlichung der bis dahin bestehenden Protokolle der britischen Krebszentren empfiehlt [9,78]. Dieselbe Vorgehensweise vor einer Entscheidung für *Active Surveillance* wird in der Leitlinie der European Association of Urology (EAU) empfohlen [79]. Die Autoren der Studie beziehen sich auf eine Übersichtsarbeit, der zur Folge eine Fusionsbiopsie in Kombination mit einer TRUS-Biopsie in bis zu 27 % der Fälle zu einem Upgrading führte. Die Fusionsbiopsie soll die Sicherheit der Diagnose für die betroffenen Männer und damit die Entscheidung für eine *Active Surveillance* erhöhen.

Anders als die S3-Leitlinie empfehlen die Autoren der 2019 aktualisierten EAU Leitlinie bei biopsienaiven Männern mit Verdacht auf Prostatakarzinom eine mpMRT vor einer Biopsie [79]. Im Falle eines auffälligen mpMRT-Befunds (PI-RADS  $\geq 3$ ) wird eine Fusionsbiopsie in Kombination mit einer systematischen Biopsie empfohlen [79]. Bei einem unauffälligen mpMRT-Befund (PI-RADS  $< 3$ ) und einem geringen klinischen Verdacht empfehlen die Autoren der EAU Leitlinie, keine Biopsie durchzuführen, wobei diese Entscheidung gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden sollte [79]. Die Empfehlungen der NICE Leitlinie stimmen mit denen der EAU Leitlinie überein. Die hier beschriebene Vorgehensweise entspricht der Strategie 4.

Diese Empfehlungen zur Vorgehensweise bei Erstbiopsie wurden in der Leitlinie der EAU auf Basis der Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit von Drost et al. [25] (s. Kapitel 8.1) aufgenommen. In den Ausführungen zu den Empfehlungen der EAU Leitlinie berichten die Autoren, dass insbesondere bei Patienten mit vorheriger Biopsie die Detektionsrate der Fusionsbiopsie für klinisch signifikante Tumore (ISUP Grad 2 und größer) im Vergleich zur TRUS-Biopsie günstiger sei. Dieser Unterschied sei für biopsienaive Männer weniger deutlich. Dennoch kommen die Autoren der EAU Leitlinie unter Berücksichtigung der Ergebnisse der PRECISION-Studie [45] sowie der Kohortenstudien von Rouvière et al. [76] und Van der Leest et al. [77] zu dem Schluss, dass die Fusionsbiopsie in Bezug auf die Detektionsrate günstigere Ergebnisse erziele [79]. Die Autoren führen basierend auf der Übersichtsarbeit von Drost et al. [25] zudem aus, dass aufgrund der vermiedenen Biopsien bei Patienten mit unauffälligem MRT-Befund (PI-RADS  $< 3$ ) (Strategie 2 bzw. 4) 11 % von Tumoren mit ISUP Grad 2 und größer übersehen würden [79].

### **8.3 Fusionsbiopsie als Erstbiopsie: Vergleich der Strategien zum Vorgehen bei auffälliger bzw. unauffälliger mpMRT**

Diagnostische Maßnahmen, deren Ziel in der verbesserten Detektion von Prostatakarzinomen liegt, sollten nicht nur die Diagnostik selbst verbessern, sondern auch zu einem Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte führen. Dieser Frage nachzugehen war u.a. Ziel des vorliegenden HTA-Berichts. In den vorangegangenen Kapiteln wurde die aktuelle Evidenzlage dargestellt. Verschiedenen Studien und Übersichtsarbeiten ist zu entnehmen, dass die Fusionsbiopsie mehr klinisch signifikante Tumore und weniger klinisch nicht signifikante Tumore als die TRUS-Biopsie im Rahmen der Erstbiopsie entdeckt [25,45]. Das Potential der Fusionsbiopsie in der Prostatakarzinomdiagnostik ist abhängig davon, wie die Fusionsbiopsie eingesetzt wird (vgl. Tabelle 1), welche Kriterien die Grundlage für die Bewertung der MRT-Bilder bilden sowie von den Erfahrungen und Kenntnissen des untersuchenden Personals. Im Folgenden wird diskutiert, wie sich eine Umsetzung der verschiedenen Strategien auf die Versorgung auswirken könnte, was bei der Anwendung der Fusionsbiopsie in der Prostatakarzinomdiagnostik bereits gut belegt ist und wo weiterhin Forschungsbedarf besteht.

Mit einer vorgelagerten mpMRT-Bildgebung und einer ggf. anschließenden möglichen Fusionsbiopsie verbindet sich die Erwartung, unnötige Biopsien und das damit einhergehende Risiko für (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse zu vermeiden sowie im Falle auffälliger mpMRT-Aufnahmen präzisere Informationen zu erhalten, die eine gezielte Gewebeentnahme ermöglichen. Weiterhin besteht die Erwartung, dass die Fusionsbiopsie zuverlässiger zwischen klinisch signifikanten und klinisch nicht signifikanten Prostatakarzinomen unterscheiden und das Risiko für ein späteres Upgrading des Gleason-Score reduzieren kann.

An eine vorgelagerte Bildgebung mittels mpMRT und ggf. anschließende Fusionbiopsie knüpft sich auch die Hoffnung der behandelnden Urologin oder des behandelnden Urologen, durch eine verbesserte Detektionsrate eine informierte Behandlungsentscheidung gemeinsam mit dem Patienten treffen zu können, ohne den Patienten unnötig zu belasten. Zudem könnte eine verbesserte Bildgebung mittels mpMRT zusammen mit weiteren klinischen Faktoren die Möglichkeiten der Risikostratifizierung und der damit verbundenen Behandlungsmöglichkeiten erweitern. Zusammengefasst knüpfen sich die folgenden Erwartungen an das diagnostische Verfahren der Fusionsbiopsie:

- Überdiagnostik (und -therapie) könnte reduziert werden, aufgrund der im Vergleich zur TRUS-Biopsie niedrigeren Detektionsrate klinisch nicht signifikanter Prostatakarzinome. Bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wird daher im Vergleich zur TRUS-Biopsie folgendes erwartet:
  - seltenere Einleitung kurativer Therapien, von denen Patienten bezüglich einer Verbesserung der Morbidität und Mortalität nicht profitieren würden. Insofern

- könnten unnötige kurative Therapieverfahren und ihre Nebenwirkungen vermieden und die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert werden,
- Vermeidung von Biopsien und somit auch Vermeidung einer Patientenbelastung sowie (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse.
  - Die Detektion behandlungsbedürftiger klinisch signifikanter Karzinome könnte verbessert werden und behandlungsbedürftige Prostatakarzinome könnten rechtzeitig detektiert und einer Behandlung zugeführt werden. Damit würden dem Patienten Belastungen durch aggressivere Behandlungsmethoden sowie einer schlechteren Prognose erspart. Bezüglich patientenrelevanter Endpunkte würde aufgrund der frühzeitigeren Diagnose und Behandlung im Vergleich zur TRUS-Biopsie folgendes erwartet:
    - verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgrund der Möglichkeit, weniger aggressive Therapien zu wählen,
    - verbesserte Morbidität, da langfristig mehr metasierende Erkrankungen vermieden würden,
    - geringere Mortalität, da langfristig mehr fortgeschrittene und somit potenziell tödliche Krankheitsverläufe vermieden würden.

Inwieweit die genannten Vorteile einer verbesserten Detektionsrate und somit auch ein Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte erreicht werden könnten, ist auch von der verwendeten Strategie abhängig. Der Vorteil der Fusionsbiopsie bei biopsienaiven Männern mehr klinisch signifikante Prostatakarzinome im Vergleich zur TRUS-Biopsie allein zu entdecken ist für alle vier Strategien zu erwarten. Inwieweit aber die übrigen oben dargestellten Erwartungen erfüllt werden können, ist in den einzelnen Strategien unterschiedlich und bislang nur teilweise durch qualitativ hochwertige Studien belegt (s. Tabelle 10).

Anhand der PRECISION-Studie [45] zeigt sich beispielsweise für die Strategie 2, dass über ein Viertel der Biopsien aufgrund der vorgelagerten mpMRT vermieden werden können und dieses auch zur Reduktion von unerwünschten Ereignissen beitragen könnte. Ähnliche Ergebnisse könnten auch analog für die Strategie 4 zu erwarten sein, sofern die Entscheidung für oder gegen eine Biopsie ausschließlich auf Basis der mpMRT-Bewertung getroffen würde. Entsprechende Effekte sind für die Strategie 3 nicht zu erwarten, da sowohl bei auffälliger wie bei unauffälliger mpMRT eine TRUS-Biopsie durchgeführt wird. Allerdings besteht in den beiden Strategien 2 und 4, die bei unauffälliger mpMRT keine TRUS-Biopsie durchführen, die Gefahr, dass zwischen 4 % und 16 % klinisch signifikanter Prostatakarzinome übersehen werden [9,25,76,77]. Insofern ist die Gefahr, klinisch signifikante Prostatakarzinome bei unauffälligem mpMRT-Befund zu übersehen, durch die Durchführung der TRUS-Biopsie in den Strategien 1 und 3 geringer.

Tabelle 10: Vergleich der Strategien zum Vorgehen bei auffälliger / unauffälliger mpMRT

	Strategie 1	Strategie 2	Strategie 3	Strategie 4
<b>mpMRT auffällig</b>	FB allein	FB allein	FB + TRUS-Biopsie	FB + TRUS-Biopsie
<b>mpMRT unauffällig</b>	TRUS-Biopsie	keine Biopsie	TRUS-Biopsie	keine Biopsie
RCT	Porpiglia et al. <sup>1</sup> [46]	Kasivisvanathan et al. [45]		
Leitlinienempfehlungen	-	-	S3-Leitlinie [9]	EAU Leitlinie <sup>2</sup> / NICE Leitlinie <sup>2</sup> [78,79]
Im Folgenden wird die jeweilige Strategie im Vergleich zur alleinigen TRUS-Biopsie verglichen.				
<b>Patientenrelevante Endpunkte im vorliegenden HTA-Bericht<sup>3</sup></b>				
Vermiedene Biopsien	Nicht zu erwarten	Ja [45]	Nicht zu erwarten	Zu erwarten
Reduktion unerwünschter Ereignisse	Unklar	Zu erwarten <sup>4</sup> [45]	Nicht zu erwarten	Unklar
<b>Aspekte der diagnostischen Güte</b>				
Verbesserte Detektionsrate klinisch signifikanter PCa	Ja [46]	Ja [25,45]	Zu erwarten [76] <sup>5</sup>	Zu erwarten [76]
Reduktion der Detektion klinisch nicht signifikanter Pca	Unklar	Ja [45]	Nicht zu erwarten	Unklar
Gefahr übersehener klinisch signifikanter PCa	Unklar	Ja [25,76]	Unklar	Ja [25,76]
Reduktion der Stanzenzahl	Ja [46]	Ja [45]	Nicht zu erwarten	Unklar
<sup>1</sup> Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten erhoben, aber bisher nicht berichtet. <sup>2</sup> Bei unauffälliger mpMRT besteht auch die Möglichkeit, sich unter Einbezug weiterer klinischer Faktoren und in Abstimmung mit dem Patienten für eine TRUS-Biopsie zu entscheiden. <sup>3</sup> Es werden hier die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzenbewertung aufgeführt, für die in den eingeschlossenen RCTs Effekte berichtet wurden. <sup>4</sup> Obwohl sich für zwei der berichteten unerwünschten Ereignisse eine statistisch signifikante absolute Risikoreduktion von ca. 30 % in der PRECISION-Studie zeigt, ergibt sich für den gesamten patientenrelevanten Endpunkt der unerwünschten Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie allein oder in Kombination mit einer TRUS-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur TRUS-Biopsie, da bei einem hohen Verzerrungspotenzial insgesamt heterogene Ergebnisse vorliegen. <sup>5</sup> Rouvière et al. berichteten eine vergleichbare Detektionsrate. EAU: European Association of Urology; FB: Fusionsbiopsie; HTA: Health Technology Assessment; mpMRT: multiparametrischer Magnetresonanztomographie; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; Pca: Prostatakarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TRUS: transrektaler Ultraschall.				

In verschiedenen Publikation weisen die Autoren daraufhin, dass beide Verfahren noch klinisch signifikante Prostatakarzinome übersehen [25,76], sodass die EAU Leitlinie und die NICE Leitlinie aktuell bei einem auffälligen mpMRT-Befund die Kombination beider Verfahren und bei einem unauffälligen mpMRT-Befund keine TRUS-Biopsie empfehlen (Strategie 4).



Diese Entscheidung soll aber gemeinsam mit dem Patienten und unter Berücksichtigung weiterer klinischer Faktoren getroffen werden. Die Kombination der Fusionsbiopsie mit der TRUS-Biopsie bei auffälligem mpMRT-Befund (Strategien 3 und 4) reduziert die Anzahl falsch negativer Befunde. Bei diesem Vorgehen ist eine Reduktion der Anzahl an entnommenen Stenzen nicht bzw. in einem geringen Ausmaß zu erwarten. Das Risiko für Infektionen steigt mit einer zunehmenden Anzahl von Stenzen.

Nachteil der alleinigen TRUS-Biopsie im Vergleich zur Fusionsbiopsie ist eine höhere Detektionsrate von klinisch insignifikanten Prostatakarzinomen, die zu Übertherapie, nämlich der Therapie von sehr wahrscheinlich nicht lebenslimitierenden Prostatakarzinomen führen kann. Im Rahmen einer prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass die Sterblichkeitsrate bei 1.818 Männern mit niedriggradigem Prostatakarzinom unter *Active Surveillance* bei einem Beobachtungszeitraum von über 5 Jahren (Median; IQR: 2 – 9) bei weniger als 1 % lag [80]. Eine Reduktion der Entdeckung klinisch nicht signifikanter Prostatakarzinome ist für die Strategie 2 gut belegt [25,45]. Somit könnte die Strategie 2 die Möglichkeit bieten, Übertherapien zu reduzieren. Dagegen ist für die Strategie 3, die bei auffälligem und unauffälligem mpMRT-Befund eine TRUS-Biopsie einsetzt, keine Veränderung der Entdeckungsrate klinisch nicht signifikanter Prostatakarzinome zu erwarten. Inwieweit dieses für die Strategie 4 zutrifft, ist unklar. Porpiglia et al. [46], die die Strategie 1 untersuchten, machen keine Angaben zur Anzahl klinisch nicht signifikanter Prostatakarzinome.

Unter der Zielsetzung Biopsien zu vermeiden und die Detektionsrate zu verbessern, erscheinen die Strategien 2 und auch 4 vielversprechend, wobei diese Effekte für die Strategie 2 am besten belegt sind [45]. Gleichzeitig besteht bei beiden Strategien das Risiko, klinisch signifikante Prostatakarzinome zu übersehen, weshalb die EAU Leitlinie und die NICE Leitlinie die Strategie 4 empfehlen, gleichzeitig aber darauf verweisen, dass die Entscheidung gegen eine TRUS-Biopsie nach unauffälligem mpMRT-Befund unter Berücksichtigung weiterer klinischer Faktoren und in Abstimmung mit dem Patienten getroffen werden sollte [78,79].

Eine Einschätzung und Abwägung des Risikos ist auf Basis der Literatur nicht möglich, da es keine Studien mit Langzeitbeobachtung von Patienten mit vermiedener Biopsie aufgrund eines unauffälligen mpMRT-Befunds gibt. Zudem besteht Forschungsbedarf hinsichtlich des optimalen Grenzwerts für eine auffällige mpMRT Aufnahme (PI-RADS 3 bzw. PI-RADS 4) sowie geeignete Behandlungs- oder Monitoringsschritte in Abhängigkeit des Grenzwertes. In der PRECISION-Studie zeigte sich beispielsweise, dass im Interventionsarm (Strategie 2) signifikant mehr Männer ein PSA-Monitoring wahrnahmen, allerdings zeigten sich für Therapieentscheidungen, wie etwa *Active Surveillance* oder kurative Therapie, keine statistisch signifikanten Unterschiede. Insbesondere mit Blick auf die Gefahr übersehener klinisch signifikanter Prostatakarzinome sind Fragen bezüglich der Effektivität von Strategien des PSA-Monitorings zentral.

Nicht die Fusionsbiopsie selbst als diagnostisches Verfahren führt zu vermiedenen Biopsien, vielmehr ist die Entscheidung, ob eine Biopsie durchgeführt wird oder nicht, abhängig von der Bewertung der mpMRT-Bilder anhand des zugrunde gelegten Klassifikationssystems. Daher sind Treffsicherheit und Zuverlässigkeit des Klassifikationssystems besonders wichtig. Kasivisvanathan et al. [45] berichteten bspw. eine moderate Übereinstimmung (78 %) der mpMRT-Bewertung mittels PI-RADS-Klassifikationssystem durch die Kliniker vor Ort und einer zentral durchgeführten Kontrolle. Daraus schlussfolgerten sie, dass die Bewertung der mpMRT-Befunde durch das PI-RADS-Klassifikationssystem der stetigen Weiterentwicklung sowie einheitlicher Standards und Kriterien bedarf [45], um die Zuverlässigkeit zu erhöhen, Biopsien und damit verbundene mögliche unerwünschte Ereignisse, wie Blutungen oder Infektionen, zu vermeiden und so das Risiko einer Fehlklassifizierung zu reduzieren.

Entsprechende Weiterentwicklungen zeichnen sich für das PI-RADS Klassifikationssystem mit der aktualisierten Version (PI-RADS v2.1) bereits ab [27]. Ziel der Aktualisierung war es, die Interreader-Übereinstimmung zu erhöhen sowie eine genauere Detektion klinisch signifikanter Tumore zu ermöglichen [27]. Zudem wurde bereits eine Version 3 angekündigt, sobald ausreichend Informationen zur Anwendung der PI-RADS v2.1 aus der Praxis vorliegen [27].

Dem Bereich der Weiterbildung und Qualifikation kommt ebenfalls eine tragende Rolle für die Anwendung der Fusionsbiopsie in der Prostatakarzinomdiagnostik zu. Es zeigt sich in der Literatur, dass die Erfahrung der Radiologinnen und Radiologen als auch der Urologinnen und Urologen Einfluss auf die Qualität der Durchführung einer Fusionsbiopsie nimmt und damit ein zentraler Faktor ist. So berichten bspw. Tonttila et al. [47] dass die Urologinnen und Urologen keine Vorerfahrung in der Durchführung der kognitiven Fusionsbiopsie hatten, aber Erfahrung und eine zu erwartende Lernkurve bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten. Neben den Vorgaben kontinuierlich weiterzuentwickelnder qualitativ hochwertiger Standards für die Durchführung und Bewertung der MRT sowie des Biopsiezugangs sind somit Erfahrung und Expertise der Bewertenden als auch Qualitätskontrollen zentrale Elemente, um Männern mit Prostatakarzinomverdacht mit Hilfe der MRT-Bildgebung entsprechend ihres tatsächlichen Risikos zu diagnostizieren und ggf. zu behandeln.

In diesem Zusammenhang wächst auch die Bedeutung der Risikostratifizierung im Vorfeld der Diagnostik. Neben Parametern wie PSA-Wert und Prostatavolumen könnte auch die MRT-Bildgebung ihren Beitrag leisten, die Entscheidungsfindung für oder gegen eine Biopsie zu verbessern [81]. Zu prüfen wäre, inwieweit eine Risikostratifizierung dazu beitragen kann, die Bedingungen zu definieren, wann bei biopsienaiven Männern mit Verdacht auf Prostatakarzinom eine gezielte, eine systematische, eine Kombination der gezielten und

systematischen oder keine Biopsie empfohlen werden sollte. Auch die europäische Leitlinie weist auf das Potenzial der Risikostratifizierung hin [79].

Somit lässt sich erkennen, dass die Fusionsbiopsie zu einer Verbesserung der Detektionsrate beitragen kann. Es besteht aber weiterhin Forschungsbedarf, inwieweit die Fusionsbiopsie als Erstbiopsie bei biopsienaiven Männern mit Prostatakarzinomverdacht in diagnostische Abläufe eingebracht werden kann und zu welchen Konsequenzen die Anwendung der Fusionsbiopsie für die Versorgung dieser Männer führt.

#### **8.4 Kritische Reflexion des Vorgehens**

Bei der Analyse der eingeschlossenen Studien und weiterer relevanter Literatur wurde deutlich, dass einige Begrifflichkeiten in Bezug auf die Prüfintervention und untersuchte Parameter inkonsistent verwendet werden, beziehungsweise sich über die Zeit verändert haben. So werden bspw. für die Gewebeentnahme (Stanzen) in englischer Sprache synonym die Begriffe „biopsy cores“ [45], „biopsy“ und „cores“ [46], oder „samples“ [49] verwendet. Gerade der Begriff der „biopsy“ beschreibt aber eigentlich den gesamten Eingriff und nicht nur die Gewebeentnahme. Auch die Prüfintervention selbst, im vorliegenden Bericht als Fusionsbiopsie bezeichnet, wird beispielsweise in der 2016er Version der S3-Leitlinie als „MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie“ bezeichnet und in der 2018er Version als „MRT-gezielte Biopsie“ umschrieben. Eine einheitliche Bezeichnung kann zukünftige Recherchen sowie die Kommunikation und Diskussion vereinfachen und sicherstellen, dass relevante Informationen identifiziert und berücksichtigt werden können.

Dem vorliegenden HTA-Bericht liegt die Anfrage eines Bürgers zugrunde, ob die Fusionsbiopsie die TRUS-Biopsie als Erstbiopsie ersetzen kann. Mit dieser Frage verbindet sich auch die Hoffnung, dass die Fusionsbiopsie als Erstbiopsie behandlungsbedürftige Prostatakarzinome frühzeitiger entdecken und Rebiopsien vermeiden kann und somit auch die Gefahr an einem Prostatakarzinom zu versterben sowie das Risiko aufgrund der Biopsie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie eine Sepsis zu erleiden, reduzieren kann.

Für die Recherche zu dem vorliegenden Bericht wurden plausible Einschlusskriterien hinsichtlich der Population und des Studientyps gewählt. Dabei wurden die patientenrelevanten Endpunkte im Vorfeld festgelegt. Um die Evidenzlage allerdings möglichst breit abzudecken, erfolgte keine exakte Endpunktdefinition im Sinne einer Operationalisierung bei der vorgegeben wurde, wie, wann und mit welcher Definition Endpunkte in den Studien gemessen werden sollten. Beispielsweise wurden keine Vorgaben hinsichtlich der Definition von Mortalität gemacht. Das jeweilige Vorgehen der einzelnen Studien wurde, soweit eine entsprechende Darstellung vorlag, immer angegeben. Anzumerken ist allerdings, dass patientenrelevante Outcomes in den Studien lediglich einen sekundären Outcome darstellten. Insbesondere in Bezug auf seltene Ereignisse wie Mortalität

und indikationsspezifische Mortalität, wären Studien mit mehr Betroffenen und einer längeren Nachbeobachtungszeit erforderlich.

Der Einschluss von Studien erfolgte entsprechend der im Vorfeld festgelegten Einschlusskriterien und unabhängig davon, ob die Biopsien transrektal oder transperineal durchgeführt wurden. Sofern sich dazu Angaben in den Studien fanden, wurden diese berichtet. Da in den berichteten Ergebnissen keine entsprechenden Differenzierungen vorgenommen wurden, konnten im Rahmen des vorliegenden HTA keine Subgruppenanalysen vorgenommen werden. Allerdings besteht hierin auch eine Limitation, da der Zugang transperineal oder transrektal auch Auswirkungen auf die Endpunkte (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse haben kann.

Das im Vorfeld festgelegte methodische Vorgehen im Rahmen der Nutzenbewertung sah vor, in dem Fall, dass die auf RCTs basierende Datenlage nicht ausreichend ist, auch nicht randomisierte prospektiv angelegte vergleichende Interventionsstudien mit adäquater Nachbeobachtungszeit und der Berücksichtigung der gesamten diagnostisch-therapeutischen Kette mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle zur Nutzenbewertung heranzuziehen. Die für den vorliegenden HTA identifizierten RCTs konnten allerdings lediglich für die patientenrelevanten Endpunkte vermiedene Biopsien sowie für einzelne unerwünschte Nebenwirkungen signifikante Effekte nachweisen. Die in den Studien berichteten Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen sind mit einem hohen Verzerrungspotenzial verbunden. Zudem sind die Ergebnisse zu den einzelnen unerwünschten Ereignissen heterogen. In der Zusammenschau findet sich somit kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie allein oder in Kombination mit einer TRUS-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur TRUS-Biopsie. Da nicht randomisierte vergleichende Studien aufgrund der fehlenden Randomisierung generell ein hohes Verzerrungspotenzial besitzen, ist durch die Einbeziehung nicht randomisierter Studien keine Verbesserung der Evidenzlage zur Bewertung des Nutzens zu erwarten.

Hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunktes „vermiedene Biopsien“ liegt ein Hinweis auf einen Effekt auf Basis der Daten der multizentrischen Studie [45] vor. So berichten Kasivisvanathan et al. [45], dass gut ein Viertel der Männer (28 %) aufgrund eines unauffälligen mpMRT-Befunds (PI-RADS < 3) keine Biopsie erhielten. Dieser Endpunkt ist jedoch nur dann patientenrelevant, wenn sich in Bezug auf Mortalität und Morbidität kein Nachteil für den Betroffenen ergibt. Daher kann hier nur von einem Nutzen für den Patienten gesprochen werden, wenn durch die auf Basis des mpMRT-Befundes vermiedene Biopsie möglichst keine klinisch signifikanten Prostatakarzinome übersehen wurde.

Die standardisierte Bewertung der Qualität der Studien (sowohl Nutzenbewertung als auch gesundheitsökonomische Studien) sowie die Datenextraktion mit Hilfe standardisierter Tabellen gewährleisten Transparenz und Konsistenz der Daten. Auch die orientierenden

Recherchen zur ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Domäne erfolgten anhand etablierter Fragenkataloge oder Raster.

Weiterhin wurden Betroffene im Rahmen eines Patientengesprächs zu Beginn des HTA-Prozesses eingebunden und klinische und wissenschaftliche Experten für die verschiedenen Domänen in das Projektteam eingebunden. Im Rahmen des Präsenztreffens mit Betroffenen konnten zusätzliche Aspekte bezüglich der Erkrankung und der diagnostischen Methoden generiert sowie deren Stellenwert aus Patientenperspektive abgeleitet werden. Die frühzeitige Einbindung von Experten und Betroffenen stellte sicher, dass alle relevanten Aspekte im HTA-Bericht abgedeckt wurden und erleichterte die domänenübergreifende Diskussion.

Der HTA-Bericht wird an relevante Gremien versendet und wird einem öffentlichen Stellungnahmeverfahren unterzogen. Eine Diskussion der Ergebnisse mit Stakeholdern und Entscheidungsträgern könnte darüber hinaus den interdisziplinären und transdisziplinären Informationsaustausch unterstützen.

Ein denkbarer Vorschlag zur Ergänzung zum Anhörungsverfahren wäre beispielsweise eine Veranstaltung in Form eines Bürgerdialogs von Seiten des IQWiGs. Denkbare Teilnehmer dieses Bürgerdialogs könnten auch Entscheidungsträger sein, wie beispielsweise Betroffene und Patientenvertreter und Vertreter des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) oder des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung (MDK). Damit könnte den Bürgern Mitsprachemöglichkeiten eingeräumt und gleichzeitig von Seiten der Stakeholder und Entscheidungsträger Fragen beantwortet sowie Ungewissheiten und Limitationen des Bewertungsprozesses diskutiert werden.

## 9 Schlussfolgerung

Zur Durchführung der Fusionsbiopsie sind grundsätzlich vier verschiedene Strategien möglich: Fusionsbiopsie mit oder ohne Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie bei auffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie sowie mit oder ohne transrektaler Ultraschall-Biopsie bei unauffälligem Befund der multiparametrischen Magnetresonanztomographie (Tabelle 1).

Tabelle 11: Strategien zur Durchführung einer Fusionsbiopsie als Erstbiopsie

	<b>Strategie 1</b>	<b>Strategie 2</b>	<b>Strategie 3</b>	<b>Strategie 4</b>
mpMRT auffällig	FB allein	FB allein	FB + TRUS-Biopsie	FB + TRUS-Biopsie
mpMRT unauffällig	TRUS-Biopsie	keine Biopsie	TRUS-Biopsie	keine Biopsie
mpMRT: multiparametrischer Magnetresonanztomographie; TRUS: transrektaler Ultraschall; FB: Fusionsbiopsie				

Für die Bewertung des Nutzens der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie wurden drei RCTs eingeschlossen, die die Strategien untersuchten a.) alleinige Fusionsbiopsie bei auffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie und transrektale Ultraschall-Biopsie bei unauffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie (Strategie 1), b.) alleinige Fusionsbiopsie bei auffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie und keine transrektale Ultraschall-Biopsie bei unauffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie (Strategie 2) sowie c.) Fusionsbiopsie in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie unabhängig vom Ergebnis der vorgelagerten multiparametrischen Magnetresonanztomographie (entspricht keiner der 4 Strategien).

Nur der Publikation zur PRECISION-Studie, einer internationalen multizentrischen Studie, die die Strategie 2 „Fusionsbiopsie bei auffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie und keine transrektale Ultraschall-Biopsie bei unauffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie“ untersuchte, lassen sich Daten zu definierten patientenrelevanten Endpunkten (Mortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, Anzahl der Rebiopsien, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Anzahl der Behandlungen sowie vermiedene Biopsien) entnehmen. In der Publikation der finnischen Studie, die sich keiner der Strategien zuordnen lässt, da die Fusionsbiopsie in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie unabhängig vom Ergebnis der multiparametrischen Magnetresonanztomographie durchgeführt wurde, wird nur in sehr begrenztem Umfang zu unerwünschten Ereignissen berichtet. Der Publikation der italienischen Studie, die die Strategie 1 „Fusionsbiopsie bei auffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie und transrektale Ultraschall-Biopsie bei unauffälliger

multiparametrischer Magnetresonanztomographie“ untersuchte, können keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten entnommen werden.

Hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Anzahl der Behandlungen sowie Anzahl der Rebiopsien zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. In den Ergebnissen zur PRECISION-Studie wurden für die patientenberichteten unerwünschten Ereignisse teilweise statistisch signifikante Unterschiede berichtet. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist aber zu beachten, dass es sich um insgesamt heterogene Ergebnisse handelt und das Verzerrungspotential als hoch zu bewerten ist. Damit ergibt sich bei biopsienaiven Männern bezüglich der unerwünschten Ereignisse und der bereits genannten Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie.

Für den Endpunkt „vermeidene Biopsien“ zeigte sich in der PRECISION-Studie ein Hinweis auf einen Effekt. Es wurde gezeigt, dass bei mehr als einem Viertel (28 %) der biopsienaiven Männer aufgrund der vorgelagerten multiparametrischen Magnetresonanztomographie keine Biopsie durchgeführt wurde. Die Vermeidung von Biopsien auf der Basis der Ergebnisse der vorgelagerten multiparametrischen Magnetresonanztomographie wird als wesentlicher Vorteil dieser Strategie zur Durchführung der Fusionsbiopsie gesehen. Dieser Endpunkt ist jedoch nur dann patientenrelevant, wenn sich in Bezug auf Mortalität und Morbidität kein Nachteil für die Betroffenen etwa aufgrund übersehener klinisch signifikanter Prostatakarzinome ergibt.

Um das Risiko, das von falsch negativen Befunden der multiparametrischen Magnetresonanztomographie in Bezug auf Mortalität und Morbidität ausgeht, abschließend beurteilen zu können, bedarf es weiterer Untersuchungen im Rahmen qualitativ hochwertiger Studien, die patientenrelevante Endpunkte berücksichtigen sowie eines längeren Nachbeobachtungszeitraums als in den für die Nutzenbewertung im Rahmen dieses HTAs berücksichtigten drei RCTs. Dabei bleiben auch die Publikation der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der in diesem HTA einbezogenen italienischen Studie sowie die Publikation weiterer Ergebnisse aus der für diesen HTA einbezogenen PRECISION-Studie abzuwarten.

Damit ist festzuhalten, dass sich auf Basis der eingeschlossenen Studien zur Nutzenbewertung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder geringeren Schaden einer Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie bei biopsienaiven Männern mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ableiten lässt.

In allen drei RCTs stellt die Entdeckung klinisch signifikanter Prostatakarzinome den primären Endpunkt dar. Dabei liegt der Definition eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms ein

Gleason-Score  $\geq 7$  zugrunde. Unterschiede zeigen sich aber dahingehend, ob weitere Merkmale und falls ja, welche weiteren Merkmale (Tumurlänge bzw. Tumordicke und Anzahl positiver Gewebeproben) in die Definition einbezogen werden. In Bezug auf die primären Endpunkte der eingeschlossenen Studien wurde gezeigt, dass die Fusionsbiopsie in den untersuchten Strategien „Fusionsbiopsie bei auffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie und transrektale Ultraschall-Biopsie bei unauffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie“ (Strategie 1) sowie „Fusionsbiopsie bei auffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie und keine transrektale Ultraschall-Biopsie bei unauffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie“ (Strategie 2) zur Detektion von mehr klinisch signifikanten Tumoren im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie geführt hat. Die Autoren der PRECISION-Studie (Strategie 2) berichten zudem, dass die Detektionsrate klinisch nicht signifikanter Tumore in der Interventionsgruppe geringer war. Für die Betroffenen könnte dies eine Reduzierung der Konsequenzen von Unter- oder Überdiagnostik bzw. Unter- oder Übertherapie und eine präzisere Entnahme von Gewebe bedeuten. Zudem deuten die Ergebnisse der PRECISION-Studie darauf hin, dass die Patienten der Interventionsgruppe weniger unerwünschte Ereignisse wie Blut im Urin oder Sperma oder Schmerzen an der Stelle der Intervention berichteten und weniger diagnostische Verfahren nach dem Ergebnis der Fusionsbiopsie eingeleitet wurden.

Die Ergebnisse zur Entdeckungsrate klinisch signifikanter Karzinome decken sich mit den Ergebnissen aktueller Übersichtsarbeiten, wonach es Anhaltspunkte dafür gibt, dass die Fusionsbiopsie eine höhere Sensitivität bezüglich der Entdeckung klinisch signifikanter Prostatakarzinome aufweist als die transrektale Ultraschall-Biopsie. Die Durchführung der Fusionsbiopsie im Rahmen der Strategie 2 entdeckt zudem weniger klinisch nicht signifikante Tumore als die transrektale Ultraschall-Biopsie. Gleichzeitig gibt es in der Literatur aber Hinweise darauf, dass im Rahmen der Strategie „Fusionsbiopsie bei auffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie und keine transrektale Ultraschall-Biopsie bei unauffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie“ (Strategie 2 oder 4) klinisch signifikante Prostatakarzinome übersehen werden können. Aufgrund dessen empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms auch bei einer unauffälligen Bewertung der multiparametrischen Magnetresonanztomographie eine transrektale Ultraschall-Biopsie durchzuführen, um das Risiko eines falsch negativen Befundes zu reduzieren.

Die im Jahr 2019 aktualisierte Leitlinie der European Association of Urology zum Prostatakarzinom empfiehlt bei biopsienaiven Männern eine der Biopsie vorgelagerte multiparametrische Magnetresonanztomographie und bei einem auffälligen Befund eine Fusionsbiopsie in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie. In den Ausführungen zu den Empfehlungen beziehen sich die Autoren der Leitlinie auf Studien, deren



Ergebnisse zeigen, dass beide Verfahren klinisch signifikante Prostatakarzinome übersehen. Die Autoren der Leitlinie empfehlen somit die Kombination der beiden bildgebenden Verfahren bei auffälligem Befund, da durch die Kombination bessere Ergebnisse zu erwarten sind, als wenn nur ein Verfahren allein eingesetzt wird. Weiterhin kommen die Autoren der Leitlinie für den Fall, dass das Ergebnis der Magnetresonanztomographie unauffällig ist, zu dem Schluss, dass eine Biopsie nicht nötig ist, dieses aber unter Berücksichtigung weiterer klinischer Faktoren gemeinsam mit dem Betroffenen entschieden werden sollte (Strategie 4).

Inwieweit Überdiagnostik und -therapie bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom durch eine vorgelagerte multiparametrische Magnetresonanztomographie und ggf. anschließende Fusionsbiopsie vermieden und gleichzeitig die Detektionsrate klinisch signifikanter Prostatakarzinome verbessert werden kann, ist abhängig von der Wahl der Strategie. Der PRECISION-Studie lässt sich entnehmen, dass durch die Strategie 2 potenziell Biopsien vermieden werden können. Dieses ist auch analog für die Strategie 4 zu erwarten. Es besteht aber weiterhin Forschungsbedarf, inwieweit durch die Kombination von Fusionsbiopsie und transrektaler Ultraschall-Biopsie bei auffälligem Befund (Strategie 4) – wie die Leitlinie der European Association of Urology es aktuell empfiehlt – Verbesserungen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu erwarten sind.

Neben der Frage, in welcher Form die Fusionsbiopsie in diagnostische Abläufe eingebunden werden sollte, sind die Zuverlässigkeit des Klassifikationssystems zur Bewertung der multiparametrischen Magnetresonanztomographie und die Konsistenz der Bewertung wesentliche Voraussetzung für die Anwendung der Fusionsbiopsie. Zur Klassifikation wird in der Mehrzahl der Studien das Prostate Imaging – Reporting and Data System verwendet. Es wird in einer der eingeschlossenen RCTs hinsichtlich der Konsistenz überprüft und eine moderate Übereinstimmung (78 %) der Bewertung der multiparametrischen Magnetresonanztomographie durch die Kliniker vor Ort und einer zentral durchgeführten Kontrolle berichtet.

Insofern handelt es sich bei dem verwendeten Klassifikationsschema zwar um ein anerkanntes und standardisiertes Bewertungssystem, wobei die Bewertungsqualität auch von der Erfahrung der oder des Bewertenden abhängig ist. Eine Weiterentwicklung des Klassifikationssystems sowie eine adäquate Fort- und Weiterbildung von Radiologinnen und Radiologen als auch Urologinnen und Urologen werden aber als zentrale Voraussetzung gesehen, um das Risiko falsch negativer Befunde zu reduzieren und die Zuverlässigkeit der Diagnostik zu erhöhen. Die Entwicklung geeigneter Grenzwerte für die Biopsieentscheidung nach vorgelagerter multiparametrischer Magnetresonanztomographie und die Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren für die Behandlungsentscheidung könnten dazu beitragen, die Belastung bei Männern mit Verdacht auf Prostatakarzinom zu reduzieren.

Um die Interventionskosten zu bestimmen, wurden Leistungen gemäß der Gebührenordnung für Ärzte und des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs berechnet. Demnach ergeben sich Interventionskosten pro Patienten und Jahr in Höhe von 761,15 € für die Fusionsbiopsie. Davon sind 107,73 € durch die Gesetzliche Krankenversicherung erstattungsfähig und 653,42 € nicht erstattungsfähig. Für die transrektale Ultraschall-Biopsie entstehen entsprechend Interventionskosten von 107,73 € pro Patienten und Jahr. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass durch die gegebene Budgetierung der Leistungen der Gesetzlichen Krankenversicherung bei den meisten Facharztgruppen eine Abstufung (Honorarverteilungsvertrags-Quote) stattfindet, sodass die tatsächliche Vergütung 5 bis 15 % geringer ist.

Ein weiteres Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung der Kosteneffektivität der Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie. Dazu konnten drei Studien einbezogen werden, die diese Fragestellung anhand von Modellierungen im Kontext des US-amerikanischen und niederländischen Gesundheitssystems untersuchten. Für die Modellierungen wurden jeweils Kosten-Nutzwertanalysen durchgeführt. Die für die Modellierungen berücksichtigten Daten wurden literaturbasiert gewonnen, bzw. gehen auf Annahmen und Expertenschätzungen zurück. Keine der gesundheitsökonomischen Modellierungen bezieht die Studien ein, die für die hier vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurden. Hier ist allerdings zu berücksichtigen, dass zumindest ein Teil der Studien erst nach bzw. zeitgleich mit der Publikation der Modelle vorlag und insoweit von den Modellierungsstudien nicht berücksichtigt werden konnte. Die Modelle unterscheiden sich hinsichtlich der Annahmen, der zugrunde gelegten Literatur, der Willingness-to-pay-Schwellenwerte sowie in Bezug auf die verglichene Technologie. Somit besteht Unsicherheit hinsichtlich der Belastbarkeit der Ergebnisse. Insgesamt geben die Autoren der Publikationen der Modelle an, dass eine Fusionsbiopsie bzw. die Fusionsbiopsie in Kombination mit einer direkt anschließenden transrektalen Ultraschall-Biopsie im Vergleich zu einer transrektalen Ultraschall-Biopsie kosteneffektiv bzw. die „optimale“ Strategie sein kann, wenn die Entscheidung hinsichtlich einer Biopsie auf Basis der multiparametrischen Magnetresonanztomographie getroffen wird und bei unauffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie keine Biopsie durchgeführt wird.

Hier ist aber zu bedenken, dass im Rahmen der Nutzenbewertung in diesem HTA kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder geringeren Schaden hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte abgeleitet werden konnte. Die Evidenzgrundlage der gesundheitsökonomischen Modellierung weicht erheblich von den Ergebnissen der Nutzenbewertung des vorliegenden HTAs ab. Zudem bestehen hinsichtlich der Modellierung methodische Unsicherheiten. Dies führt insgesamt dazu, dass eine Übertragung der Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Modellierungen auf die Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts nicht möglich ist und eine abschließende Bewertung der

Kosteneffektivität im Rahmen des vorliegenden HTA nicht erfolgen kann. Wenn Studien vorliegen, aus denen sich Daten für einen längeren Beobachtungszeitraum ableiten lassen, stellt sich die Frage der Kosteneffektivität neu.

Aus ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Perspektive gibt es verschiedene Aspekte, die bei der Bewertung der Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie beachtet werden sollten. Aus Patientenperspektive kommt den Aspekten diagnostische Genauigkeit – und damit dem Wunsch nach einer sicheren Diagnose –, psychische und physische Belastungen durch den Eingriff, Kosten der Untersuchung sowie Information und Aufklärung hinsichtlich der diagnostisch-therapeutischen Kette ein hoher Stellenwert zu. Aus individueller und gesellschaftlicher Perspektive besitzen der Schutz der Gesundheit und das Prinzip des Nicht-Schadens oberste Priorität. Vor diesem Hintergrund erscheint eine stärkere Berücksichtigung diagnostischer Alternativen, die mit statistisch signifikant höheren Detektionsraten von klinisch signifikanten Tumoren und weniger entdeckten klinisch nicht signifikanten Tumoren einhergehen, sinnvoll. Allerdings muss in diese Abwägung auch die klinische Effektivität in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (etwa Mortalität, Komplikationsraten und gesundheitsbezogene Lebensqualität) einbezogen werden. Hierzu kann allerdings auf Basis der bislang vorliegenden RCTs keine Aussage getroffen werden.

Die Selbstbestimmung des Patienten und die Wahlfreiheit stellen wichtige Aspekte dar. Dies erfordert eine neutrale und sachgerechte Kommunikation zwischen der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt und dem Patienten, die die informierte Entscheidung des Patienten unterstützen sollte.

Unterschiede zwischen den beiden Technologien bestehen in Hinblick auf den Stellenwert des sozioökonomischen Status eines Patienten und der regionalen Verfügbarkeit. Die Kosten der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie werden nicht von der GKV übernommen. Lediglich private Krankenversicherungen übernehmen die Kosten der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie bzw. diese muss selbst gezahlt werden. Somit ist die Möglichkeit, diese Untersuchung als Erstbiopsie in Anspruch zu nehmen, vom sozioökonomischen Status abhängig. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass aktuell keine abschließende Beurteilung der Nutzen- und Schadenspotenziale möglich ist.

In Bezug auf die diagnostische Genauigkeit weist die Fusionsbiopsie als Erstbiopsie statistisch signifikant höhere Entdeckungsraten klinisch signifikanter Karzinome auf als die transrektale Ultraschall-Biopsie. Die Evidenzlage zur Effektivität und zur Kosteneffektivität im Kontext des deutschen Gesundheitswesens ist aber derzeit nicht ausreichend, um eine abschließende Bewertung des Vergleichs der Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur transrektalen

Ultraschall-Biopsie bei biopsienaiven Patienten mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom vorzunehmen. Somit besteht weiterhin Forschungsbedarf in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte sowie hinsichtlich gesundheitsökonomischer Aspekte. Insbesondere sollte evaluiert werden, welche Strategie zur Einbindung der multiparametrischen Magnetresonanztomographie in die diagnostisch-therapeutische Kette verfolgt werden sollte, um eine Über- / Unterdiagnostik und -therapie zu vermeiden, die Patientenbelastung so gering wie möglich zu halten und darüber hinaus bestmögliche und informierte Monitorings- oder Behandlungsentscheidungen zu treffen. Die identifizierte Literatur deutet darauf hin, dass die Fusionsbiopsie im Rahmen der Strategien 2 und 4 potentiell dazu beitragen könnte, mehr klinisch signifikante Tumore sowie weniger klinisch insignifikante Tumore zu detektieren und die Sicherheit der diagnostischen Erkenntnisse zu erhöhen. Somit könnten unnötige invasive Folgeuntersuchungen oder Therapien vermieden und gleichzeitig mehr klinisch signifikante Prostatakarzinome entdeckt und behandelt werden als mit der transrektalen Ultraschallbiopsie allein. Hinsichtlich ethischer, rechtlicher, sozialer und organisatorischer Aspekte sind keine deutlichen Argumente zugunsten einer Technologie zu erkennen.

# HTA-Details

## A1 Projektverlauf

### A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Aus den im Vorschlagszeitraum von November 2016 bis Juli 2017 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patientinnen und Patienten sowie Bürgerinnen und Bürgern besetzten Auswahlbeirats das Thema „Prostatakrebs: Führt die Anwendung der Fusionsbiopsie im Vergleich zur Anwendung üblicher diagnostischer Verfahren zu besseren Behandlungsergebnissen?“ für die Erstellung eines HTA-Berichts mit der Projektnummer HT18-03 ausgewählt.

Die Erstellung des HTA-Berichts gliedert sich in die folgenden Schritte:

Das IQWiG beauftragt externe Sachverständige mit der Erstellung eines vorläufigen HTA-Berichts zur Fragestellung. Dafür erstellen diese zunächst ein HTA-Berichtsprotokoll. Während der Erstellung des Berichtsprotokolls werden von den externen Sachverständigen Betroffene zur Diskussion patientenrelevanter Aspekte konsultiert.

Auf Basis des HTA-Berichtsprotokolls wurde von den externen Sachverständigen ein vorläufiger HTA-Bericht erstellt. Dieser wurde in der Version 1.0 vom 02.06.2020 am 12.06.2020 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 10.07.2020 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen HTA-Bericht wurden am 26.08.2020 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden im Kapitel A6 „Würdigung der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht“ des vorliegenden HTA-Berichts gewürdigt.

Der vorliegende HTA-Bericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Der vorläufige HTA-Bericht wurde zusätzlich einem Review unterzogen.

Im Anschluss an die Anhörung erstellten die externen Sachverständigen den HTA-Bericht einschließlich einer allgemein verständlichen Version des HTA-Berichts (HTA kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt).

Den HTA-Bericht hat das IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

Der abschließende HTA-Bericht mit Herausgeberkommentar und die allgemeinverständliche Version werden an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übermittelt und 2 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die zum vorläufigen HTA-Bericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht“ zeitgleich mit dem HTA-Bericht auf der Website des IQWiG bereitgestellt.

## **A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf**

### **Vorläufiger HTA-Bericht im Vergleich zum HTA-Berichtsprotokoll**

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im vorläufigen HTA-Bericht:

- Spezifizierung 1: Für die domänenübergreifende Zusammenführung der Ergebnisse wurde die INTEGRATE-HTA-Methodik nicht verwendet (A2.6).  
Zwar orientierte sich die domänenübergreifende Zusammenführung der Ergebnisse an der Integrate-HTA-Methodik, insbesondere an dem logischen Modell, dieses ist aber nicht mit der vollständigen Integrate-HTA-Methodik gleichzusetzen. Daher wäre die ursprüngliche Aussage nicht korrekt und wurde entsprechend angepasst.
- Spezifizierung 2: Das im Berichtsprotokoll beschriebene Textmining in relevanten Publikationen als Ergänzung zu den orientierenden Recherchen zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten wurde nicht durchgeführt (A2.6), da auf Basis der durch die orientierenden Recherchen identifizierten Literatur wesentliche ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte bereits identifiziert wurden.
- Spezifizierung 3: Unterteilung der Darstellung des patientenrelevanten Endpunktes „unerwünschte Ereignisse“ in „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)“ und „unerwünschte Ereignisse“ (A2.2.1.3). Bei der Beschreibung und der Definition der patientenrelevanten Endpunkte waren die SUEs unter den UEs subsummiert. Die Autoren entschieden sich aufgrund der Darstellung der berichteten Ereignisse in der Studie von Kasivisvanathan et al., die Ereignisse im Ergebnisteil getrennt zu berichten.
- Spezifizierung 4: Für die Domänen Soziales und Organisation zeigte sich im Rahmen der orientierenden Recherche, dass nationalen und regionalen Register keine Informationen zur Diagnostik entnommen werden konnten, so dass lediglich auf Informationen zur Verteilung von Prostatazentren zurückgegriffen wurde. Ebenso erfolgte keine Suche in der Datenbank Juris, da hier ebenfalls keine Informationen zu sozialen oder organisatorischen Aspekten zu erwarten waren.

### **Vorläufiger HTA-Bericht Version 1.1 im Vergleich zum vorläufigen HTA-Bericht Version 1.0**

- Es erfolgte eine Anpassung im Impressum.

**HTA-Bericht Version 1.0 im Vergleich zum vorläufigen HTA-Bericht Version 1.1**

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich infolge der Stellungnahmen folgende sprachliche Präzisierungen und Ergänzungen im HTA-Bericht:

- Spezifizierung und Ergänzung 1: Sprachliche Spezifizierungen, damit der Bezug der Fragestellung auf die Erstbiopsie deutlich wird (durchgehend im HTA-Bericht, u.a. HTA-Kernaussagen, Kapitel 1.2, 4).
- Spezifizierung und Ergänzung 2: Beschreibung der Aktualisierung des PI-RADS Klassifikationsschemas von Version 2.0 auf 2.1 (Kapitel 1.2, 4.8 und 8.3).
- Spezifizierung und Ergänzung 3: Ergänzende Ausführung, dass neue Evidenz zum Nutzen auch eine erneute Bewertung der Kosteneffektivität erfordern kann (HTA-Kernaussagen, Kapitel 5.2.4, 7, 8 und 9).
- Spezifizierung und Ergänzung 4: Ausführung ergänzt, dass die Verfügbarkeit der Fusionsbiopsie gewährleistet ist (Kapitel 6.2 und 6.4).
- Spezifizierung und Ergänzung 5: Klarere Darstellung organisatorischer Abläufe in der Zusammenarbeit von Urologinnen und Urologen und Radiologinnen und Radiologen (Kapitel 6.3).
- Spezifizierung und Ergänzung 6: Ergänzung der Zertifizierungs-, Fort- und Weiterbildungsmöglichkeiten für die Durchführung und Bewertung von mpMRT-Untersuchungen (Kapitel 6.4).
- Spezifizierung und Ergänzung 7: Ergänzender Hinweis auf die Studie PRIMA (Primary diagnosis of clinically significant Prostate cancer by combination of PSA and multiparametric magnetic resonance IMAGING) (Kapitel 8).
- Spezifizierung und Ergänzung 8: Ergänzende Darstellung der Möglichkeit der MRT-Untersuchung im Kontext der Therapieoption *Active Surveillance* (Kapitel 8.2).
- Spezifizierung und Ergänzung 9: Ergänzende Darstellung der Empfehlungen zur Diagnostik des Prostatakarzinoms der Leitlinien der EAU und NICE (Kapitel 8.2).
- Spezifizierung und Ergänzung 10: Ergänzende Diskussion des Stellenwerts der diagnostischen Güte sowie der patientenrelevanten Endpunkte in Abhängigkeit der Strategie (Kapitel 8.3).
- Spezifizierung und Ergänzung 11: Ergänzung der Risikostratifizierung als weiteren Faktor für die Behandlungsentscheidung (Kapitel 8.3).

## **A2 Details der Methoden**

### **A2.1 Methodik gemäß HTA-Berichtsprotokoll**

#### **A2.2 Nutzenbewertung**

Um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie im Rahmen der Diagnostik bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom zu bewerten, muss festgestellt werden, wie sich die Anwendung der beiden diagnostischen Verfahren Fusionsbiopsie und TRUS-Biopsie auf die Therapie auswirkt und dementsprechend patientenrelevante Endpunkte beeinflusst.

In diesem Sinn sollen vergleichende Interventionsstudien herangezogen werden, um die diagnostisch-therapeutische Kette der Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer TRUS-Biopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie zu untersuchen.

##### **A2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien**

###### **A2.2.1.1 Population**

In den HTA-Bericht werden Studien mit erwachsenen, biopsienaiven Patienten mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom und der Indikation zur Prostatabiopsie aufgenommen.

###### **A2.2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Methode stellt die Fusionsbiopsie allein (softwaregestützt oder kognitiv, mit transrektalem oder transperinealem Zugang, mit multiparametrischer MRT sowie einer Magnetfeldstärke von 1,5 oder 3,0 Tesla) oder in Kombination mit einer TRUS-Biopsie im Hinblick auf die gesamte diagnostisch-therapeutische Kette dar.

Als zu vergleichende Methode gilt die TRUS-Biopsie im Hinblick auf die gesamte diagnostisch-therapeutische Kette.

Es wird ausschließlich die TRUS-Biopsie mittels konventioneller Bildgebung einbezogen (siehe A2.2.1.6). Verwandte Verfahren wie der kontrastmittelverstärkte Ultraschall CEUS, der computergestützte ANNAcTRUS, der Doppler-TRUS, der 3D-TRUS, das ultraschallbasierte Histoscanning und die ultraschallbasierte Elastographie (siehe Abschnitt 1.2) werden nicht berücksichtigt.

###### **A2.2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität, wie



- körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens
  - gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau einschließlich beruflicher und sozialer Teilhabe am Leben
  - Krankheitsbewältigung
  - Unerwünschte Ereignisse, wie
    - Infektionen
    - Blutungen
  - Anzahl der Biopsien
  - Anzahl der Rebiopsien
  - Anzahl der (kurativen einschließlich der *Active Surveillance und des Watchful Waiting*) Behandlungen
- Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung / Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

Die Berücksichtigung der Endpunkte „Anzahl der Biopsien“, „Anzahl der Rebiopsien“ sowie „Anzahl (kurativer) Behandlungen“ erfolgte vor dem Hintergrund, dass sich die diagnostisch-therapeutische Kette der Prüf- und Vergleichsintervention in einzelnen Punkten unterscheidet. Der Fusionsbiopsie geht im Gegensatz zur TRUS-Biopsie regelhaft eine diagnostische Bildgebung mittels MRT voraus. Anhand der MRT-Bilder wird zunächst die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms mittels PI-RADS-Klassifikation bestimmt. In Abhängigkeit von der PI-RADS-Klassifikation wird die Indikation für oder gegen eine Biopsie neu gestellt (vgl. Abschnitt 1.2). Daher wären die folgenden Effekte in Bezug auf die angeführten Endpunkte denkbar:

- **Anzahl der Biopsien:** Aufgrund der in der Prüfindervention vorgeschalteten bildgebenden Untersuchung mittels MRT und der einhergehenden PI-RADS-Klassifikation, ist es denkbar, dass die Anzahl der biopsienaiven Patienten mit Indikation zur Biopsie reduziert werden kann.
- **Anzahl der Rebiopsien:** Die im Rahmen der Prüfindervention auf Basis der MRT-Bilder vorgenommene PI-RADS-Klassifikation zwischen potenziell klinisch signifikanten und klinisch nicht signifikanten Prostatakarzinomen kann die Anzahl der Rebiopsien reduzieren, da möglicherweise beim Einsatz der Prüfindervention (die gemäß Leitlinie erst zur Rebiopsie empfohlen wird) als Primärdiagnostik weniger Biopsien und somit auch weniger Rebiopsien durchgeführt werden.

- **Anzahl der** (kurativen einschließlich der *Active Surveillance* und des *Watchful Waiting*) **Behandlungen:** Die Vorselektion biopsienativer Patienten mit Indikation zur Biopsie, die im Rahmen der Prüflintervention anhand der PI-RADS-Klassifikation erfolgt und zur Folge hat, dass Biopsien ausschließlich bei potenziell klinisch signifikanten Prostatakarzinomen durchgeführt werden, kann zu einer Reduktion von Patienten führen, die eine kurative Behandlung erhalten, denn klinisch nicht signifikante Karzinome führen meist zu keiner karzinomassoziierten Mortalität und bedürfen keiner Therapie.

Ergänzend werden der interventionsbezogene Aufwand und die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung betrachtet. Die Patientenzufriedenheit wird nur herangezogen, sofern hierbei gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet werden. Sofern die Endpunkte nicht Mortalität oder schwerwiegende Morbidität abbilden, werden diese nur dann herangezogen, wenn bezüglich der Mortalität oder schwerwiegenden Morbidität eine Nichtunterlegenheit gezeigt werden kann. Ein Nutzen kann sich allein auf Basis des interventionsbezogenen Aufwands und der Patientenzufriedenheit nicht ergeben. Als Surrogat für Nichtunterlegenheit kann auch die Konkordanz der Diagnosen und/oder die Vergleichbarkeit der Tumorschweregrade herangezogen werden.

Subjektiv erhobene Endpunkte (wie zum Beispiel die gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (wie zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

#### **A2.2.1.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A2.2.1.2 genannten diagnostischen Verfahren und alle unter A2.2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden HTA-Bericht werden daher ausschließlich RCTs als primär relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

In dem Fall, dass die auf RCTs basierende Datenlage nicht ausreichend ist, werden auch nicht randomisierte prospektiv angelegte vergleichende Interventionsstudien mit adäquater Nachbeobachtungszeit und der Berücksichtigung der gesamten diagnostisch-therapeutischen Kette mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle zur Nutzenbewertung herangezogen.

**A2.2.1.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

**A2.2.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss**

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 12: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

<b>Einschlusskriterien</b>	
EN1	Biopsienaive, erwachsene Patienten mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom und Indikation zur Prostatabiopsie (siehe auch Abschnitt A2.2.1.1)
EN2	Prüfverfahren: Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit TRUS-Biopsie (siehe auch Abschnitt A2.2.1.2)
EN3	Vergleichsverfahren: TRUS-Biopsie (siehe auch Abschnitt A2.2.1.2)
EN4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.2.1.3 formuliert
EN5	Studientyp: Randomisierte kontrollierte Studie, gegebenenfalls nicht randomisierte prospektiv angelegte vergleichende Interventionsstudie mit adäquater Nachbeobachtungszeit, zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle bei nicht ausreichender Datenlage (siehe auch Abschnitt A2.2.1.4)
EN6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [82] oder TREND- Statements [83] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

**A2.2.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen**

Für die Einschlusskriterien EN1 (Population), EN2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und EN3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn diese Kriterien bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien EN1, EN2 und EN3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

## **A2.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung**

### **A2.2.2.1 Informationsquellen**

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

#### **Primäre Informationsquellen**

- Bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials
  - Cochrane Database of Systematic Reviews
  - HTA Database
- Studienregister
  - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
  - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

#### **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

- Anwendung weiterer Suchtechniken:
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen Basisbericht
- Autorenanfragen

### **A2.2.2.2 Selektion relevanter Studien**

#### **Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche**

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 12) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen Beiden aufgelöst.

## **Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus weiteren Informationsquellen**

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister

Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den Beiden aufgelöst.

### **A2.2.3 Informationsbewertung und Synthese**

#### **A2.2.3.1 Darstellung der Einzelstudien**

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Publikationen in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergeben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wird dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil des Berichts dargestellt.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse aus den vergleichenden Interventionsstudien werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzials überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unter A2.2.3.2 bis A2.2.3.4 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt in jedem Fall.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

### A2.2.3.2 **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

#### **A: Kriterien zur endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung der Patientin beziehungsweise des Patienten sowie der behandelnden Person (bei randomisierten Studien)
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

#### **B: Kriterien zur endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien wird aufgrund der fehlenden Randomisierung zusammenfassend grundsätzlich als hoch bewertet.

### A2.2.3.3 **Metaanalysen**

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [84] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ( $p \geq 0,05$ ), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall

von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp-Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule-Mandel [85]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein, und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, kann eine qualitative Zusammenfassung erfolgen.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p < 0,05$ ), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.2.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.2.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie zum Beispiel das Betabinomialmodell bei binären Daten [86] angewendet werden.

#### **A2.2.3.4 Sensitivitätsanalysen**

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuft Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen höheren Nutzen attestiert wird.

#### **A2.2.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse

in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Alter
- Schweregrad der Erkrankung
- Art der Fusionsbiopsie
- Zugang bei Biopsie
- PSA-Wert

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines höheren Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

#### A2.2.3.6 **Aussagen zur Beleglage**

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des höheren Nutzens und geringeren Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder geringeren Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 13 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.



Tabelle 13: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte <sup>a</sup>		
			Deutlich	mäßig	nein	
<b>Qualitative Ergebnis- sicherheit</b>	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

## A2.3 Ökonomische Bewertung

### A2.3.1 Interventionskosten

Zur Bestimmung der Interventionskosten werden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Hierbei werden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die unmittelbar mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Für die anfallenden Leistungen werden soweit möglich die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise, zum Beispiel aus der Datenbank der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA), dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), dem Diagnosis Related Groups (DRG)-Katalog oder ähnlich geeignete Aufstellungen aus der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts angesetzt. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Patient und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten werden getrennt ausgewiesen.

### A2.3.2 Kosteneffektivität

#### A2.3.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht

#### A2.4.2.1.1 Studientypen

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien einbezogen [87], das heißt Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne).

#### **A2.4.2.1.2 Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug**

Für die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien erfolgt keine Einschränkung auf Studien aus einem bestimmten Gesundheitssystem oder Land.

#### **A2.4.2.1.3 Tabellarische Darstellung der Kriterien**

In der folgenden Tabelle 14 sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 12 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 14: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

<b>Einschlusskriterien</b>	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt A4.2.2.1)
EÖ2	Vollpublikation verfügbar

#### **A2.3.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung**

Für die Bewertung gesundheitsökonomischer Aspekte wird eine systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

##### **Primäre Informationsquellen**

- Bibliografischen Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - HTA Database

##### **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

- Anwendung weiterer Suchtechniken
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen Basisbericht
- Autorenanfragen

#### **A2.4.2.2.1 Selektion relevanter Publikationen**

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 14) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

### A2.3.2.3 Informationsbewertung

#### **Datenextraktion**

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Publikationen in standardisierte Tabellen extrahiert.

#### **Bewertung der Berichtsqualität**

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an den Kriterien des Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS-Statement) [88].

#### **Bewertung der Übertragbarkeit**

Die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse orientiert sich an den Kriterien des European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) HTA adaptation toolkit [89].

### A2.3.2.4 Informationsanalyse und -synthese

Die ökonomische Bewertung betrachtet zum einen die Kosten, die mit der Technologie und der Vergleichsintervention verbunden sind (Interventionskosten). Zum anderen werden gesundheitsökonomische Studien betrachtet, die Aussagen zur Kosteneffektivität der Technologie gegenüber der Vergleichsintervention machen.

Die Ergebnisse zu der in den Studien berichteten Kosteneffektivität und die Schlussfolgerungen der Autoren werden im HTA-Bericht vergleichend beschrieben. Dabei sollen insbesondere auch Aspekte der Qualität der dargestellten Studien und deren Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem diskutiert werden. Zu diskutieren ist ebenfalls, welche Auswirkungen sich aus der Verwendung von Endpunkten ergeben, die von der Nutzenbewertung abweichen.

## A2.4 Ethische Aspekte

### A2.4.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen

Ethische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten aber beispielsweise auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

Im HTA-Bericht werden Aussagen zu ethischen Aspekten und Argumenten zu der untersuchenden Technologie berücksichtigt.

#### A2.4.2 Informationsbeschaffung

Für die Informationsbeschaffung erfolgt in einem ersten Schritt eine Orientierung zu möglichen ethisch relevanten Argumenten und Aspekten durch eine Ausarbeitung des Hofmanschen Fragenkatalogs [40]. Anschließend wird eine orientierende Recherche durchgeführt.

##### **Orientierende Recherche**

Die orientierende Recherche wird in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- Ethik in der Medizin (ETHMED)
- EthxWeb
- MEDLINE
- interessenabhängige Informationsquellen, zum Beispiel Websites von Interessenvertretern
- Screening von zur Nutzen- und ökonomischen Bewertung eingeschlossenen Studien nach ethischen Aspekten / Argumenten

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

##### **Weitere Informationsquellen**

Zusätzlich zu den orientierenden Recherchen zu ethischen Aspekten werden Aspekte aus dem Präsenztreffen mit Betroffenen und durch reflective thoughts, wie in der INTEGRATE-HTA-Methodik [41] dargestellt, ergänzt.

#### A2.4.3 Informationsaufbereitung

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert.

Die Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt in Orientierung an den übergeordneten Fragestellungen des vereinfachten Fragenkatalogs von Hofmann et al. [40]. Die Ergebnisse werden tabellarisch dargestellt.

In der Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt eine Auseinandersetzung mit sozialen und moralischen Normen und Werten, die in Beziehung zur Technologie des HTA-Berichts stehen.

## A2.5 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

### A2.5.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen

Soziale, rechtliche und organisatorische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten aber beispielsweise auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

Im HTA-Bericht werden Argumente beziehungsweise Aspekte berücksichtigt, die Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Aspekten der zu untersuchenden Technologie beinhalten.

### A2.5.2 Informationsbeschaffung

Für die Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte werden orientierende Recherchen durchgeführt.

Die orientierenden Recherchen werden in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- MEDLINE
- Daten aus nationalen und regionalen Registern
- Angaben aus Gesetzen, Verordnungen oder Richtlinien
- interessenabhängige Informationsquellen, zum Beispiel Websites von Interessenvertretern
- Juris Rechtsportal
- Screening von zur Nutzen- und ökonomischen Bewertung eingeschlossener Studien nach sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten / Argumenten

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

### Weitere Informationsquellen

Zusätzlich zu den orientierenden Recherchen zu sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten werden Aspekte aus dem Präsenztreffen mit Betroffenen und durch *reflective thoughts*, wie in der INTEGRATE-HTA-Methodik [41] dargestellt, ergänzt.

### A2.5.3 Informationsaufbereitung

#### Datenextraktion

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert.

#### Soziale Aspekte

Soziale und soziokulturelle Aspekte im HTA greifen die wechselseitigen Interaktionen zwischen Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode und sozialer Umwelt (zum Beispiel Verteilung von Ressourcen in einer Gesellschaft, Zugang zu Technologien, Präferenzen von Patientinnen und Patienten, gesellschaftliche Normen und Wertvorstellungen) auf.

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientiert sich an dem Fragenkatalog nach Gerhardus & Stich 2014 [42] vorgeschlagenem umfassenden konzeptionellen Rahmen.

#### Rechtliche Aspekte

Rechtliche Aspekte im HTA beziehen sich zum einen auf den rechtlichen Rahmen, in den die Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode und deren Bewertung eingebettet ist (zum Beispiel Marktzulassung, Erstattungsstatus), und zum anderen auf die mit der Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie verbundenen rechtlichen Aspekte (zum Beispiel Patientenautonomie). Unterschieden wird zwischen den technologie- und patientenbezogenen rechtlichen Aspekten.

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke et al. [43] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten.

#### Organisatorische Aspekte

Organisatorische Aspekte umfassen die Wechselwirkungen, welche durch eine Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode auf die Organisation der Versorgung entstehen.

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientiert sich an dem von Perleth et al. [44] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethoden.

### A2.6 Domänenübergreifenden Zusammenführung

Die relevanten Argumentationsstränge und Ergebnisse aller Domänen (Nutzenbewertung, Gesundheitsökonomie, Ethik, Soziales, Recht und Organisation) werden abschließend qualitativ zusammengeführt. Dazu wird insbesondere eine Übersichtstabelle zur multiplen Zuordnung von Aspekten zu Domänen erstellt. Dieser Schritt wird durch eine

Diskussionsrunde mit allen Berichterstellerinnen und -erstellern, die für die Domänen verantwortlich sind, unterstützt.

Als Hilfestellung für die domänenübergreifende Zusammenführung der Ergebnisse werden ergänzend Methoden gemäß INTEGRATE-HTA-Methodik [90,91] angewendet. Zu Beginn wird ein initiales logisches Modell entwickelt, das im HTA-Prozess sukzessive um relevante Aspekte erweitert wird. Dieses soll Aspekte zu Teilnehmern, Intervention, Implementierung und Kontext sowie relevante Outcomes veranschaulichen. Weiterhin wird eine aus der Literatur [91] abgeleitete Komplexitätscheckliste verwendet, anhand derer eine erste Einschätzung der Komplexität der Technologie erfolgt. Als Ergänzung zu den orientierenden Recherchen zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten wird ein Textmining in relevanten Publikationen durchgeführt, um weitere Aspekte zu identifizieren und das Bewusstsein der Studienautoren für ethische, sozio-kulturelle, juristische und organisatorische Aspekte der eingesetzten Technologie zu überprüfen. Die Ergebnisse werden anhand eines Harvest plots graphisch aufbereitet. Das finale logische Modell sowie eine graphische Darstellung der Interaktionen zwischen einzelnen Aspekten und Domänen sollen den Diskussionsprozess unterstützen. Zu diesem Vorgehen gab es Änderungen / Spezifizierungen im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

### **A3 Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung**

#### **A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung**

##### **A3.1.1 Primäre Informationsquellen**

###### **A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken**

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A10. Die letzte Suche fand am 07.02.2019 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A9.1.3.

Unter den ausgeschlossenen Dokumenten wurden vier Designpublikationen identifiziert, die vier Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse beschreiben (siehe Abschnitt A3.1.4).



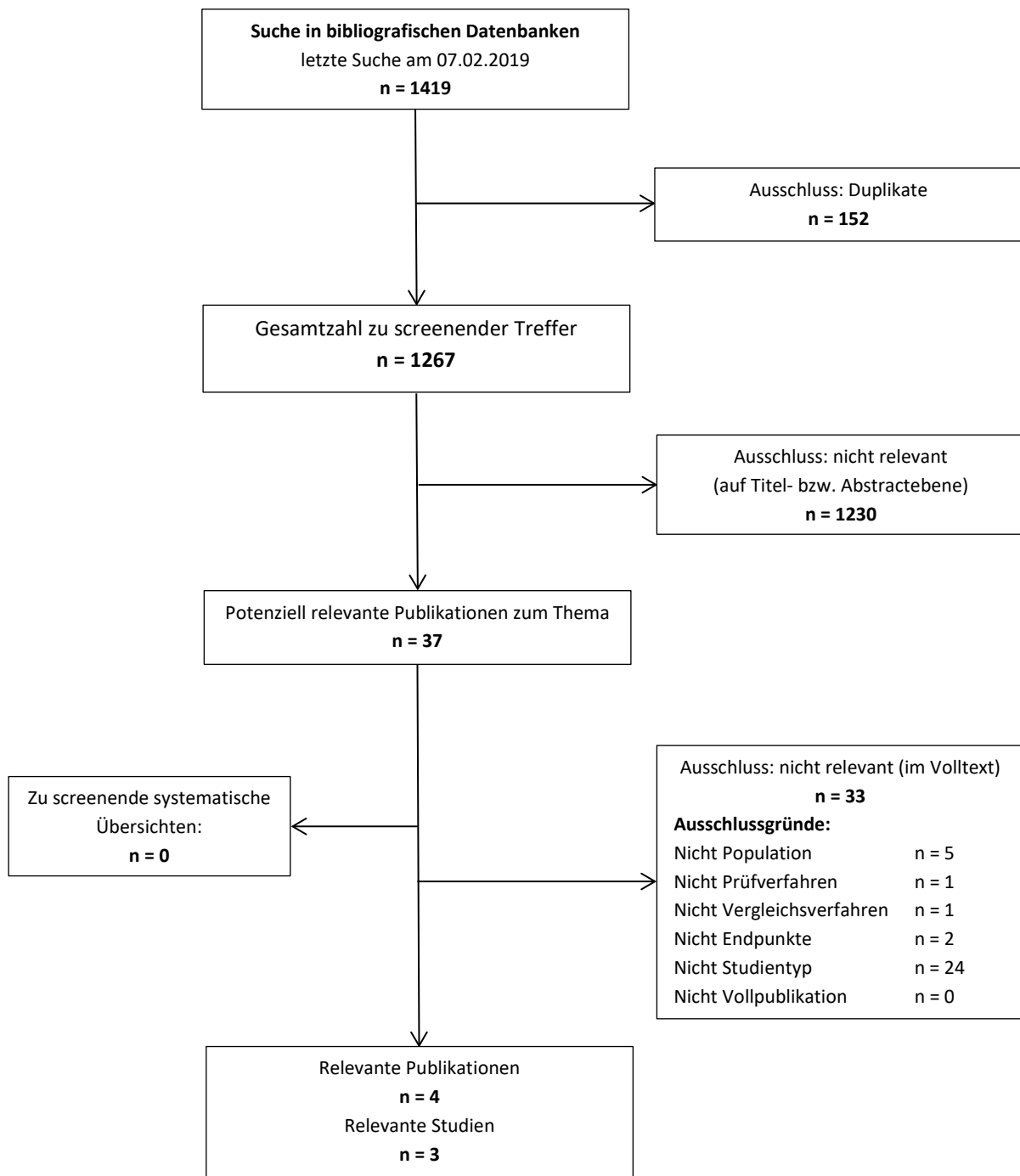


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

### A3.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden keine relevanten Studien bzw. Dokumente identifiziert. Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A4.1. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 07.02.2019 statt.

### A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

#### A3.1.2.1 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (siehe Tabelle 15). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 15: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Kasivisvanathan et al. 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aktualisierte Daten zu Mortalität und Follow-up der Studienteilnehmer insbesondere zu Männern mit vermiedener Biopsie</li> <li>▪ Nachfrage zu Ergebnissen der gesundheitsökonomischen Evaluation</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ein Update zum Follow-up ist nach 5 Jahren geplant, daher noch keine aktualisierten Daten vorhanden.</li> <li>▪ Eine Kosteneffektivitätsanalyse über einen längeren Zeithorizont auf Basis der Daten ist geplant, Ergebnisse sind aber noch nicht ausgewertet.</li> </ul>
Porpiglia et al. 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Information zu Anzahl von Männern in der Interventionsgruppe, die eine Biopsie vermieden haben</li> <li>▪ Ergebnisse zu den sekundären Endpunkten Komplikationen und unerwünschte Ereignisse</li> <li>▪ Informationen zum Follow-up der Studienteilnehmer, insbesondere zu Männern mit vermiedener Biopsie</li> <li>▪ Informationen zu Behandlung der Studienteilnehmer</li> </ul>	nein	-

#### A3.1.2.2 Anhörung

Es wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

### A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 4 Publikationen zu 3 relevanten Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 16). Die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A9.1.1.

Tabelle 16: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern
Kasivisvanathan 2018	[45], [48]	nein
Porpiglia 2017	[46]	Nein
Tonttila 2016	[47]	Nein

### A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 17 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt. In den Studienregistern wurden zwei laufende und zwei abgeschlossene Studien identifiziert.

Tabelle 17: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, gegebenenfalls Studienregister ID, Zitat	Studientyp	Geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
Diagnosing clinically significant prostate cancer in African American and White men with elevated PSA, USA	Studienregistereintrag, NCT03234556, <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03234556">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03234556</a>	RCT	400	Laufend
Targeted biopsy or standard biopsy for clinical significant prostate cancer detection, China	Studienregistereintrag, NCT03572946, <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03572946">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03572946</a>	RCT	400	Laufend
Biopsy study comparing MRI and ultrasound soft image fusion guided biopsies and gold standard prostate biopsies, Norwegen	Studienregistereintrag, NCT01455792, <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01455792">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01455792</a>	RCT	200	Abgeschlossen
A randomized controlled trial to assess and compare the outcomes of AI-US-CT guided Biopsy, transrectal ultrasound guided 12-core systematic biopsy, and mpMRI assisted 12-core systematic biopsy, China	Studienregistereintrag, ISRCTN18033113, <a href="http://www.isrctn.com/ISRCTN18033113">http://www.isrctn.com/ISRCTN18033113</a>	RCT	360	Abgeschlossen
RCT: randomised controlled trial				

### A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

#### A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien- design	Personenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
Kasivis- vana- than 2018	RCT	500	Multiparametrisches MRT, bei Männern mit auffälligem MRT: Ultraschall-geleitete Fusionsbiopsie (Maximum 12 Gewebezyylinder pro Teilnehmer)	Standard TRUS- Biopsie (10-12 Gewebezyylinder)	25 Zentren in 11 Ländern (Europa, Nord- und Südamerika); 02/2016 bis 08/2017	Bis zu 90 Tage nach Biopsie, 30 Tage für die meisten Endpunkte	<b>primär:</b> Klinisch signifikanter Tumor <b>sekundär:</b> Vermeidung von Biopsien; definitive Behandlung für Prostatakrebs; unerwünschte Effekte; EQ- 5D-5L; Anteil an Gleason- Score-Erhöhung nach radikaler Prostatektomie
Porpiglia 2017	RCT	223 <sup>b</sup>	Multiparametrisches MRT, bei Männern mit auffälligem MRT: Ultraschall-geleitete Fusionsbiopsie, sonst Standardbiopsie (TRUS)	Standard TRUS- Biopsie (bis zu 12 Gewebezyylinder)	1 Zentrum in Italien; Rekrutierung 11/2014 bis 03/2016	Unklar	<b>primär:</b> Prostatakrebs, klinisch signifikanter Tumor <b>sekundär:<sup>c</sup></b> Komplikationen, Follow-up von Teilnehmern mit negativen Ergebnissen

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Personenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
Tonttila 2016	RCT	130	Multiparametrisches MRT, dann Standard TRUS und Ultraschall- geleitete kognitive Fusionsbiopsie	Standard TRUS- Biopsie (10-12 Gewebezylinder)	1 Zentrum in Finnland; Rekrutierung 04/2011 bis 12/2014	Unklar	<b>primär:</b> Prostatakrebs Detektionsrate <b>sekundär:</b> <sup>d</sup>
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung</p> <p>b: ursprünglich wurden 223 Männer randomisiert, aus verschiedenen Gründen, etwa MRT nicht durchgeführt, Normalisierung des PSA-Werts und Entzug der Einwilligungserklärung, wurden 11 Männer von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>c: zum Zeitpunkt der Einreichung des Manuskripts war die Studie gerade erst abgeschlossen und das Manuskript berichtet den primären Endpunkt sowie die beiden sekundären Endpunkte (Vergleich der Entdeckungsrate sowie der pathologischen Ergebnisse). Noch nicht ausgewertet und nicht berichtet sind die sekundären Endpunkte Komplikationsrate sowie Follow-up der Studienteilnehmer mit negativen Biopsie-Ergebnissen.</p> <p>d: Die Autoren berichten zu Komplikationen. Diese sind aber nicht als sekundärer Endpunkt in den Methoden beschrieben. Der Beschreibung der Methoden zur Folge sind sekundäre Endpunkte die diagnostische Genauigkeit (Anzahl positiver Biopsien) und die Anzahl klinisch signifikanter Prostatakarzinome.</p> <p>EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; MRT: Magnetresonanztomographie; RCT: randomised controlled trial; TRUS: transrektaler Ultraschall</p>							

Für die Nutzenbewertung wurden drei RCTs eingeschlossen. Jeweils ein RCT wurde in Finnland und Italien durchgeführt. Die dritte Studie ist eine multizentrische Studie in 11 Ländern, darunter auch zwei Standorte in Deutschland. Für das multiparametrische MRT wurden 1,5 oder 3,0 T-Scanner verwendet. In der multizentrischen Studie beide. Alle drei Studien vergleichen eine Fusionsbiopsie nach auffälligem multiparametrischen MRT mit der Standard TRUS-Biopsie. Allerdings erhielten die Studienteilnehmer mit unauffälligem MRT-Ergebnis entweder keine Biopsie [45] oder eine TRUS-Biopsie [46]. In der Studie von Tonttila et al. [47] erhielten alle Männer unabhängig vom MRT-Ergebnis eine TRUS-Biopsie sowie eine ultraschallgeleitete kognitive Fusionsbiopsie. Dabei ist anzumerken, dass die Bewertung des mpMRTs in der Studie von Tonttila et al. [47] auf einem selbstentwickelten Instrument beruhte. Die standardisierte PI-RADS Klassifikation fand in den anderen beiden Studien Anwendung (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Darstellung der Durchführung

Studie	Berichtete Screeningstrategie
Kasisiv- vanathan 2018	<p><b>Einladungsverfahren:</b> Über Ambulanzen</p> <p><b>Informationen zur Durchführung der Untersuchung / Untersuchungsstrategie:</b></p> <p><b>MRT:</b> In der Interventionsgruppe wurde ein MRT mit einem 1,5-T oder 3,0-T Scanner mit einer phased-array Beckenspule mit oder ohne endorektale Spule durchgeführt; T2-gewichtete, diffusionsgewichtete und dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenzen wurden nach Minimumstandards von Konsensleitlinien erhoben; Bereiche im multiparametrischen MRT, die auf Prostatakrebs hindeuteten, wurden von einem lokalen Radiologen nach dem Prostate Imaging-Reporting and Data System, Version 2 (PI-RADS v2) auf einer Skala von 1 bis 5 klassifiziert. <b>Biopsie:</b> Wenn ein Bereich mit einer Bewertung von 3 bis 5 identifiziert wurde, wurde eine MRT-geleitete Biopsie mit Echtzeit ultrasonographischer Führung durchgeführt; ein Maximum von drei Bereichen, die auf Prostatakrebs hindeuteten, durften für die gezielte Biopsie ausgewählt werden mit einem Maximum von vier Gewebezylindern pro Bereich, d.h. ein Maximum von 12 Gewebezylindern pro Person; die Fusion erfolgte visuell/kognitiv oder mit Hilfe von Software; Biopsien erfolgten transrektal oder transperineal. In Abwesenheit von anormalen Bereichen beim MRT erhielten die Männer keine Biopsie. Die Standardbiopsie (Kontrollgruppe) wurde von erfahrenen Praktikern mit einer transrektalen Standardtechnik durchgeführt. Insgesamt 10 bis 12 Gewebezylinder wurden aus der peripheren Zone der Prostata entnommen (Basis, Mitte, Apex).</p> <p><b>Erfahrung der Spezialisten:</b></p> <p><b>MRT:</b> n=33 Durchführung der MRT-geleiteten Biopsien, Anzahl der bereits durchgeführten MRT-geleiteten Biopsien: Median 100 (IQR 28 bis 250), Anzahl der jährlich durchgeführten MRT-geleiteten Biopsien: Median 60 (IQR 25 bis 100); n=37 MRT-durchführende Radiologen; Anzahl der durchgeführten MRT pro Jahr: Median 300 (IQR 200 bis 500), Jahre Erfahrung: Median 5 (IQR 4.5 bis 10)</p> <p><b>TRUS:</b> n=38 Durchführung der TRUS-Biopsien; Anzahl der bereits durchgeführten TRUS-geleiteten Biopsien: Median 750 (IQR 300 bis 1000), Anzahl der jährlich durchgeführten TRUS-geleiteten Biopsien: Median 100 (IQR 50 bis 190)</p> <p><b>Untersuchung der Biopsien:</b> n=39 Pathologen; Anzahl der analysierten Prostataprobe pro Jahr: Median 230 (IQR 100 bis 350), Jahre Erfahrung: Median 11 (IQR 8 bis 20)</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Darstellung der Durchführung (Fortsetzung)

Studie	Berichtete Screeningstrategie
Porpiglia 2017	<p><b>Einladungsverfahren:</b> Männer, die in der untersuchenden Klinik für eine Prostatabiopsie vorgemerkt waren</p> <p><b>Informationen zur Durchführung der Untersuchung / Untersuchungsstrategie:</b></p> <p><b>MRT:</b> In der Interventionsgruppe wurde multiparametrisches MRT nach den Leitlinien der European Society of Urogenital Radiology durchgeführt. Die Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS) Klassifikation wurde verwendet, um die gefundenen Läsionen zu beschreiben. Das multiparametrische MRT wurde an drei Zentren mit einem 1,5-T Scanner unter Verwendung einer 32-Kanal phased array Spule oder einer vier-Kanal phased array Spule in Kombination mit einer endorektalen Spule eingesetzt. Drei Radiologen analysierten die Ergebnisse des multiparametrischen MRT. Läsionen mit einem PI-RADS Score von <math>\geq 3</math> wurden als Hinweis auf Prostatakrebs gewertet.</p> <p><b>Biopsie:</b> Alle Männer erhielten ambulant eine Prostatabiopsie in Übereinstimmung mit den Leitlinien. Die Biopsien wurden von erfahrenen Urologen durchgeführt (&gt; 20 Jahre Erfahrung mit Standardbiopsie und &gt; 1 Jahr mit geleiteter Biopsie (&gt; 100 Prozeduren pro Urologen)). Die geleitete Biopsie wurde mit einem BioJet Fusionssystem durchgeführt. Die Kontur der Prostata wurde in Echtzeit mit dem TRUS-Bild fusioniert. Die Biopsien wurden transrektal (n = 55 [67,9 %]) oder transperineal (n = 26 [32,1 %]) durchgeführt, je nach Lage der Region von Interesse (ROI). Die geleitete Biopsie wurde maximal in zwei ROI durchgeführt, mit drei bis sechs Gewebezylindern pro Läsion. Standardbiopsien (12 Gewebezylinder) wurden transrektal nach dem Protokoll von Rodríguez-Covarrubias et al. durchgeführt.</p> <p><b>Erfahrung der Spezialisten:</b></p> <p><b>Standardbiopsie und TRUS-geleitete Biopsie:</b> n=2 Urologen mit einer Erfahrung von &gt; 20 Jahren mit Standardbiopsie und &gt; 1 Jahr mit TRUS-geleiteter Biopsie (&gt; 100 Prozeduren pro Urologen)</p> <p><b>Multiparametrisches MRT:</b> n=3 erfahrene Radiologen (keine weiteren Angaben)</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Darstellung der Durchführung (Fortsetzung)

Studie	Berichtete Screeningstrategie
Tonttila 2016	<p><b>Einladungsverfahren:</b> Männer, die an die untersuchende Klinik für eine Prostatabiopsie überwiesen worden waren</p> <p><b>Informationen zur Durchführung der Untersuchung / Untersuchungsstrategie:</b></p> <p><b>MRT:</b> Männer in der Interventionsgruppe erhielten vor der Biopsie ein multiparametrisches MRT der Prostata. T1-gewichtetes axiales und T2-gewichtete triplanares Imaging wurde mit einem 3-T MRT Scanner durchgeführt, mit Körper- und Wirbelsäulenmatrix-Oberflächenspulen. Dynamisches kontrastmittelverstärktes Imaging, diffusionsgewichtete Imaging mit b-Werten von 50, 300, und 800 s/mm<sup>2</sup>, und Mapping von scheinbaren Diffusionskoeffizienten (ADC) wurden auch durchgeführt. Alle multiparametrischen MRT-Bilder wurden unabhängig von zwei Radiologen interpretiert (Übereinstimmung nicht bewertet). Ein standardisiertes 16-Regionen MRT-Berichtssystem wurde zur Visualisierung der multiparametrischen MRT-Ergebnisse für den Urologen benutzt. Die Bilder wurden subjektiv auf einer Skala von 1 bis 4 nach Krebswahrscheinlichkeit bewertet, wobei der Wert "1" keinen Hinweis auf Krebs repräsentiert.</p> <p><b>Biopsie:</b> Ein standardisiertes leitlinienbasiertes Protokoll wurde für die 10- bis 12-Gewebzylinder TRUS-Standardbiopsie (transrektal) verwendet und von drei Urologen durchgeführt. Eine einfache Dosis Ciprofloxacin (500 mg) wurde mindestens 30 Minuten vor der Biopsie verabreicht. Periprostatiche Lidocain Infiltrationsnervenblockade wurde verwendet. Geleitete Biopsien (eine oder zwei pro Läsion) wurden von maximal zwei Läsionen entnommen (jeglicher MRT-Score oder Größe).</p> <p><b>Erfahrung der Spezialisten:</b></p> <p><b>TRUS-geleitete Biopsie:</b> n=3 Urologen mit 5, 10 und 15 Jahren Erfahrung</p> <p><b>MRT-geleitete Biopsie:</b> n=3 Urologen wie oben, keine Erfahrung mit MRT-geleiteter Biopsie</p> <p><b>Multiparametrisches MRT:</b> n=2 erfahrene Radiologen (keine weiteren Angaben)</p>
ADC: scheinbarer Diffusionskoeffizient; IQR: Interquartilsrange; MRT: Magnetresonanztomographie; PI-RADS: Prostate Imaging-Reporting and Data System; ROI: Region von Interesse; TRUS: transrektaler Ultraschall	



Tabelle 20: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Kasivis- vanathan 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Männer, Alter mindestens 18 Jahre</li> <li>▪ Überweisung wegen klinischen Verdachts auf Prostatakrebs, Empfehlung für Biopsie</li> <li>▪ Serum PSA <math>\leq</math> 20 ng/ml</li> <li>▪ Verdacht auf Stadium <math>\leq</math> T2 bei rektaler Untersuchung (Verdacht auf organbegrenzten Prostatakrebs)</li> <li>▪ Fähig, alle im Protokoll aufgelisteten Maßnahmen mitzumachen</li> <li>▪ Fähig, eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vorherige Prostatabiopsie</li> <li>▪ Vorherige Behandlung für Prostatakrebs</li> <li>▪ Kontraindikation für MRT (z.B. Klaustrophobie, Herzschrittmacher, geschätzte GFR <math>\leq</math> 50 ml/min)</li> <li>▪ Kontraindikation für Prostatabiopsie</li> <li>▪ Männer, bei denen Artefakte die Qualität des MRT reduzieren würden</li> <li>▪ Vorherige Hüftgelenkersatzoperation, metallische Hüftprothese oder umfangreicher Metalleinsatz im Beckenbereich</li> </ul>
Porpiglia 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter <math>\leq</math>75 Jahre</li> <li>▪ PSA-Wert <math>\leq</math>15 ng/ml</li> <li>▪ Negative Ergebnisse einer digitalen rektalen Untersuchung</li> <li>▪ Schriftliche Einverständniserklärung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vorherige Prostatabiopsie oder –operation</li> <li>▪ Vorheriges multiparametrisches MRT der Prostata</li> <li>▪ Kontraindikation für multiparametrisches MRT</li> </ul>
Tonttila 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter zwischen 40 und 72 Jahren</li> <li>▪ PSA &lt; 20 ng/ml oder Verhältnis von freiem zu gesamtem PSA <math>\leq</math> 0,15 und PSA &lt; 10 ng/ml bei wiederholten Messungen</li> <li>▪ kein Hinweis auf einen PSA-Anstieg aufgrund von krebsunabhängigen Faktoren, z.B. Katheterisierung, Blasensteine oder Harnwegsinfektion einschließlich bakterieller Prostatitis</li> <li>▪ Schriftliche Einverständniserklärung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vorherige Prostatabiopsie oder –operation</li> <li>▪ Bekannte Kontraindikation für MRT</li> <li>▪ Anormale digitale Rektaluntersuchung durch die überweisenden Ärzte</li> </ul>

GFR: glomeruläre Filtrationsrate; MRT: Magnetresonanztomographie; PSA: prostataspezifisches Antigen

Die Ein- und Ausschlusskriterien der drei Studien unterscheiden sich nicht wesentlich. Alle Studien schließen ausschließlich biopsienaive Männer ein und trotz unterschiedlicher Altersgrenzen und zu berücksichtigender PSA-Werte sind die Populationen im Mittel für diese beiden Charakteristika vergleichbar. Nur in Bezug auf das Ergebnis der rektalen Untersuchung unterscheidet sich das Einschlusskriterium. In der multizentrischen Studie ist ein Verdacht auf Stadium  $\leq$  T2 bei rektaler Untersuchung Einschlusskriterium, bei Porpiglia et al. [46] hingegen muss ein negatives Ergebnis einer DRU vorliegen. In der Studie von Tonttila et al. [47] ist eine anormale digitale Rektaluntersuchung ein Ausschlusskriterium (siehe Tabelle 20 und Tabelle 21).

Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie	Fusionsbiopsie	TRUS-Biopsie
<b>Charakteristika</b>		
<b>Kasivisvanathan 2018</b>		
N	252	248
Alter [Jahre], MW (SD)	64,4±7,5	64,5±8,0
PSA (ng/ml) Median (IQR)	6,75 (5,16–9,35)	6,50 (5,14–8,65)
Prostatakrebs in Familienanamnese N (%)	48 (19)	40 (16)
Anormale digitale Rektaluntersuchung N (%)	36 (14)	38 (15)
Studienabbrecher N (%)	7 beendeten die diagnostische Teststrategie nicht	13 beendeten die diagnostische Teststrategie nicht
<b>Porpiglia 2017</b>		
N	111 <sup>a</sup>	112 <sup>b</sup>
Alter [Jahre], Median (IQR)	64 (58–70)	66 (60–70)
PSA (ng/ml) Median (IQR)	5,9 (4,8–7,3)	6,7 (5,5–8,5)
Prostatakrebs in Familienanamnese	NB	NB
Anormale digitale Rektaluntersuchung	0	0
Studienabbrecher N	4 von der Analyse ausgeschlossen	7 von der Analyse ausgeschlossen
<b>Tonttila 2016</b>		
N	65	65
Alter [Jahre], Median (IQR)	63 (60–66)	62 (56–67)
PSA (ng/ml) Median (IQR)	6,1 (4,2–9,9)	6,2 (4,0–10,7)
Prostatakrebs in Familienanamnese	NB	NB
Anormale digitale Rektaluntersuchung	0	0
Studienabbrecher N	12 von der Analyse ausgeschlossen	5 von der Analyse ausgeschlossen
a: Im Interventionsarm wurden 107 Studienteilnehmer in die Analyse einbezogen.		
b: im Kontrollarm wurden 105 Studienteilnehmer in die Analyse einbezogen.		
IQR: Interquartilsrange; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Männer; n: Anzahl Männer; NB: nicht berichtet; PSA: prostataspezifisches Antigen; SD: Standardabweichung; TRUS: transrektaler Ultraschall.		

Tabelle 21 beinhaltet eine Übersicht der Charakterisierung der Studienpopulationen der drei eingeschlossenen Studien zur Nutzenbewertung. Es werden zwischen 130 und 500 Studienteilnehmer pro Studie eingeschlossen. Jede Studie berichtet von Studienabbrechern, die nicht weiter in der Analyse berücksichtigt werden konnten (zwischen 11 und 20). Daten zur Familienanamnese hinsichtlich Prostatakrebs berichtet nur eine Studie [45].

### A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Teilnehmende Personen	Behandelnde Personen			
Kasivis-vanathan 2018	ja	ja	nein	nein <sup>a</sup>	ja <sup>b</sup>	ja	niedrig
Porpiglia 2017	ja	ja	nein	nein	ja <sup>b</sup>	ja	niedrig
Tonttila 2016	ja	ja	nein	teilweise <sup>c</sup>	ja <sup>b</sup>	nein <sup>d</sup>	hoch
<p>a: Die Statistikerin oder der Statistiker hatte keine Kenntnis über die Gruppenzugehörigkeit.</p> <p>b: Statistische Tests hinsichtlich der Unterschiede zwischen den demografischen Daten der Gruppen werden nicht berichtet.</p> <p>c: Die Urologin oder der Urologe, der die Standardbiopsie durchführte, kannte die Ergebnisse der Magnetresonanztomographie nicht.</p> <p>d: Statt PIRADS Klassifikation wurde ein selbstentwickeltes Instrument zur Bewertung der mpMRT-Ergebnisse verwendet. Zudem besaßen die Urologen, die die Biopsie durchführten, keine Erfahrung mit der Fusionsbiopsie (vgl. Tabelle 19).</p>							

### A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

#### A3.3.1 Endpunkt Gesamtmortalität / Gesamtüberleben

##### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Gesamtmortalität / Gesamtüberleben

Tabelle 23: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Gesamtmortalität / Gesamtüberleben

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Kasivisvanathan 2018	niedrig	ja <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig

ITT: Intention-to-treat  
a: Eine Verblindung des Endpunkterhebers ist nicht gegeben. Allerdings handelt es sich bei der Gesamtmortalität / Gesamtüberleben um einen objektiv erfassbaren Endpunkt. Das Wissen über die erhaltene Behandlung beeinflusst die Erhebung des Endpunktes sehr wahrscheinlich nicht.

#### Ergebnisse zu Gesamtmortalität / Gesamtüberleben

Tabelle 24: Ergebnisse zu Gesamtmortalität / Gesamtüberleben

Studie	Fusionsbiopsie			TRUS-Biopsie			Intervention vs. Vergleich		
	N	Männer mit Ereignissen		N	Männer mit Ereignissen		ARR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>Kasivisvanathan 2018</b>									
(30 Tage)	252	1	0,4	248	0	0,0	0,4%	- 0,4%–1,2%	NB

a: Eigene Berechnung.  
ARR: absolute Risikoreduktion; n: Anzahl Männer mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Männer; NB: nicht berichtet; TRUS: transrektaler Ultraschall.

In der Studie von Kasivisvanathan et al. [45] wird die Mortalität für einen Zeitraum von 30 Tagen nach Biopsie (bzw. nach Therapiegespräch, je nachdem, was später war) berichtet. Der patientenrelevante Endpunkt Gesamtmortalität / Gesamtüberleben ist ein objektiv erfassbarer Endpunkt, dessen Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet wurde und im genannten Zeitraum für einen Studienteilnehmer in der Interventionsgruppe berichtet wurde. Dieser verstarb aufgrund von Metastasen in der Lunge, die durch ein bereits bekanntes Plattenepithelkarzinom hervorgerufen wurde. Es werden keine Effektschätzer und Konfidenzintervalle für diesen Endpunkt benannt. Anhand der Angaben, die der Publikation

entnommen werden konnten, wurde die Absolute Risikoreduktion berechnet. Demnach zeigt sich kein signifikanter Effekt.

### A3.3.2 Endpunkt Anzahl der Biopsien

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Anzahl der Biopsien

Tabelle 25: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Anzahl der Biopsien

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Kasivisvanathan 2018	niedrig	ja <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig

ITT: Intention-to-treat

a: Bei diesem Endpunkt wird die Anzahl vermiedener Biopsien bewertet. Eine Biopsie wird durchgeführt bei einer Klassifikation des mpMRT-Ergebnisses von PI-RADS  $\geq 3$ . Der Kliniker, der die mpMRT-Ergebnisse bewertet, ist nicht verblindet. Allerdings kann die standardisierte PI-RADS Klassifikation als objektive Bewertung bewertet werden, sodass die Verblindung des Endpunkterhebers mit „ja“ bewertet wurde.

#### Ergebnisse zu Anzahl der Biopsien

Tabelle 26: Ergebnisse zu Anzahl der Biopsien

Studie	Fusionsbiopsie			TRUS-Biopsie			Intervention vs. Vergleich		
	N	Männer mit Ereignissen	mit	N	Männer mit Ereignissen	mit	ARR <sup>a</sup>	[95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>Kasivisvanathan 2018</b>									
Anzahl der vermiedenen Biopsien	252	71	28,0	248	0	0,0	28,0 %	22,6 %– 33,7 %	NB

a: Eigene Berechnung.  
ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Männer mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Männer; NB: nicht berichtet; TRUS: transrektaler Ultraschall

Der patientenrelevante Endpunkt „Anzahl der Biopsien“ wird als „Anzahl der vermiedenen Biopsien“ operationalisiert. Nur eine Studie berichtet Daten zu diesem Endpunkt [45]. In der Interventionsgruppe wurde bei 71 Männern aufgrund eines unauffälligen mpMRT–

Ergebnisses (PI-RADS < 3) entschieden, keine Biopsie durchzuführen, während in der Kontrollgruppe gemäß Studiendesign alle Männer eine TRUS-Biopsie erhielten. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in der Studie wird trotz der nicht vorhandenen Verblindung der Studienteilnehmer mit niedrig bewertet, da das mpMRT-Ergebnis maßgeblich bestimmt, ob eine Biopsie durchgeführt wird. Die Bewertung des mpMRT-Ergebnisses erfolgte auf Basis des standardisierten und etablierten PI-RADS-Klassifikationssystems und ist damit als objektiv erhebbar zu bewerten. Für die berichteten Daten in der Studie liegen keine Effektschätzer und Konfidenzintervalle vor. Anhand der Angaben in der Publikation wurden eigene Berechnungen vorgenommen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte bei 28 % der Männer in der Interventionsgruppe eine Biopsie vermieden werden. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

### A3.3.3 Endpunkt Anzahl der Rebiopsien

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Anzahl der Rebiopsien

Tabelle 27: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Anzahl der Rebiopsien

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Kasivisvanathan 2018	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja	hoch

ITT: Intention-to-treat

a: Aufgrund der nicht vorhandenen Verblindung ist anzunehmen, dass das Wissen um die Initialdiagnostik Einfluss auf die Entscheidung der behandelnden Ärzte für oder gegen eine Rebiopsie nehmen kann.

**Ergebnisse zu Anzahl der Rebiopsien**

Tabelle 28: Ergebnisse zu Anzahl der Rebiopsien

Studie	Fusionsbiopsie		TRUS-Biopsie		Intervention vs. Vergleich		
	N	Männer mit Ereignissen	N	Männer mit Ereignissen	ARR <sup>a</sup>	[95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert
	n	%	n	%			
<b>Kasivisvanathan 2018</b>							
Weitere Biopsien nach Therapieentscheidung	4	1,6	9	3,6	--2,0 %	-4,8 % – 0,8 %	NB
<p>a: Die Studie berichtet keine Effektmaße oder Konfidenzintervalle für die genannten Endpunkte. Eigene Berechnung.</p> <p>ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Männer mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Männer; NB: nicht berichtet; TRUS: transrektaler Ultraschall</p>							

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anzahl der Rebiopsien“ wird aufgrund der nicht vorhandenen Verblindung als hoch bewertet, da das Wissen um die Initialdiagnostik die Entscheidung über weitere Maßnahmen beeinflussen kann. Die berichteten Ergebnisse zu diesem patientenrelevanten Endpunkt werden in der Publikation ohne Effektmaße und Konfidenzintervalle dargestellt. Anhand der Angaben in der Publikation wurden eigene Berechnungen vorgenommen. Zwar werden in der Interventionsgruppe seltener Rebiopsien durchgeführt als in der Kontrollgruppe, dieser Unterschied ist allerdings nicht statistisch signifikant (ARR -2,0 %, (95%-KI: [-4,8 %; 0,8 %])).

### A3.3.4 Endpunkt Behandlungen

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Behandlungen

Tabelle 29: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Behandlungen

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Kasivisvanathan 2018	Niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig <sup>a</sup>
ITT: Intention-to-treat a: Trotz nicht vorhandener Verblindung der Teilnehmer und Kliniker ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen, da laut Studienprotokoll [48] Therapieentscheidungen nach einem standardisierten Vorgehen getroffen werden. So ist anzunehmen, dass weniger die Gruppenzugehörigkeit, sondern vielmehr das Ergebnis der Pathologie Einfluss auf die Behandlung hat.						

#### Ergebnisse zu Behandlungen

Tabelle 30: Ergebnisse zu Behandlungen

Studie	Fusionsbiopsie		TRUS-Biopsie		Intervention vs. Vergleich				
	N	Männer mit Ereignissen	N	Männer mit Ereignissen	ARR <sup>a</sup>	[95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert		
	n	%	n	%					
<b>Kasivisvanathan 2018</b>									
Keine Behandlung oder Follow-up nötig	252	13	5,2	248	15	6,0	-0,9 %	-4,9 % – 3,1 %	NB
PSA-Monitoring		104	41,3		74	29,8	11,4 %	3,1 % – 19,8 %	NB
Active Surveillance		29	11,5		29	11,7	-0,2 %	-5,8 % – 5,4 %	NB
Radikale Prostatektomie		34	13,5		30	12,1	1,4 %	-4,5 % – 7,2 %	NB
Radiotherapie +/- neoadjuvante Hormontherapie		35	13,9		26	10,5	3,4 %	-2,3 % – 9,1 %	NB

(Fortsetzung)



Tabelle 30: Ergebnisse zu Behandlungen (Fortsetzung)

Studie	Fusionsbiopsie		TRUS-Biopsie		Intervention vs. Vergleich			
	N	Männer mit Ereignissen	N	Männer mit Ereignissen	ARR <sup>a</sup>	[95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert	
		n		%				n
Brachytherapie		1	0,4	4	1,6	-1,2 %	-3,0 % – 0,5 %	NB
Fokale Therapie		1	0,4	0	0,0	0,4 %	-0,4 % – 1,2 %	NB
Hormontherapie + Chemotherapie		2	0,8	2	0,8	0,0 %	-1,6 % – 1,5 %	NB
Watchful waiting		1	0,4	2	0,8	-0,4 %	-1,8 % – 0,9 %	NB
Andere Behandlung		11	4,4	7	2,8	1,5 %	-1,7 % – 4,8 %	NB
Behandlung unbekannt		14	5,6	20	8,1	-2,5 %	-6,9 % – 1,9 %	NB
Entscheidung zu weiteren diagnostischen Tests im Therapiegespräch		7	2,7	39	15,7	-12,9 %	-17,9 % – -8,0 %	NB

a: Effektmaße oder Konfidenzintervalle werden für diese Endpunkte nicht berichtet. Eigene Berechnung.  
ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Männer mit Ereignis; N: Anzahl ausgewertete Männer; NB: nicht berichtet; PSA: prostataspezifisches Antigen; TRUS: transrektaler Ultraschall  
Zeitpunkt der Messung für die genannten Endpunkte: 30 Tage nach Biopsie oder zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung, je nachdem, welches der spätere Zeitpunkt war.

Das Verzerrungspotenzial zum patientenrelevanten Endpunkt „Behandlung“ wird als niedrig bewertet. Aus dem Studienprotokoll geht hervor, dass die Entscheidung über das weitere Vorgehen standardisiert vorgenommen wird [48], sodass davon auszugehen ist, dass die nicht vorhandene Verblindung keinen erheblichen Einfluss auf die Behandlung nimmt. Der Follow-up der Studie beträgt 30 Tage nach Biopsie bzw. den Zeitpunkt der Therapieentscheidung. Der Anteil an Patienten je Behandlung kann der Tabelle 30 entnommen werden. Effektschätzer und Konfidenzintervalle werden in der Publikation für diesen Endpunkt nicht berichtet, wurden aber auf Basis der vorliegenden Werte berechnet. Dabei zeigt sich in Bezug auf die Entscheidung zur geeigneten Therapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Lediglich das PSA-Monitoring wird in der Interventionsgruppe signifikant häufiger empfohlen.

### A3.3.5 Endpunkt schwerwiegend unerwünschte Ereignisse

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegend unerwünschten Ereignissen

Tabelle 31: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Kasivisanathan 2018	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja	unklar <sup>b</sup>	ja	hoch
ITT: Intention-to-treat a: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden durch das klinische Personal dokumentiert. b: Aufgrund der nicht vorhandenen Verblindung ist es nicht ausgeschlossen, dass das Wissen um die Initialdiagnostik Einfluss auf die Entscheidung nehmen kann, ein schwerwiegend unerwünschtes Ereignis zu berichten.						

**Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen**

Tabelle 32: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Studie	Fusionsbiopsie		TRUS-Biopsie		Intervention vs. Vergleich				
	N	Männer mit Ereignissen		N	Männer mit Ereignissen		ARR <sup>a</sup>	[95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>Kasivisvanathan 2018</b>									
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt <sup>b</sup>	252	4	1,6	248	5	2,0	-0,4 %	-2,8 % – 1,9 %	NB
Sepsis		1	0,4		4	1,6	-1,2 %	-3,0 % – 0,5 %	NB
Hämaturie		0	0,0		1	0,4	-0,4 %	-1,2 % – 0,4 %	NB
Prostatitis		3	1,2		0	0,0	1,2 %	-0,1 % – 2,5 %	NB
<b>Weitere Ereignisse ohne Bezug zur Intervention</b>									
Herzinfarkt <sup>c</sup>		0	0,0		1	0,4	-0,4 %	-1,2 % – 0,4 %	NB
Lungenembolie <sup>c</sup>		1	0,4		0	0,0	0,4 %	-0,4 % – 1,2 %	NB
a: Eigene Berechnung. b: dokumentiert durch klinisches Personal c: Von Kasivisvanathan et al. [45] als unerwünschtes Ereignis ohne Bezug zur Intervention bewertet. ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Männer mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Männer; NB: nicht berichtet; TRUS: transrektaler Ultraschall									

In der Studie von Kasivisvanathan et al. [45] werden Sepsis, Hämaturie und Prostatitis als schwerwiegend unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Intervention bewertet. Zudem werden Herzinfarkt und Lungenembolie berichtet, die von den Autoren als schwerwichtiges unerwünschtes Ereignis ohne Bezug zur Intervention eingestuft werden. Diese Endpunkte wurden vom klinischen Personal dokumentiert und es ist nicht auszuschließen, dass aufgrund der nicht vorhandenen Verblindung das Wissen um die Initialdiagnostik Einfluss auf die Entscheidung nehmen kann, ein schwerwiegend unerwünschtes Ereignis zu berichten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch bewertet. In der Publikation werden keine Effektschätzer und Konfidenzintervalle für diesen Endpunkt berichtet. Anhand der Angaben in der Publikation wurden eigene Berechnungen vorgenommen, dabei zeigen sich keine statistisch signifikanten Effekte.

### A3.3.6 Endpunkt unerwünschte Ereignisse

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Tabelle 33: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: unerwünschte Ereignisse

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Kasivisvanathan 2018	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja	hoch
Tonttila 2016	hoch	unklar	ja	ja	nein	hoch

ITT: Intention-to-treat  
a: Eine Verblindung der Patienten und Klinikerinnen und Kliniker war laut Studienprotokoll [48] nicht möglich. Patientenberichtete unerwünschte Ereignisse sind somit subjektiv erhobene Endpunkte.

#### Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Tabelle 34: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen direkt nach der Intervention

Studie	Fusionsbiopsie		TRUS-Biopsie		Intervention vs. Vergleich			
	N	Messwerte zum Zeitpunkt	N	Messwerte zum Zeitpunkt	Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert	
		Median IQR		Median IQR				
<b>Kasivisvanathan 2018<sup>a, b</sup></b>								
Schmerzen <sup>c</sup>	224	1 0–3	222	2 1–4	NB	NB	NB	
Beschwerden <sup>c</sup>		2 0–4	3	1–4	NB	NB	NB	
<b>Tonttila 2016<sup>d</sup></b>								

a: Die Fusionsbiopsie wird in 5 der 23 teilnehmenden Zentren transperineal durchgeführt (in 18 Zentren transrektal). Die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen werden nur nach Interventions- und Vergleichsgruppe dargestellt. Eine Unterscheidung in Subgruppen erfolgt nicht.  
b: patientenberichteter Endpunkt  
c: Die Erhebung fand mit Hilfe einer numerischen analogen Skala (Werte von 0 bis 10) statt. Mit steigenden Werten steigt die Intensivität von Symptomen.  
d: Ein Mann ist nach der Biopsie kollabiert.  
IQR: Interquartilsrange; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Männer; NB: nicht berichtet; TRUS: transrektaler Ultraschall; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 35: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen 30 Tage nach der Intervention

Studie	Fusionsbiopsie			TRUS-Biopsie			Intervention vs. Vergleich		
	N	Männer mit Ereignissen		N	Männer mit Ereignissen		ARR <sup>c</sup>	[95%-KI] <sup>c</sup>	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>Kasivisvanathan 2018<sup>a, b</sup></b>									
Fieber	212	9	4,2	206	9	4,4	-0,1 %	-4,0 % – NB 3,8 %	
Blut im Urin		64	30,2		129	62,6	-32,4 %	-41,5 % – NB -23,4 %	
Blut im Sperma		68	32,1		123	59,7	-27,6 %	-36,8 % – NB -18,4 %	
Blut im Stuhl / aus Anus		30	14,2		45	21,8	-7,7 %	-15,0 % – NB -0,4 %	
Akuter Harnverhalt		3	1,4		2	1,0	0,4 %	-1,6 % – NB 2,5 %	
Erektile Dysfunktion		23	10,8		32	15,5	-4,7 %	-11,2 % – NB 1,8 %	
Harnwegsinkontinenz		13	6,1		10	4,9	1,3 %	-3,1 % – NB 5,6 %	
Harnwegsinfektion		5	2,4		2	1,0	1,4 %	-1,1 % – NB 3,8 %	
Schmerzen an der Stelle der Intervention		27	12,7		48	23,3	-10,6 %	-17,9 % – NB -3,3 %	
<b>Tonttila 2016</b>									
Harnwegsinfektionen ohne Fieber <sup>d</sup>	53	0	0,0	60	0	0,0	NB	NB	NB
<p>a: Die Fusionsbiopsie wird in 5 der 23 teilnehmenden Zentren transperineal durchgeführt (in 18 Zentren transrektal). Die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen werden nur nach Interventions- und Vergleichsgruppe dargestellt. Eine Unterscheidung in Subgruppen erfolgt nicht.</p> <p>b: patientenberichteter Endpunkt</p> <p>c: Eigene Berechnung.</p> <p>d: Keine Information, ob während des Follow-ups noch Harnwegsinfektionen ohne Fieber auftraten, die von Hausärzten der Patienten behandelt wurden.</p> <p>ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Männer; NB: nicht berichtet; TRUS: transrektaler Ultraschall; UE: unerwünschtes Ereignis</p>									

Bei den in der Tabelle 34 und Tabelle 35 gelisteten unerwünschten Ereignissen handelt es sich um patientenberichtete unerwünschte Ereignisse. Aufgrund der Subjektivität und der nicht vorhandenen Verblindung wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch bewertet. In der Studie von Tonttila et al. [47] wird nur in sehr begrenztem Umfang von unerwünschten Ereignissen berichtet. Außerdem wird angemerkt, dass unerwünschte

Ereignisse wie Harnwegsinfektionen aufgetreten sein können, dass diese aber, wenn sie ohne Fieber auftraten, vermutlich von der Hausärztin oder von dem Hausarzt behandelt wurden und daher nicht in den Ergebnissen der Studie berichtet werden. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird auch das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für diesen Endpunkt als hoch bewertet. Kasivisvanthan et al. [45] berichten zu den unerwünschten Ereignissen keine Effektschätzer und Konfidenzintervalle. Anhand der Angaben in der Publikation wurden eigene Berechnungen vorgenommen, dabei zeigt sich, dass in der Interventionsgruppe das Risiko für die unerwünschten Ereignisse „Blut im Urin“, „Blut im Sperma“ sowie „Blut im Stuhl/ aus Anus“ statistisch signifikant niedriger ist als in der Kontrollgruppe. Zudem wurden signifikant seltener Schmerzen an der Stelle der Intervention berichtet.

### A3.3.7 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 36: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials:  
gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Kasivisvanathan 2018	niedrig	nein	nicht möglich <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-treat						
a: In der Auswertung des EQ-5D-5L wurden nur Patienten mit vollständigen Fragebögen berücksichtigt. Das ITT-Prinzip findet aus methodischen Gründen hier keine Anwendung.						

**Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität**

Tabelle 37: Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie	Zeitpunkt	Fusionsbiopsie			TRUS-Biopsie			Intervention vs. Vergleich		
		N <sup>a</sup>	Messwerte zum Zeitpunkt		N <sup>a</sup>	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
<b>Kasivisvanathan 2018</b>										
EQ-5D deskriptiver Score	Studienbeginn	245	0,909	0,137	238	0,907	0,123			
EQ-5D VAS	Studienbeginn	245	85,6	11,8	238	85,5	10,2			
EQ-5D deskriptiver Score	24 Stunden	215	0,907	0,126	200	0,894	0,159	0,006	-0,017–0,029	0,61
EQ-5D VAS	24 Stunden	215	84,8	10,8	200	84,2	11,3	0,61	-0,95–2,18	0,44
EQ-5D deskriptiver Score	30 Tage	200	0,917	0,124	192	0,921	0,126	-0,004	-0,028–0,020	0,72
EQ-5D VAS	30 Tage	200	84,6	11,9	192	85,7	10,3	-0,27	-1,88–1,33	0,74
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensionen; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Männer in der Auswertung, SD: Standardabweichung; TRUS: transrektaler Ultraschall; VAS: visual analogue scale</p>										

Bei dem patientenrelevanten Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ handelt es sich um einen subjektiven Endpunkt, der anhand des EQ-5D-5L erhoben wurde. Für die Bewertung wurden aus methodischen Gründen nur vollständige Fragebögen über alle Erhebungszeitpunkte hinweg berücksichtigt, weshalb das ITT-Prinzip für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt werden konnte. Deshalb und aufgrund der Subjektivität des Endpunktes ist das Verzerrungspotenzial als hoch zu bewerten. Die Ergebnisse zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

### A3.3.8 Ergänzende Darstellung weiterer Studienergebnisse

Tabelle 38: Ergebnisse – Detektionsrate nach Intention-to-Treat Ansatz

Studie	Fusionsbiopsie			TRUS-Biopsie			Intervention vs. Vergleich		
	N	Männer mit Ereignissen		N	Männer mit Ereignissen		ARR	[95%-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>Kasivisvanathan 2018</b>									
Klinisch signifikanter Tumor	252	95	38	248	64	26	12 % <sup>a</sup>	4 % – 20 % <sup>a</sup>	0,005
Klinisch nicht signifikanter Tumor	252	23	9	248	55	22	-13 % <sup>a</sup>	-19 % – 7 %	<0,001
Gleason-Score	252			248					NB
3+3		23	9		55	22	-13,1 % <sup>c</sup>	-19,3 % – 6,8 %	
3+4		52	21		35	14	6,5 % <sup>c</sup>	-0,1 % – 13,1 %	
3+5		2	1		1	<1	0,4 % <sup>c</sup>	-1,0 % – 1,7 %	
4+3		18	7		19	8	-0,5 % <sup>c</sup>	-5,1 % – 4,1 %	
4+4		13	5		6	2	2,7 % <sup>c</sup>	-0,6 % – 6,1 %	
4+5		7	3		2	1	2,0 % <sup>c</sup>	-0,3 % – 4,3 %	
5+5		3	1		1	<1	0,8 % <sup>c</sup>	-0,8 % – 2,3 %	

(Fortsetzung)



Tabelle 38: Ergebnisse – Detektionsrate nach Intention-to-Treat Ansatz (Fortsetzung)

Studie	Fusionsbiopsie			TRUS-Biopsie			Intervention vs. Vergleich		
	N	Männer mit Ereignissen		N	Männer mit Ereignissen		ARR	[95%-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>Porpiglia 2017</b>									
Detektionsrate insgesamt	107	54	50,5	105	31	29,5	21 % <sup>c</sup>	8,1 % – 33,8 %	0,002
Klinisch signifikanter Tumor	107	47	43,9	105	19	18,1	26 % <sup>c</sup>	13,9 % – 37,8 %	<0,001
Gleason-Score	107			105					0,002
6		10	9,3		17	16,2	-7 % <sup>c</sup>	-15,8 % – 2,1 %	
7		38	35,5		11	10,5	25 % <sup>c</sup>	14,2 % – 35,8 %	
8		5	4,7		2	1,9	2,8 % <sup>c</sup>	-2,0 % – 7,5 %	
>8		1	0,9		1	1,0	0,0 % <sup>c</sup>	-2,6 % – 2,6 %	
<b>Tonttila 2016</b>									
Detektionsrate insgesamt	62	37	60	63	36	57	2,5 % <sup>b</sup>	-14 % – 19 %	0,8
Klinisch signifikanter Tumor	53	29	55	60	27	45	9,7 % <sup>b</sup>	-8,5 % – 27 %	0,8
Klinisch nicht signifikanter Tumor	53	5	9,4	60	7	12	-2,2 % <sup>b</sup>	-14 % – 10 %	0,5
Gleason-Score	53			60					0,5
3+3		19	35,8		16	26,7	9,2 % <sup>c</sup>	-7,9 % – 26,3 %	
3+4		10	18,9		13	21,7	-2,8 % <sup>c</sup>	-17,6 % – 12 %	
4+3		1	1,9		1	1,7	0,2 % <sup>c</sup>	-4,7 % – 5,1 %	
≥4+4		4	7,5		4	6,7	0,9 % <sup>c</sup>	-8,6 % – 10,4 %	
a: In der Publikation berichtete Effektmaße (adjusted difference).									
b: In der Publikation berichtete Effektmaße (Differenz).									
c: Eigene Berechnung anhand der vorliegenden Angaben.									
ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Männer mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Männer; NB: nicht berichtet									

Als primäre Endpunkte definieren die eingeschlossenen Studien zur Nutzenbewertung die Detektionsrate klinisch signifikanter Tumore [45,46] und die Detektionsrate insgesamt [46,47]. Auch wird die Detektionsrate klinisch nicht signifikanter Tumore als sekundärer Endpunkt berichtet [45,47]. Zur Bestimmung des Prostatakarzinoms wird der Gleason-Score

berichtet. Details zu den genannten Endpunkten können der Tabelle 38 entnommen werden. Die drei Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der Detektionsrate gesamt bzw. der Detektionsraten zu klinisch signifikanten oder klinisch nicht signifikanten Tumoren. Die Ergebnisse der multizentrischen Studie zeigen, dass die Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie nicht unterlegen ist und dass statistisch signifikant mehr klinisch signifikante Tumore sowie statistisch signifikant weniger klinisch nicht signifikante Tumore detektiert wurden. Die Studie von Porpiglia et al. [46] berichtet einen statistisch signifikanten Unterschied in der Detektionsrate gesamt und in der Detektionsrate klinisch signifikanter Tumore. In der Studie von Tonttila et al. [47] werden keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Detektionsrate gesamt, der Detektion klinisch signifikanter Tumore sowie klinisch nicht signifikanter Tumore berichtet.

Tabelle 39: Anzahl der Stenzen pro Person

Studie	Fusionsbiopsie			TRUS-Biopsie			Intervention vs. Vergleich		
	N	Ergebnisse		N	Ergebnisse		Effektmaß	[95%-KI]	p-Wert
<b>Kasivisvanathan 2018</b>									
Anzahl der Stenzen pro Person (Gewebezyylinder)	169	Median 4	IQR 3 – 7	228	Median 12	IQR 12 – 12	NB	NB	NB
<b>Porpiglia 2017</b>									
Anzahl der Stenzen insgesamt (Gewebezyylinder)	107	n=800 (n=488 Fusion, n=312 Standard)		NB	105	n=1260 Standard		NB	
Anzahl der Stenzen pro Person (Gewebezyylinder)		Median 6	IQR 5 – 12		Median 12	IQR 12 – 12		NB	< 0,001
<b>Tonttila 2016</b>									
Anzahl der Stenzen insgesamt (Gewebezyylinder)	53	n=81 Fusion, n=580 Standard			60	n=668		NB	NB
Anzahl der Stenzen pro Person (Gewebezyylinder) <sup>a</sup>		Median 12	IQR 12 – 14		Median 12	IQR 10 – 12			
a: Die Anzahl der Stenzen pro Person waren festgelegt, daher ist ein Vergleich der Gruppen nicht möglich.									
IQR: Interquartilsrange; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Männer mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Männer; NB: nicht berichtet; TRUS: transrektaler Ultraschall									
Keine der Studien berichtete Effektmaße oder Konfidenzintervalle für die genannten Endpunkte.									

In Bezug auf die Anzahl entnommener Stenzen pro Person berichten zwei der drei Publikationen eine Reduzierung der Stenzen pro Person für die Interventionsgruppe (Porpiglia et al. [46] berichten von signifikanten Unterschieden; Kasivisvanathan et al. [45] berichten keine Effektschätzer oder Konfidenzintervalle). In der Studie von Tonttila et al. [47] waren die Anzahl der Stenzen von vorneherein festgelegt (vgl. Studiendesign), sodass hier ein Vergleich der Gruppen nicht möglich war.

### **A3.3.9 Metaanalysen**

Es konnten keine Metaanalysen durchgeführt werden.

### **A3.3.10 Sensitivitätsanalysen**

Es konnten keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden.

## A4 Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung

### A4.1 Bestimmung der Interventionskosten

In Tabelle 40 werden die Kosten der Prüfindervention und der Vergleichsintervention(en) pro Anwendung dargestellt.

Tabelle 40: Kosten der Prüfindervention und der Vergleichsintervention

Bezeichnung der Patientengruppe	Patienten mit Verdacht auf Prostatakrebs				
	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Kosten pro Anwendung in €	Anzahl der Anwendungen pro Jahr	Begründung (Quelle), Bezugsjahr	Erstattungsfähigkeit
Fusionsbiopsie	GOÄ-Nr. 5720: Magnetresonanztomographie im Bereich des Abdomens und/oder des Beckens	256,46 (bis 461,64, max. 1,8-facher Satz)	1	Gebührenordnung für Ärzte (Stand 2002) [92], Abruf 2019	nein
	GOÄ-Nr. 5731: Ergänzende Serie(n) zu den Leistungen nach den Nummern 5700 bis 5730 (z. B. nach Kontrastmitteleinbringung, Darstellung von Arterien als MR-Angiographie)	58,29 (bis 104,92, max. 1,8-facher Satz)	1	Gebührenordnung für Ärzte (Stand 2002) [92], Abruf 2019	nein
	GOÄ-Nr. 5733 <sup>a</sup> : Zuschlag für computergesteuerte Analyse (z. B. Kinetik, 3D-Rekonstruktion)	46,63 (=max. Satz)	1	Gebührenordnung für Ärzte (Stand 2002) [92], Abruf 2019	nein
	GOÄ-Ziffer 346: Intravenöse Einbringung des Kontrastmittels mittels Hochdruckinjektion	17,49 (bis 40,23, max. 2,3-facher Satz)	1	Gebührenordnung für Ärzte (Stand 2002) [92], Abruf 2019	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 40: Kosten der Prüflintervention und der Vergleichsintervention (Fortsetzung)

Bezeichnung der Patientengruppe	Patienten mit Verdacht auf Prostatakrebs				
Bezeichnung der Intervention	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Kosten pro Anwendung in €	Anzahl der Anwendungen pro Jahr	Begründung (Quelle), Bezugsjahr	Erstattungsfähigkeit
Fusionsbiopsie	EBM-Nr. 33043: Uro-Genital Sonographie	9,42 (87 Punkte x 10,8226 Cent, 2019)	1	KBV, EBM- Katalog (2019) [32]	ja
	EBM-Nr. 33092 <sup>b</sup> : Zuschlag für optische Führungshilfe	13,20 (122 Punkte x 10,8226 Cent, 2019)	1	KBV, EBM- Katalog (2019) [32]	ja
	EBM-Nr. 26341 <sup>c</sup> : Prostatabiopsie	20,24 (187 Punkte x 10,8226 Cent, 2019)	1	KBV, EBM- Katalog (2019) [32]	ja
	EBM-Nr. 19310: Histologische oder zytologische Untersuchung eines Materials	8,98 (83 Punkte x 10,8226 Cent, 2019)	1	KBV, EBM- Katalog (2019) [32]	ja
TRUS-Biopsie	EBM-Nr. 33043: Uro-Genital Sonographie	9,42 (87 Punkte x 10,8226 Cent, 2019)	1	KBV, EBM- Katalog (2019) [32]	ja
	EBM-Nr. 33092: Zuschlag für optische Führungshilfe	13,20 (122 Punkte x 10,8226 Cent, 2019)	1	KBV, EBM- Katalog (2019) [32]	ja
	EBM-Nr. 26341: Prostatabiopsie	20,24 (187 Punkte x 10,8226 Cent, 2019)	1	KBV, EBM- Katalog (2019) [32]	ja
	EBM-Nr. 19310: Histologische oder zytologische Untersuchung eines Materials	8,98 (83 Punkte x 10,8226 Cent, 2019)	1	KBV, EBM- Katalog (2019) [32]	ja
<p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, GOÄ: Gebührenordnung für Ärzte</p> <p>a: Der Zuschlag für GOÄ 5377 bezieht sich nicht auf MRT, sondern auf CT und ist hier deshalb nicht relevant. Relevant ist nur GOÄ 5733.</p> <p>b: Kann abgerechnet werden, wenn z.B. für eine Biopsie eine optische Führungshilfe (Sonographie) verwendet wird.</p> <p>c: Neben der Biopsie können nicht noch einzelne Punktionen abgerechnet werden, denn Leistungsausschluss in 26341 für EBM 02340.</p>					

In Tabelle 41 werden erstattungsfähige Leistungen dargestellt, die bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) zusätzlich erforderlich sind (zum Beispiel regelmäßige Kontrolluntersuchungen oder medikamentöse Begleittherapien).

Tabelle 41: Art und Anzahl der erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention

Bezeichnung der Patientengruppe	Patienten mit Verdacht auf Prostatakarzinom					
	Bezeichnung der Intervention	Leistung	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Einheit	Preis pro Einheit in €	Anzahl der zusätzlichen Leistungen pro Jahr
Fusionsbiopsie	Untersuchung durch Facharzt	EBM-Nr. 26212: Grundpauschale ab 60. Lebensjahr*	Kontakt	21,43 (198 Punkte x 10,8226 Cent, 2019)	1	KBV, EBM-Katalog (2019) [32]
		EBM-Nr. 26220: Zuschlag für die urologische Grundversorgung	Kontakt	3,79 (35 Punkte x 10,8226 Cent, 2019)	1	KBV, EBM-Katalog (2019) [32]
		EBM-Nr. 26222: Zuschlag zur GOP 26220**	Kontakt	0,97 (9 Punkte x 10,8226 Cent, 2019)	1	KBV, EBM-Katalog (2019) [32]
		EBM-Nr. 26227: Zuschlag zur GOP 26210 bis 26212**	Kontakt	0,22 (2 Punkte x 10,8226 Cent, 2019)	1	KBV, EBM-Katalog (2019) [32]
		EBM-Nr. 01731 <sup>a</sup> : Krebsfrüherkennungs-Untersuchung beim Mann	Untersuchung	15,48 (143 Punkte x 10,8226 Cent, 2019)	1	KBV, EBM-Katalog (2019) [32]
		EBM-Nr. 03331: Prokto- / Rektoskopischer Untersuchungskomplex	Untersuchung	9,20 (85 Punkte x 10,8226 Cent, 2019)	1	KBV, EBM-Katalog (2019) [32]

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Art und Anzahl der erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention (Fortsetzung)

Bezeichnung der Patientengruppe	Patienten mit Verdacht auf Prostatakarzinom					
Bezeichnung der Intervention	Leistung	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Einheit	Preis pro Einheit in €	Anzahl der zusätzlichen Leistungen pro Jahr	Begründung (Quelle), Bezugsjahr
Fusionsbiopsie		EBM-Nr. 32351: Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay, Prostataspezifisches Antigen (PSA) oder freies PSA	Untersuchung	4,80	1	KBV, EBM-Katalog (2019) [32]
TRUS-Biopsie	Untersuchung durch Facharzt	EBM-Nr. 26212: Grundpauschale ab 60. Lebensjahr*	Kontakt	21,43 (198 Punkte x 10,8226 Cent, 2019)	1	KBV, EBM-Katalog (2019) [32]
		EBM-Nr. 26220: Zuschlag für die urologische Grundversorgung	Kontakt	3,79 (35 Punkte x 10,8226 Cent, 2019)	1	KBV, EBM-Katalog (2019) [32]
		EBM-Nr. 26222: Zuschlag zur GOP 26220**	Kontakt	0,97 (9 Punkte x 10,8226 Cent, 2019)	1	KBV, EBM-Katalog (2019) [32]
		EBM-Nr. 26227: Zuschlag zur GOP 26210 bis 26212**	Kontakt	0,22 (2 Punkte x 10,8226 Cent, 2019)	1	KBV, EBM-Katalog (2019) [32]
		EBM-Nr. 01731: Krebsfrüherkennungs-Untersuchung beim Mann	Untersuchung	15,48 (143 Punkte x 10,8226 Cent, 2019)	1	KBV, EBM-Katalog (2019) [32]

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Art und Anzahl der erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention (Fortsetzung)

Bezeichnung der Patientengruppe	Patienten mit Verdacht auf Prostatakarzinom					
Bezeichnung der Intervention	Leistung	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Einheit	Preis pro Einheit in €	Anzahl der zusätzlichen Leistungen pro Jahr	Begründung (Quelle), Bezugsjahr
TRUS-Biopsie		EBM-Nr. 03331: Prokto- / Rektoskopischer Untersuchungskomplex	Untersuchung	9,20 (85 Punkte x 10,8226 Cent, 2019)	1	KBV, EBM-Katalog (2019) [32]
		EBM-Nr. 32351: Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay, Prostataspezifisches Antigen (PSA) oder freies PSA	Untersuchung	4,80	1	KBV, EBM-Katalog (2019) [32]
<p>* EBM-Nr. 26211: Grundpauschale 6. - 59. Lebensjahr (17,97 €)</p> <p>** Durch zuständige Kassenärztliche Vereinigung zugesetzt</p> <p>a: Hier ist die DRU enthalten, vgl. § 25 der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, GOP: Gebührenordnungsposition</p>						

In Tabelle 42 werden die Zuzahlungen dargestellt, die mit der Erbringung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) sowie den zusätzlich erforderlichen Leistungen verbunden sind.

Tabelle 42: Zuzahlungen

Bezeichnung der Patientengruppe	Patienten mit Verdacht auf Prostatakarzinom			
Bezeichnung der Zuzahlung	Einheit	Zuzahlung pro Einheit in €	Einheiten pro Jahr	Begründung (Quelle) Bezugsjahr
Keine.				

In Tabelle 43 werden nicht erstattungsfähige Leistungen dargestellt, die bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) zusätzlich erforderlich sind.



Tabelle 43: Art und Anzahl der nicht erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention

Bezeichnung der Patientengruppe	Patienten mit Verdacht auf Prostatakarzinom					
Bezeichnung der Intervention	Leistung	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Einheit	Preis pro Einheit in €	Anzahl der zusätzlichen Leistungen pro Jahr	Begründung (Quelle) Bezugsjahr
Fusionsbiopsie	Magnetresonanztomographie im Bereich des Abdomens und/oder des Beckens	GOÄ-Nr. 5720	Leistung	256,46 (bis 461,64, max. 1,8-facher Satz)	Keine	Gebührenordnung für Ärzte (Stand 2002) [92], Abruf 2019
	Ergänzende Serie(n) zu den Leistungen nach den Nummern 5700 bis 5730 (z. B. nach Kontrastmittel-einbringung, Darstellung von Arterien als MR-Angiographie)	GOÄ-Nr. 5731	Leistung	58,29 (bis 104,92, max. 1,8-facher Satz)	Keine	Gebührenordnung für Ärzte (Stand 2002) [92], Abruf 2019
	Zuschlag für computer-gesteuerte Analyse (z. B. Kinetik, 3D-Rekonstruktion)	GOÄ-Nr. 5733	Leistung	46,63 (=max. Satz)	Keine	Gebührenordnung für Ärzte (Stand 2002) [92], Abruf 2019
	Intravenöse Einbringung des Kontrastmittels mittels Hochdruckinjektion	GOÄ-Nr. 346	Leistung	17,49 (bis 40,23, max. 2,3-facher Satz)	Keine	Gebührenordnung für Ärzte (Stand 2002) [92], Abruf 2019
TRUS-Biopsie	Keine					

In Tabelle 44 werden die Interventionskosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) pro in Patient und Jahr durch Zusammenführung der Angaben in Tabelle 40 bis Tabelle 43 dargestellt.

Tabelle 44: Interventionskosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) pro Patient und Jahr

Bezeichnung der Intervention	Kostenparameter	Kosten pro Patient und Jahr in €
Fusionsbiopsie	<b>Erstattungsfähige Kosten</b>	
	Grundpauschale ab 60. Lebensjahr* + Zuschlag**	21,43 0,22
	Zuschlag für die urologische Grundversorgung + Zuschlag**	3,79 0,97
	Krebsfrüherkennungs-Untersuchung beim Mann	15,48
	Prokto- / Rektoskopischer Untersuchungskomplex	9,20
	PSA-Test	4,80
	Uro-Genital Sonographie	9,42
	Zuschlag für optische Führungshilfe	13,20
	Prostatabiopsie	20,24
	Histologische Untersuchung	8,98
	<b>Summe erstattungsfähige Kosten</b>	<b>107,73</b>
	<b>Nicht erstattungsfähige Kosten</b>	
	Magnetresonanztomographie im Bereich des Abdomens und/oder des Beckens	461,64 ***
	Ergänzende Serie(n) zu den Leistungen nach den Nummern 5700 bis 5730 (z. B. nach Kontrastmittel- einbringung, Darstellung von Arterien als MR-Angiographie)	104,92 ***
	Zuschlag für computergesteuerte Analyse (z. B. Kinetik, 3D- Rekonstruktion)	46,63
	Intravenöse Einbringung des Kontrastmittels mittels Hochdruckinjektion	40,23 ****
<b>Summe nicht erstattungsfähige Kosten</b>	<b>653,42</b>	
<b>Summe gesamt</b>	<b>761,15</b>	

(Fortsetzung)

Tabelle 44: Interventionskosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) pro Patient und Jahr (Fortsetzung)

Bezeichnung der Intervention	Kostenparameter	Kosten pro Patient und Jahr in €
TRUS-Biopsie	<b>Erstattungsfähige Kosten</b>	
	Grundpauschale ab 60. Lebensjahr* + Zuschlag**	21,43 0,22
	Zuschlag für die urologische Grundversorgung + Zuschlag**	3,79 0,97
	Krebsfrüherkennungs-Untersuchung beim Mann	15,48
	Prokto- / Rektoskopischer Untersuchungskomplex	9,20
	PSA-Test	4,80
	Uro-Genital Sonographie	9,42
	Zuschlag für optische Führungshilfe	13,20
	Prostatabiopsie	20,24
	Histologische Untersuchung	8,98
	<b>Summe erstattungsfähige Kosten</b>	<b>107,73</b>
	<b>Nicht erstattungsfähige Kosten</b>	
	<b>Summe nicht erstattungsfähige Kosten</b>	0
	<b>Summe gesamt</b>	<b>107,73</b>
* EBM-Nr. 26211: Grundpauschale 6. - 59. Lebensjahr (17,97 €)		
** Durch zuständige Kassenärztliche Vereinigung zugesetzt.		
*** 1,8-facher Abrechnungssatz		
**** 2,3-facher Abrechnungssatz		

## A4.2 Kosteneffektivität

### A4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung

#### A4.2.1.1 Primäre Informationsquellen

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der fokussierten Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienelektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A10. Die letzte Suche fand am 12.02.2019 statt.

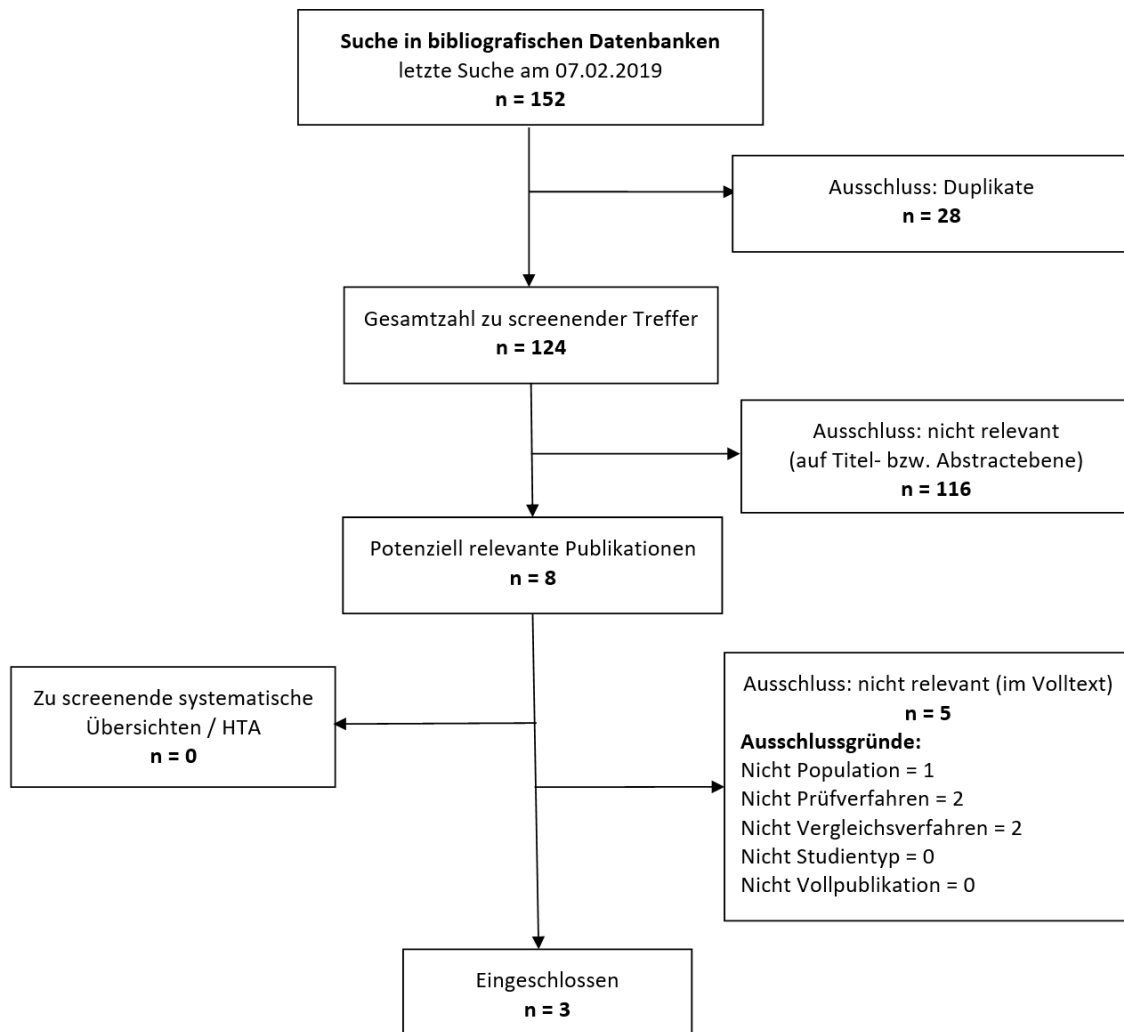


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A9.2.2.

#### A4.2.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

### Anwendung weiterer Suchtechniken

Es fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

### Autorenanfragen

Eine Anfrage bezüglich zusätzlicher Informationen zu relevanten Studien war nicht erforderlich, da davon auszugehen war, dass solche Informationen keinen relevanten Einfluss auf die Bewertung haben würden.

#### A4.2.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt drei relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 45).

Tabelle 45: Studienpool der gesundheitsökonomischen Bewertung

Studie	Verfügbare Dokumente [Zitat]
Barnett et al. 2018	BJU International, 2018; 122: 50-58 [49]
Pahwa et al. 2017	Radiology, 2017; 285(1): 157-166 [50]
Venderink et al. 2017	American Journal of Roentgenology, 2017(5); 208: 1058-1063 [51]

### A4.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

#### A4.2.2.1 Studiendesign und Vorgehensweise der Studien

In Tabelle 46 werden die Studiencharakteristika der eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Studien dargestellt. Die Umrechnung der Kosten von US \$ in Euro erfolgte zum Stand 31.12.2016 über die Plattform <https://bankenverband.de/service/waehrungsrechner/>. Es wurde auf volle €-Beträge gerundet.

Tabelle 46: Studiencharakteristika

Studie	Studiendesign und Vorgehensweise	Studienpopulation relevante Charakteristika	Strategien		Land und Versorgungskontext	Endpunkt Kosten- effektivität	Studienfinanzierung
			Prüfintervention	Vergleichsintervention			
Barnett et al. 2018	Kosten-Nutzwert- Analyse/ Markov Modell	Je Strategie 30 000 000 Biopsieproben von biopsie- naiven Männern. (S. 51)	Ausgangspunkt: <b>PSA &gt; 4ng/ml</b> und Einsatz von MRT:  <b>2:</b> MRT + <sup>a</sup> , dann gezielte <b>Fusionsbiopsie</b> ; MRT -, dann <b>TRUS</b>  <b>3:</b> MRT + <sup>a</sup> , dann gezielte <b>Fusionsbiopsie</b> ; MRT-, dann <b>keine Biopsie</b>  <b>4:</b> MRT + <sup>a</sup> , dann <b>kombinierte Biopsie</b> <sup>b</sup> ; MRT -, dann <b>TRUS</b>  <b>5:</b> MRT + <sup>a</sup> , dann <b>kombinierte Biopsie</b> <sup>b</sup> , MRT -, dann <b>keine Biopsie</b>	<b>1: TRUS-Biopsie (bei PSA &gt; 4ng/ml)</b> (S. 51)	USA (S. 50), K.A. zum Versorgungs- kontext	<b>ICER</b> (zusätzliche Kosten in \$ /zusätzlicher Nutzen in QALYs), < WTP \$100 000 (95 054 €) = kosteneffektiv (S. 54)	National Science Foundation (CMMI 0844511), National Science Foundation Graduate Research Fellowship (DGE 1256260)

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign und Vorgehensweise	Studienpopulation relevante Charakteristika	Strategien		Land und Versorgungs-kontext	Endpunkt Kosten-effektivität	Studienfinanzierung
			Prüfintervention	Vergleichsintervention			
Pahwa et al. 2017	Kosten-Nutzwert-Analyse/entscheidungs-analytische Modellierung	Biopsie-naive Männer mit klinischem Verdacht (abnormaler PSA-Wert oder DRU) auf PCa, Basisfall 65 Jahre, außerdem 3 Altersgruppen (41-50; 51-60; 61-70) (vgl. Anhang Tab. E2)	Ausgangspunkt: auffälliger <b>PSA-Wert</b> nach AUA-Leitlinie, S. 158 2: kognitive Fusionstherapie 3: softwaregestützte Fusionsbiopsie 4: MRT-in-bore-Biopsie 5: kognitive Fusionsbiopsie + TRUS bei MRT- 6: softwaregestützte Fusionsbiopsie + TRUS bei MRT- 7: MRT-in-bore-Biopsie + TRUS bei MRT- K.A., wann MRT als + bzw. – eingestuft wird/keine PI-RADS Angabe	1: TRUS-Biopsie	USA (S. 159), K.A. zum Versorgungs-kontext	<u>Primär:</u> <b>NHB</b> (Nutzen bis zum Tod - (Kosten bis zum Tod / Schwellenwert)), bzw. inkr. NHB im Vergleich zur TRUS-Biopsie <u>Sekundär:</u> <b>ICER</b> (zusätzliche Kosten in \$ /zusätzlicher Nutzen in QALYs), < WTP US \$50 000 (47 527 €) = kosten-effektiv	Siemens Healthcare, National Institute of Health/National Center of Advancing Translational Sciences (KL2TR000440)

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign und Vorgehensweise	Studienpopulation relevante Charakteristika	Strategien		Land und Versorgungskontext	Endpunkt Kosten-effektivität	Studienfinanzierung
			Prüfintervention	Vergleichsintervention			
Venderink et al. 2017	Kosten-Nutzwert-Analyse/ Markov-Modell	Biopsie-naive Patienten mit klinischem Verdacht (abnormaler PSA-Wert oder DRU) auf PCa, K.A. <sup>c</sup>	Ausgangspunkt: <b>PSA ≥ 4-6 ng/ml</b> und Einsatz von MRT: <b>MRT/TRUS-Fusionsbiopsie</b> (K.A., ob kognitiv oder softwaregestützt); <b>MRT-in-bore-Biopsie</b> (aufgrund begrenzter Daten nur Schwellenwert-Analyse);  K.A., wann MRT als + bzw. – eingestuft wird/keine PI-RADS Angabe  <u>PCa</u> als klinisch signifikant eingestuft, ab Gleason-Score 3+4 (S. 1059)	TRUS-Biopsie	Niederlande, KH (S. 1062), K.A., ob stationär oder ambulant durch Fachärzte am KH	<b>ICER</b> (zusätzliche Kosten in € /zusätzlicher Nutzen in QALYs), < WTP 80 000 € = kosteneffektiv	K.A.
<p>a: einmal mit <b>PI-RADS Schwellenwert 3 und 4</b> → 8 Prüf-Interventionen.</p> <p>b: gezielte Fusionsbiopsie und anschließende TRUS in einer Sitzung</p> <p>c: In Tabelle 3 der Publikation wird für 18 Zyklen die jeweilige Wahrscheinlichkeit des Überlebens ab einem Alter von 65 Jahren angegeben. Dies könnte ein Anhaltspunkt sein, dass das Alter der hypothetischen Modellpopulation zu Beginn 65 Jahre beträgt.</p> <p>ICER: Incremental cost-effectiveness ratio; K.A.: Keine Angaben; KH: Krankenhaus; MRT: Magnetresonanztomographie; MRT +*: auffälliger MRT Befund; MRT-: unauffälliger MRT-Befund; NHB: Net Health Benefit; PCa: Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen; TRUS: transrektaler Ultraschall.</p>							

In Tabelle 47 werden die Parameter der zugrunde liegenden Modellierung dargestellt.



Tabelle 47: Modellparameter

Studie	Modellierungstechnik	Anzahl und Art der Gesundheitszustände / Ereignisse	Zykluslänge (bei Markov-Modellen)	Zeithorizont	Annahmen	Umgang mit Unsicherheit
Barnett et al. 2018	Markov-Modell	<p>Gesundheitszustände <u>vor</u> einer Behandlung (S. 51):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kein PCa</li> <li>Organ-beschränktes PCa (Gleason-Score &lt; 7)</li> <li>Organ-beschränktes PCa (Gleason-Score 7)</li> <li>Organ-beschränktes PCa (Gleason-Score &gt;7)</li> <li>Außerhalb Organ/Lymphknoten-Befall</li> </ul> <p>klinisch signifikantes PCa ab Gleason-Score <math>\geq 7</math> (S. 51)</p> <p>K.A. der Gesundheitszustände <u>nach</u> Einsatz der untersuchten Strategien, aber ggf. Herleitung über Kosten und negative Nutzen aus Tabelle 2, S. 52</p>	K.A.	40. Lebensjahr bis zum Lebensende (S. 51)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Genutzte Daten für Schätzung der MRT-Ergebnisse aus Population, die nicht nur Biopsie-naive Männer umfassten (S. 56)</li> <li>Für Patienten mit nicht diagnostiziertem PCa und PSA <math>\geq 3</math> ng/ml, wird angenommen, dass PCa aufgrund seiner Symptomatik diagnostiziert wird (S. 51)</li> <li>Annahme, dass Bestrahlung ähnliche Gesundheitsoutcomes wie Prostatektomie erzeugt <math>\rightarrow</math> Bestrahlung nicht in das Modell aufgenommen (S. 56)</li> </ul>	<p>Durchführung univariater Sensitivitätsanalysen bezogen auf die Nettokosten pro gewonnenem QALY im Vergleich zu keinem Screening für die optimale Strategie (Str. 5, PI-RADS 3);</p> <p>Variation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>negative Nutzenwerte (Tab. 2)</li> <li>Kosten u. Mortalitätsraten durch andere Gründe, +/- 20 %</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 47: Modellparameter (Fortsetzung)

Studie	Modellierungstechnik	Anzahl und Art der Gesundheitszustände / Ereignisse	Zykluslänge (bei Markov-Modellen)	Zeithorizont	Annahmen	Umgang mit Unsicherheit
Barnett et al. 2018					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsannahmen (S. 51 f.): bei klinischen PCa Befund ab 80 Jahren: "Watchful waiting"</li> <li>• MRT nicht in Zusammenhang mit Active Surveillance im Modell betrachtet (S. 56)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivität und Spezifität des PI-RADS 3 im 95 %-KI</li> <li>• Metastasenrate bei nicht diagnostiziertem Pca im 95 %-KI</li> <li>• Inzidenzrate im 95 %-KI</li> </ul> <p>Darstellung in Tornado-Diagramm (Fig. 3, S. 55)</p> <p>(S. 53)</p> <p>Schwellenwertanalyse durch simultane Reduzierung der Sensitivität und Spezifität von MRT und kombinierter Biopsie bis nicht mehr kosteneffektiv</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 47: Modellparameter (Fortsetzung)

Studie	Modellierungstechnik	Anzahl und Art der Gesundheitszustände / Ereignisse	Zykluslänge (bei Markov-Modellen)	Zeithorizont	Annahmen	Umgang mit Unsicherheit
Pahwa et al. 2017	Entscheidungsbaumanalyse (S. 159)	Keine direkte Angabe der Gesundheitszustände, <b>Herleitung</b> über QALY-Zuordnung in Tab. E2: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zustand ohne PCa und ohne Behandlung</li> <li>• Zustand mit klinisch nicht signifikantem PCa ohne Behandlung</li> <li>• Zustand mit signifikantem PCa ohne Behandlung</li> <li>• Zustand nach Prostatektomie</li> <li>• Zustand nach Bestrahlungstherapie</li> <li>• Zustand nach Active Surveillance</li> <li>• Zustand nach Watchful Waiting</li> <li>• Zustand nach Brachytherapie</li> <li>• Zustand nach Androgendeprivations-therapie</li> </ul>	/	lebenslang, bis zum Tod <sup>a</sup> (S. 159)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spezifität aller Biopsie-Typen = 100 % (S. 160)</li> <li>• Schätzung der Gesamtkosten bis zum Lebensende bei nicht oder später diagnostiziertem klinisch nicht signifikantem PCa analog Watchful Waiting</li> <li>• Schätzung der Gesamtkosten bis zum Lebensende bei nicht oder später diagnostiziertem signifikantem PCa analog verspätete aggressive Therapie (Anhang, S. 1)</li> <li>• Lebensqualität eines gesunden Menschen = 1,0, sodass 1 Lebensjahr = 1 QALY (Anhang, S. 5)</li> <li>• Entscheidungsbaumanalyse und kein Markov-Modell → keine sequentiellen PSA-Tests, kein Fortschreiten des PCa über die Zeit</li> </ul>	Durchführung univariater Sensitivitätsanalysen aller Variablen der Studie (vgl. S. 160 f.), probabilistische Sensitivitätsanalyse (Monte-Carlo-Simulation), zusätzliche Sensitivitätsanalysen: Gleason-Cutoff-Score ( $\geq 3+4$ , $\geq 4+3$ , $\geq 8$ (S. 161)), Kontrastmittel

(Fortsetzung)

Tabelle 47: Modellparameter (Fortsetzung)

Studie	Modellierungstechnik	• Anzahl und Art der Gesundheitszustände / Ereignisse	Zykluslänge (bei Markov-Modellen)	Zeithorizont	Annahmen	Umgang mit Unsicherheit
Venderink et al. 2017	Markov-Modell, Schwellenwert-Analyse für MRT-in-bore-Biopsie <sup>a</sup> , Entscheidungsbaumanalyse (nur zur Darstellung der Pfade) (S. 1059)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zustand nach Prostatektomie</li> <li>• Zustand nach Bestrahlungstherapie</li> <li>• Zustand nach Active Surveillance</li> <li>• Tod (S. 1059)</li> </ul>	1 Jahr (S. 1059)	18 Jahre (S. 1059)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten mit falsch-negativem Testergebnis des MRT oder der Biopsie Annahme, dass PCa ggf. noch entdeckt wird, analog für Ergebnis eines falsch-negativen PCa (S. 1059),</li> <li>• Spezifität der Biopsie 100 % (S. 1059)</li> <li>• keine Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit von Komplikationen nach den 3 Biopsie-Strategien (S. 1060)</li> <li>• Bei der Schwellenwertanalyse: gleiche Präzision in der Feststellung klinisch nicht signifikanter Tumore bei MRT-in-bore Biopsie und MRT/TRUS-Fusionsbiopsie (S. 1060)</li> </ul>	Variation der Daten (Kosten, klinische Signifikanz eines Tumors, Spezifität des MRT, Nutzen in % und Überleben in %) innerhalb der deterministischen Sensitivitätsanalyse beruht auf Expertenschätzungen (S. 1061 f.)
<p>a: MRT-in-bore Biopsie ist nicht Gegenstand dieses HTA-Berichtes.  K.A.: Keine Angaben; MRT: Magnetresonanztomographie; PCa: Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen; TRUS: transrektaler Ultraschall.</p>						

In Tabelle 48 werden die in die Analyse eingehenden Daten zum Nutzen dargestellt.

Tabelle 48: Klinische Daten

Studie	primäre Nutzenparameter <Effektmaß>	Quellen [Zitat]
Barnett et al. 2018	<p><b>Überleben</b> (S. 52)</p> <p>Männer, die während „Active Surveillance“ keine Progression innerhalb von 10 Jahren zeigen, haben die gleichen Überlebenswahrscheinlichkeit wie Männern mit unbehandeltem PCa (S. 52)</p> <p>Männer, die während „Active Surveillance“ eine Progression anhand des Gleason-Scores zeigen, erhalten eine Prostatektomie und haben eine Überlebenswahrscheinlichkeit wie die behandelte Population</p> <p>Gesamtmortalität</p> <p>Infektionsraten (S. 51)</p> <p>Hospitalisierung aufgrund von Post-Biopsie Infektionen: 1,1 %</p> <p><b>Behandlung</b> (S. 51)</p> <p>PSA &gt; 20 ng/ml oder Gleason-Score ≥ 8: Knochenscan und CT (staging)</p> <p>Gleason score ≥ 7: Prostatektomie</p> <p>Gleason-Score 6: in 48,5 % der Fälle Active Surveillance (jährlicher PSA-Test, alle 2 Jahre Biopsie, Progression Gleason-Score: Prostatektomie), 51,5 % Prostatektomie</p> <p>bei klinischen Pca Befund ab 80 Jahren: „Watchful waiting“</p> <p><b>Sensitivitäten / Spezifitäten</b></p> <p>Standardbiopsie (S. 51)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivität: 80 %</li> </ul>	<p>Barnett et al. 2017 [49]</p> <p>Roehl et al. 2004 [93]</p> <p>Arias 2006<sup>a</sup> [94]</p> <p>Loeb et al. 2011 [95]</p> <p>Gonzalez et al. 2012 [96]</p> <p>Merdan et al. 2014 [97]; Risko et al. 2014 [98]</p> <p>k.A.</p> <p>Liu et al. 2015 [99]</p> <p>Annahme der Autoren</p> <p>Haas et al. 2007 [100]</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Klinische Daten (Fortsetzung)

Studie	primäre Nutzenparameter <Effektmaß>	Quellen [Zitat]
Barnett et al. 2018	Fusionsbiopsie (klinisch signifikanter Tumor (high volume Gleason-Score 3+4 oder $\geq$ Gleason-Score 3+4)) (S. 51) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivität: 77 %</li> <li>• Spezifität: 68 %</li> </ul>	Siddiqui et al. 2015 [101]
	Kombinierte Biopsie (klinisch signifikanter Tumor (high volume Gleason-Score 3+4 oder $\geq$ Gleason-Score 3+4)) (S. 51) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivität: 85 %</li> <li>• Spezifität: 49 %</li> </ul>	Siddiqui et al. 2015 [101]
	MRT (klinisch signifikanter Tumor (PI-RADS $\geq$ 3)) (S. 52) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivität: 96,5 % (95 %-KI: [86,9 – 99,4])</li> <li>• Spezifität: 59,7 % (95 %-KI: [51,2 – 67,7])</li> </ul>	Grey et al. 2015 [102]
	MRT (klinisch signifikanter Tumor (PI-RADS $\geq$ 4)) (S. 52) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivität: 78,9 % (95 %-KI: [65,8 – 88,2])</li> <li>• Spezifität: 78,9 % (95 %-KI: [69,9 – 84,1])</li> </ul>	Grey et al. 2015 [102]
Pahwa et al. 2017	Prävalenz PCa	Haas et al. 2008 [103]
	Komplikationsraten Biopsie-Prozeduren	Mols et al. 2009 [104]; Adibi et al. 2012 [105]; Taylor et al. 2012 [106]; Mariotto et al. 2011 [107]; Moyer et al. 2012 [108]
	<b>Behandlung</b> (Wahrscheinlichkeiten der jeweiligen Behandlung) (S. 160)	Cooperberg et al. 2010 [109]
	<b>Detektion klinisch signifikantes PCa:</b>	
	Active Surveillance: 0,016 (range: 0 – 0,10)	
	Watchful waiting: 0,016 (range: 0 – 0,10)	
Strahlentherapie: 0,181 (range: 0,05 – 0,35)		
Brachytherapie: 0,075 (range: 0,01 – 0,30)		

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Klinische Daten (Fortsetzung)

Studie	primäre Nutzenparameter <Effektmaß>	Quellen [Zitat]
Pahwa et al. 2017	Prostatektomie: 0,322 (range: 0,10 – 0,70) Androgendeprivationstherapie: 0,328 (range: 0,10 – 0,70) <b>Detektion klinisch nicht signifikantes PCa:</b> Active Surveillance: 0,046 (range: 0,01 – 0,30) Watchful waiting: 0,046 (range: 0,01 – 0,30) Strahlentherapie: 0,073 (range: 0,01 – 0,30) Brachytherapie: 0,160 (range: 0,05 – 0,40) Prostatektomie: 0,568 (range: 0,30 – 0,90) Androgendeprivationstherapie: 0,076 (range: 0,01 – 0,35) <b>Sensitivitäten / Spezifitäten (S. 160)</b> MRT – Tumordetektion generell: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivität: 0,76 (range: 0,10 – 1,0)</li> <li>• Spezifität: 0,88 (range: 0,50 – 1,0)</li> </ul> TRUS Tumordetektion generell: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivität: 0,46 (range: 0,10 – 0,90)</li> </ul> MRT + kognitive Biopsie (klinisch signifikanter Tumor) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivität: 0,78 (range: 0,20 – 1,0)</li> </ul> MRT + kognitive Biopsie (klinisch nicht signifikanter Tumor) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivität: 0,20 (range: 0,00 – 0,80)</li> </ul> MRT + Fusionsbiopsie (klinisch signifikanter Tumor) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivität: 0,80 (range: 0,20 – 1,0)</li> </ul>	De Rooij et al. 2014 [110]  De Rooij et al. 2014 [110]  Iwazawa et al. 2011 [111]; Tamada et al. 2011 [112]  Schoots et al. 2015 [113]  Mendhiratta et al. 2015 [114]

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Klinische Daten (Fortsetzung)

Studie	primäre Nutzenparameter <Effektmaß>	Quellen [Zitat]
Pahwa et al. 2017	MRT + Fusionsbiopsie (klinisch nicht signifikanter Tumor) Sensitivität: 0,51 (range: 0,00 – 0,80) Spezifität aller Biopsie-Prozeduren: 1,00	Schoots et al. 2015 [113]  Modellannahme
Venderink et al. 2017	<b>Tumorprävalenz</b> (S. 1059) Wahrscheinlichkeit eines Tumors bei erhöhtem PSA-Wert (4–6 ng/ml): 25 % Bei Vorliegen eines Tumors, Wahrscheinlichkeit, dass dieser klinisch signifikant (Gleason-Score $\geq$ 3+4) ist: 50 % <b>Behandlung</b> (S. 1059) Prostatektomie (klin. signifikantes PCa (Gleason-Score $\geq$ 3+4)): 70 % Strahlentherapie (klin. signifikantes PCa (Gleason-Score $\geq$ 3+4)): 25 % Prostatektomie (klin. nicht signifikantes PCa): 40 % Strahlentherapie (klin. nicht signifikantes PCa): 10 % <b>Überleben</b> (S. 1061) Aktive Überwachung bei klinisch nicht signifikanten PCa: 99,2 % Therapiertes klinisch nicht signifikantes PCa: 99,4 % Nicht festgestelltes klinisch signifikantes PCa: 97,4 % Behandeltes klinisch signifikantes PCa: 98,6 % Normales Überleben <sup>b</sup> <b>Sensitivitäten / Spezifitäten</b> (S. 1059)	Kranse et al. 2008 [115] Expertenmeinung  Expertenmeinung Expertenmeinung Expertenmeinung  Bill-Axelson et al. 2014 [116] Bill-Axelson et al. 2014 [116] Bill-Axelson et al. 2014 [116] Bill-Axelson et al. 2014 [116] Statistics Netherlands

(Fortsetzung)



Tabelle 48: Klinische Daten (Fortsetzung)

Studie	primäre Nutzenparameter <Effektmaß>	Quellen [Zitat]
Venderink et al. 2017	mpMRT (klinisch signifikantes PCa (definiert als Gleason-Score $\geq$ 3+4))	Abd-Alazeez et al. 2014 [117]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivität: 93 %</li> <li>• Spezifität: 21 %</li> </ul>	
	mpMRT (PCa generell)	Abd-Alazeez et al. 2014 [117]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spezifität: 28 %</li> </ul>	
	MRT-TRUS (klinisch signifikantes PCa (definiert als Gleason-Score $\geq$ high-volume 3+4))	Siddiqui et al. 2015 [101]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivität: 77 %</li> </ul>	
	MRT-TRUS (falsch klinisch nicht signifikant bei positivem mpMRT): 20 %	Siddiqui et al. 2015 [101]
	MRT-TRUS (klinisch nicht signifikantes PCa)	Siddiqui et al. 2015 [101]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivität: 50 %</li> </ul>	
	MRT-TRUS (falsch signifikant bei positivem mpMRT): 32 %	Siddiqui et al. 2015 [101]
	MRT-TRUS-Biopsie: Spezifität PCa generell: 100 %	Expertenmeinung
	TRUS (klinisch signifikantes PCa)	Siddiqui et al. 2015 [101]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivität: 53 %</li> </ul>	
TRUS (falsch klinisch nicht signifikant): 34 %	Siddiqui et al. 2015 [101]	
TRUS (klinisch nicht signifikantes PCa)	Siddiqui et al. 2015 [101]	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivität: 55 %</li> </ul>		
TRUS (falsch signifikant) 34 %	Siddiqui et al. 2015 [101]	
TRUS: Spezifität PCa generell: 100 %	Expertenmeinung	
a: Centers for Disease Control and Prevention		
b: ab 65 Jahren für jedes Jahr angegeben (vgl. Tab. 3): z.B. bei 65 Jahren: 98,85 % (Statistics Netherlands)		
K.A.: Keine Angabe; mpMRT: multiparametrische Magnetresonanztomografie; N.R.: nicht relevant; PCa: Prostatakarzinom; TRUS: transrektaler Ultraschall.		

In Tabelle 49 werden die in den Studien verwendeten Daten zu Nutzwerten dargestellt.

Tabelle 49: Daten zu Nutzwerten

Studie	Erhebungsinstrument (gegebenenfalls Tarif)	Quelle [Zitat]
Barnett et al. 2018	<p>Erhebungsinstrument: keine selbständige Erhebung der Nutzwertabschläge, sondern Rückgriff auf bestehende Literatur (S. 51 f.)</p> <p>Diskontrate der QALYs von 3 % (analog Kosten) (S. 53)</p> <p>QALYS (Werte als <u>Nutzwertabschläge</u>/Jahr dargestellt) (Tab. 2, S. 52):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA-Screening: 0,00019</li> <li>• MRT: 0,00077 → bzw. 0,04 für 1 Woche</li> <li>• Biopsie: 0,00577</li> <li>• Infektion nach Biopsie: 0,0161 → bzw. 0,28 für 3 Wochen</li> <li>• Diagnose: 0,0167</li> <li>• Radikale Prostatektomie: 0,247</li> <li>• Zustand nach Prostatektomie (9 Jahre): 0,05</li> <li>• Active Surveillance: 0,03</li> <li>• Palliativtherapie: 0,4</li> <li>• Unheilbarer Zustand: 0,3</li> </ul>	<p>Literaturbasiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Heijnsdijk et al. 2012 [118]</li> <li>• Grann et al. 2011 [119]</li> <li>• Li et al. 2016 [120]</li> </ul> <p>(Heijnsdijk et al. 2012 [118])</p> <p>(Grann et al. 2011 [119], Heijnsdijk et al. 2012 [118])</p> <p>(Heijnsdijk et al. 2012 [118])</p> <p>(Li et al. 2016 [120], Heijnsdijk et al. 2012 [118])</p> <p>(Heijnsdijk et al. 2012 [118])</p> <p>(Heijnsdijk et al. 2012 [118])</p> <p>(Heijnsdijk et al. 2012 [118])</p> <p>(Heijnsdijk et al. 2012 [118])</p> <p>(Heijnsdijk et al. 2012 [118])</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 49: Daten zu Nutzwerten (Fortsetzung)

Studie	Erhebungsinstrument (gegebenenfalls Tarif)	Quelle [Zitat]
Pahwa et al. 2017	<p>Erhebungsinstrument: keine selbständige Erhebung der Nutzwertabschläge, sondern Rückgriff auf bestehende Literatur (S. 159 f.)</p> <p>QALYs (S. 161):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kein PCa: 10,49 QALYs<sup>a</sup></li> <li>• klinisch nicht signifikantes PCa ohne Behandlung: 9,06 QALYs<sup>b</sup></li> <li>• signifikantes PCa ohne Behandlung: 5,83 QALYs<sup>c</sup></li> <li>• radikale Prostatektomie: 7,83 QALYs</li> <li>• Bestrahlungstherapie: 8,04 QALYs</li> <li>• aktive Überwachung: 8,92 QALYs</li> <li>• Brachytherapie: 8,13 QALYs</li> <li>• „Watchful Waiting“: 9,06 QALYs</li> <li>• Androgendeprivationstherapie: 8,25 QALYs<sup>d</sup></li> <li>• Einschränkung durch Biopsie: - 0,027 QALYs</li> <li>• Multiplikator für AG 41-50 Jahre: 1,19</li> <li>• Multiplikator für AG 51-60 Jahre: 1,14</li> <li>• Multiplikator für AG 61-70 Jahre: 1,00<sup>e</sup></li> </ul>	<p>Literaturbasiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bhatnager et al. 2004</li> <li>• Hayes et al. 2013 [121]</li> <li>• Krahn et al. 1994</li> </ul> <p>(Bhatnager et al. 2004)</p> <p>(Hayes et al. 2013 [121])</p> <p>(Hayes et al. 2013 [121])</p> <p>(Hayes et al. 2013 [121])</p> <p>(Hayes et al. 2013 [121])</p> <p>(Hayes et al. 2013 [121])</p> <p>(Krahn et al. 1994)</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 49: Daten zu Nutzwerten (Fortsetzung)

Studie	Erhebungsinstrument (gegebenenfalls Tarif)	Quelle [Zitat]
Venderink et al. 2017	<p>Erhebungsinstrument: keine selbständige Erhebung der Nutzwertabschläge, sondern Rückgriff auf bestehende Literatur (S. 1061)</p> <p>Diskontrate von 1,5 % (S. 1060)<sup>f</sup></p> <p>QALYs nach Zuständen: K.A., nur separate Prozentwerte nach Nutzen und Überleben (Tab. 3):</p> <p><u>Reduzierte Nutzwerte in Bezug auf einzelne Interventionen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsie: 99,4 %</li> <li>• PCa-Diagnose: 98 %</li> <li>• Prostatektomie: 75 %</li> <li>• Bestrahlungstherapie: 77 %</li> <li>• Aktive Überwachung: 97 %</li> <li>• „Aftermath of recovery“: 95 %</li> </ul>	<p>Literaturbasiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Heijnsdijk et al. 2012 [118]</li> <li>• Bill-Axelson et al. 2014 [116]</li> <li>• Statistics Netherlands (Central Bureau voor de Statistiek)</li> </ul> <p>(Heijnsdijk et al. 2012 [118])</p> <p>(Heijnsdijk et al. 2012 [118])</p> <p>(Heijnsdijk et al. 2012 [118])</p> <p>(Heijnsdijk et al. 2012 [118])</p> <p>(Heijnsdijk et al. 2012 [118])</p> <p>(Heijnsdijk et al. 2012 [118])</p>
<p>a: Herleitung des Autors aus Lebenstabellen, 3 % Diskont.</p> <p>b: Schätzung des Autors; Annahme, dass es ähnlich Watchful Waiting ist</p> <p>c: Schätzung des Autors: 2 QALYs weniger als schlechteste Behandlungsoption</p> <p>d: Schätzung des Autors; Annahme: etwas höher als andere Behandlungsoptionen, aber niedriger als aktive Überwachung und „Watchful Waiting“</p> <p>e: Ableitungen des Autors aus Lebenstabellen, mit 3 % Diskont. (Base Case)</p> <p>f: Diskontierung der Effekte entsprechend der niederländischen pharmakoökonomischen Leitlinie College voor Zorgverzekeringen. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Diemen, The Netherlands: College voor Zorgverzekeringen, 2006.</p> <p>QALY: Qualitätsadjustiertes Lebensjahr; PCa: Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen.</p>		

In Tabelle 50 werden die in den Studien verwendeten Daten zu Kosten dargestellt.

Tabelle 50: Daten zu Kosten

Studie	Währung (Indexjahr)	Diskontrate	Perspektive	Kostenarten	Kostenparameter <Quellen> (für Mengen und Preise)
Barnett et al. 2018	US-Dollar (2016) (Tab. 2, S. 52)	3 % (S. 53)	K.A. <sup>a</sup>	<u>Direkte medizinische Kosten</u> (Tab. 2, S. 52): <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA-Screening: \$ 33,86 (32,19 €)</li> <li>• MRT: \$ 964,21 (916,52 €)</li> <li>• TRUS-Biopsie<sup>b</sup>: \$ 2 953,67 (2 807,58 €)</li> <li>• Fusionsbiopsie<sup>c</sup>: \$ 3 018,35 (2 869,06 €)</li> <li>• Kombinierte Biopsie: \$ 3 018,35 (2 869,06 €)</li> <li>• KH-Aufenthalt wegen Infektion nach Biopsie: \$ 6 361,31 (6 046,68 €)</li> <li>• Staging: \$ 1 059,28 (1 006,89 €)</li> <li>• Active Surveillance<sup>d</sup> – TRUS / Jahr: \$ 1 642,58 (1 561,34 €)</li> <li>• Active Surveillance<sup>d</sup> – Fusionsbiopsie / Jahr: \$ 1 674,92 (1 592,08 €)</li> <li>• Active Surveillance<sup>d</sup>– kombinierte Biopsie / Jahr: \$ 1 674,92 (1 592,08 €)</li> <li>• Prostatektomie: \$ 15 752,37 (14 973,26 €)</li> <li>• Erstbehandlung bei fortgeschrittenem PCa: \$ 17 831,29 (16 949,35 €)</li> <li>• Krankheitsmanagement bei fortgeschrittenem PCa/Jahr: \$ 2 500,65 (2 376,97 €)</li> <li>• Tod durch andere Ursache: \$ 5 975,15 (5 679,62 €)</li> </ul>	Medicare Medicare Medicare Medicare Medicare Adibi et al. 2012 [105], Gonzalez et al. 2012 [96], Medicare Medicare Medicare Medicare Aizer et al. 2015 [122] Roth et al. 2016 [123] Roth et al. 2016 [123] Mariatto et al. 2011 [107]

(Fortsetzung)

Tabelle 50: Daten zu Kosten (Fortsetzung)

Studie	Währung (Indexjahr)	Diskontrate	Perspektive	Kostenarten	Kostenparameter <Quellen> (für Mengen und Preise)
Barnett et al. 2018				<ul style="list-style-type: none"> <li>Tod in Folge von PCa (Alter &lt;65 Jahre): \$ 103 884,24 (98 746,13 €)</li> <li>Tod in Folge von PCa (Alter ≥ 65 Jahre): \$ 69 256,16 (65 830,75 €)</li> </ul>	<p>Mariotto et al. 2011 [107]</p> <p>Mariotto et al. 2011 [107]</p>
Pahwa et al. 2017	US-Dollar (2016) (S. 161; Anhang Tab. E1)	3 % (S. 161)	K.A. <sup>e</sup>	<p><u>direkte medizinische Kosten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Pathologie:</b> \$ 661 (628,31 €)</li> <li><b>Komplikationen</b> im Durchschnitt über die Population: \$ 123 (116,92 €)</li> <li><b>Kognitive Fusionsbiopsie<sup>f</sup>:</b> \$ 554 (526,60 €) → total: \$ 1 544 (1 467,63 €) (inkl. Pathologie + 1 Tag Arbeitsausfall + Komplikationen)</li> <li><b>Softwaregestützte Fusionsbiopsie<sup>f</sup>:</b> \$ 713 (677,74 €) → total: \$ 1 703 (1 618,77 €)</li> <li><b>TRUS-Biopsie<sup>f</sup>:</b> \$ 304 (288,96 €) → total: \$ 1 294 (1 230 €)</li> <li><b>MRT<sup>f</sup>:</b> \$ 488 (463,86 €) + (\$ 385 (365,96 €) + halber Tag Arbeitsausfall \$ 103 (97,91 €))</li> <li><b>Kontrastmittel:</b> \$ 36 (34,22 €)</li> <li>Gesamtkosten pro Leben bei <b>Prostatektomie:</b> \$ 39 522 (37 567,24 €)</li> <li>Gesamtkosten pro Leben bei <b>Bestrahlungstherapie:</b> \$ 49 712 (47 253,24 €)</li> </ul>	<p>CMS</p> <p>Lotan et al. 2015 [124]</p> <p>CMS</p> <p>CMS</p> <p>CMS</p> <p>CMS</p> <p>CMS, BLS</p> <p>CMS</p> <p>Hayes et al. 2013 [121]</p> <p>Hayes et al. 2013 [121]</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 50: Daten zu Kosten (Fortsetzung)

Studie	Währung (Indexjahr)	Diskontrate	Perspektive	• Kostenarten	Kostenparameter <Quellen> (für Mengen und Preise)
Pahwa et al. 2017				• Gesamtkosten pro Leben bei <b>aktiver Überwachung</b> : \$ 41 116 (39 082,40 €)	Hayes et al. 2013 [121]
				• Gesamtkosten pro Leben bei <b>Brachytherapie</b> : \$ 36 154 (34 365,82 €)	Hayes et al. 2013 [121]
				• Gesamtkosten pro Leben bei <b>„Watchful Waiting“</b> : \$ 23 930 (22 746,42 €)	Hayes et al. 2013 [121]
				• Gesamtkosten pro Leben bei <b>Androgendeprivationstherapie</b> : \$ 39 475 (37 522,57 €)	Bayoumi et al. 2000
				• Gesamtkosten pro Leben bei <b>nicht oder später diagnostiziertem klinisch nicht signifikantem PCa</b> : \$ 23 930 (22 746,42 €)	Schätzungen der Autoren analog „Watchful Waiting“
				• Gesamtkosten pro Leben bei <b>nicht oder später diagnostiziertem signifikantem PCa</b> : \$ 40 000 (38 021,60 €)	Schätzungen der Autoren aufgrund verspäteter aggressiver Therapie
				<u>indirekte nicht medizinische Kosten:</u>	
• 1 Tag <b>Arbeitsausfall</b> : \$ 206 (195,81 €)	BLS				

(Fortsetzung)

Tabelle 50: Daten zu Kosten (Fortsetzung)

Studie	Währung (Indexjahr)	Diskontrate	Perspektive	Kostenarten	Kostenparameter <Quellen> (für Mengen und Preise)
Venderink et al. 2017	Euro K.A. <sup>§</sup>	4 % (S. 1060)	Keine direkte Angabe, Herleitung über einbezogene Kosten: Kostenträger	<u>direkte medizinisch Kosten</u> (Tab. 2, S. 1060): <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TRUS-Biopsie</b> (Dauer 20min; inkl. Pathologie): 481 €</li> <li>• <b>MRT/TRUS-Fusionsbiopsie</b> (Dauer 20min): 317 € (MRT, Dauer 30min) + 481 € (Biopsie, inkl. Pathologie) = 798 €</li> <li>• <b>Bestrahlungstherapie</b> (inkl. Kosten Harninkontinenz im ersten Jahr (638 €, \$ 677 01/2017), korrigiert nach Eintrittswahrscheinlichkeit von 0 %, inkl. gastrointestinaler Toxizität im ersten Jahr (2 545 €, \$ 2 702; 7 % Eintrittswahrscheinlichkeit)): 8 686 €</li> <li>• <b>Prostatektomie</b> (inkl. 3 Tage Stationsaufenthalt, inkl. Pathologie, inkl. Kosten Harninkontinenz im ersten Jahr (638 €, \$ 677 01/2017), korrigiert nach Eintrittswahrscheinlichkeit von 11,5 %): 9 415 €</li> <li>• <b>Aktive Überwachung und Follow-up</b> (1x Konsultation eines Urologen + PSA-Bestimmung/Jahr): 100 €</li> </ul>	Daten des Department of urology, radiology, radiotherapy and pathology of Radboud University Medical Center, Nijmegen, Niederlande, an dem die Autoren angestellt sind: Hakkaart et al. 2015 [125]  Komplikationen nach Biopsien: Loeb et al. 2013 [126]  Kosten und Eintrittswahrscheinlichkeit gastrointestinale Toxizität: Chennupati et al. 2014 [127]

(Fortsetzung)



Tabelle 50: Daten zu Kosten (Fortsetzung)

Studie	Währung (Indexjahr)	Diskontrate	Perspektive	• Kostenarten	Kostenparameter <Quellen> (für Mengen und Preise)
Venderink et al. 2017				<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Harninkontinenz</b> nach einem Jahr bei <b>Bestrahlung</b>: 13 €</li> <li>• <b>Harninkontinenz</b> nach einem Jahr bei <b>Prostatektomie</b>: 26 €</li> </ul>	<p>Kosten Harninkontinenz nach Prostatektomie/Bestrahlungstherapie: Koerber et al. 2014 [128], Heijnsdijk et al. 2012 [118]</p> <p>Kosten Harninkontinenz nach Prostatektomie/Bestrahlungstherapie: Koerber et al. 2014 [128], Heijnsdijk et al. 2012 [118]</p>
<p>a: Parameter, die zur gesellschaftlichen Perspektive gehören (etwa Arbeitsausfälle) nicht berücksichtigt, Kosten für Todesfälle werden einbezogen.  b: Gebühren beinhalten personelle, technische und Infrastruktur Kosten (auch Pathologie und Arztkontakte).  c: Gebühren beinhalten personelle, technische und Infrastruktur Kosten (auch Pathologie und Arztkontakte) sowie dreidimensionale Rekonstruktion.  d: Beinhaltet 1 x jährlicher Arztbesuch, 1 x PSA-Test, alle 2 Jahre Biopsie.  e: Kosten für Arbeitsausfälle werden berücksichtigt, insofern ist anzunehmen, dass hier die gesellschaftliche Perspektive einbezogen wird.  f: Kosten berücksichtigen zusätzlich zu den direkten medizinischen auch indirekten Kosten (Arbeitsausfall).  g: Keine expliziten Angaben zum verwendeten Basisjahr. Die Publikation wurde 2016 eingereicht und angenommen. Gleichzeitig werden an einigen Stellen Kosten für Januar 2017 angegeben. Zudem findet sich ein Hinweis zur Umrechnung (1 € = \$ 1,06 01/2017).</p> <p>BLS: Bureau of Labor Statistics; CMS: Centers for Medicare and Medicaid Services; K.A.: Keine Angaben; MRT: Magnetresonanztomographie; PCa: Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen; TRUS: transrektaler Ultraschall.</p>					

**A4.2.2.2 Bewertung der Berichtsqualität**

In Tabelle 51 werden die Ergebnisse der Bewertung der Berichtsqualität der eingeschlossenen Studien dargestellt.

Tabelle 51: Bewertung der Berichtsqualität

Kriterium		Barnett 2018: Berichtet/ Begründet	Pahwa 2017: Berichtet/ Begründet	Venderink 2017: Berichtet/ Begründet
<b>Hintergrund</b>				
1	Hintergrund der Studie und Präzisierung der Studienfrage	Ja/Ja	Ja/Ja	Ja/Ja
<b>Methoden</b>				
2	Charakterisierung der Studienpopulation und der Subgruppen	Ja/Ja	Ja/Ja <sup>a</sup>	(Ja) <sup>b</sup> /Nein
3	Interventionsalternativen	Ja/Nein	Ja/Ja	Ja/Ja
4	Entscheidungs-/ Versorgungskontext	Ja/Ja	Ja/Ja	Ja/Ja
5	Wahl der Perspektive	Nein/Nein	Nein/Nein	Nein/Nein
6	Zeithorizont	Ja/Ja	Ja/Ja	Ja/Ja
7	Schwellenwert	Ja/Ja	Ja/Ja	Ja/Ja
<b>8</b>	<b>klinische Parameter</b>			
8a	Auswahl der in die Analyse eingehenden Nutzenparameter	Ja/Nein	Ja/Nein	Ja/Nein
8b	Quellen der in die Analyse eingehenden Nutzenparameter	Ja/Nein	Ja/Nein	Ja/Nein
8c	Qualität der in die Analyse eingehenden Nutzenparameter	Nein/Nein	Nein/Nein	Nein/Nein
<b>9</b>	<b>Nutzwerte</b>			
9a	Quellen der in die Analyse eingehenden Nutzwerte	Ja/Nein	Ja/Nein	Ja/Nein
9b	Erhebungsmethode und Referenzkollektiv der Nutzwerte	Nein / Nein	Nein / Nein	Nein / Nein
<b>10</b>	<b>Ressourcenverbrauch und Kosten</b>			
10a	Vollständigkeit der eingehenden Ressourcen und Kostenparameter (unter Berücksichtigung der gewählten Perspektive)	Keine Beurteilung möglich	Keine Beurteilung möglich	Keine Beurteilung möglich
10b	Quellen der in die Analyse eingehenden Ressourcen und Kostenparameter	Ja/Nein	Ja/Ja	Ja/Nein
10c	Erhebungsmethode der Ressourcen und Kostenparameter	N.R.	N.R.	N.R.
10d	Währung (inkl. Umrechnung) und Indexjahr (inkl. Inflation)	Ja	Ja	Ja

(Fortsetzung)

Tabelle 51: Bewertung der Berichtsqualität (Fortsetzung)

Kriterium	Barnett 2018: Berichtet/ Begründet	Pahwa 2017: Berichtet/ Begründet	Venderink 2017: Berichtet/ Begründet	
<b>11</b>	<b>Modelle (sofern zutreffend)</b>			
11a	Wahl der Modellierungstechnik	Ja/Ja	Ja/Nein	Ja/Ja
11b	Darstellung der Modellstruktur	Ja/Ja	Ja/Nein	Ja/Ja
11c	Zykluslänge	Nein/Nein	N.R.	Ja/Nein
11d	In das Modell einfließende Daten (z.B. Übergangswahrscheinlichkeiten, Verteilungen)	Ja/Nein	Ja/Nein	Ja/Teilweise
11e	Annahmen	Ja/Ja	Ja/Ja	Ja/Ja
11f	Modellvalidierung	Ja	Nein	Nein
12	Diskontierung Kosten und Nutzen	Ja/Ja	Ja/Nein	Ja/Ja
<b>13</b>	<b>Statistische Verfahren</b>			
13a	Methoden zur Analyse der Unsicherheit (z.B. Sensitivitätsanalysen)	Ja/Ja	Ja/Ja	Ja/Ja
13b	Weitere analytische Methoden (z.B. Datensynthese, Umgang mit unterschiedlichen Datenverteilungen, fehlenden/zensierten Daten, Extrapolationen)	N.R.	N.R.	N.R.
<b>Ergebnisse</b>				
14	Ergebnisse der Analyse/ Modellierung für jede Intervention absolut und inkrementell	Nein	Ja <sup>c</sup>	Ja
15	Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen (uni-/ multivariat, probabilistisch)	Ja	Ja	Ja
16	Heterogenität/ Subgruppen mit unterschiedlichen Ergebnissen bzgl. Kosten, Nutzenparameter oder Kosteneffektivität	Nein	Ja	Nein
<b>Diskussion</b>				
17	Diskussion der Ergebnisse und Limitationen	Ja	Ja	Ja
18	Diskussion der Übertragbarkeit	Ja	Ja	Ja
19	Schlussfolgerungen	Ja	Ja	Ja
<b>Weiteres</b>				
20	Interessenkonflikte und Studienfinanzierung	Ja	Ja <sup>d</sup>	Nein
<p>a: 3 Subgruppen (41-50, 51-60, 61-70), die genutzt werden, um QALYs anders zu gewichten: Basisfall (61-70) = 1; 51-60 = 1,14; 61-70 = 1,19</p> <p>b: Keine Angabe zum Alter des Basisfalls</p> <p>c: Inkrementelle Werte für den Vergleich zur TRUS-Biopsie werden zwar nicht für alle Strategien angegeben, können aber anhand der Angaben in der Publikation ermittelt werden.</p> <p>d: Es bestehen teilweise Interessenkonflikte, die angegeben werden.</p> <p>K.A.: Keine Angaben; N.R.: Nicht relevant</p>				

In Bezug auf die Darstellung des Hintergrundes der Modellierung und der Präzisierung der Fragestellungen wiesen alle Publikationen eine angemessene Berichtsqualität auf. Auch der Versorgungskontext, der berücksichtigte Zeithorizont sowie die verwendeten Schwellenwerte wurden in allen Publikationen angemessen dargestellt. Eine Beschreibung der Studienpopulation fand sich in den Publikationen von Barnett et al. [49] sowie von Pahwa et al. [50]. Venderink et al. [51] erwähnten zwar, dass biopsienaive Männer mit Indikation zur TRUS-Biopsie als Population in der Studie einbezogen wurden, machten aber keine weiteren Angaben[47]. Keine der eingeschlossenen Studien berichtete zur gewählten Perspektive, wodurch eine Bewertung der Vollständigkeit der eingehenden Ressourcen und Kostenparameter nicht möglich ist.

Die einbezogenen klinischen Parameter und Nutzwerte sowie deren Quellen wurden in allen berücksichtigten Publikationen benannt. Allerdings fand keine Bewertung der Qualität der in die Studien eingehenden Parameter statt. Angaben zu Erhebungsmethode und Referenzkollektiv der Nutzwerte wurden ebenfalls in keiner der berücksichtigten Publikationen gemacht. Die Quellen der in die Analyse eingehenden Ressourcen und Kostenparameter wurden in allen Publikationen berichtet, allerdings fand sich keine Begründung zur Auswahl der Quellen. Die Beurteilung der Vollständigkeit der in die Modelle eingehenden Ressourcen und Kostenparameter war nicht möglich, da keine Angaben zur Perspektive der Modelle gemacht wurden.

Die Berichtsqualität hinsichtlich der Beschreibung der Modellierungstechnik, der Modellstruktur, der Annahmen und der Durchführung einer Diskontierung ist weitgehend angemessen. Die in das Modell einbezogenen Daten wie Übergangswahrscheinlichkeiten wurden in allen Publikationen berichtet. Allerdings fand sich keine Begründung für die Berücksichtigung der Daten. Venderink et al. [51] berichteten zumindest, dass die Outcomeparameter auf Basis einer systematischen Recherche identifiziert wurden. Barnett et al. [49] machten keine Angaben zu der für ihr Markovmodell verwendeten Zykluslänge und in den Publikationen von Pahwa et al. [50] und Venderink et al. [51] wurden keine Angaben zur Modellvalidierung gemacht.

Pahwa et al. [50] und Venderink et al. [51] berichteten die Ergebnisse der Modellierung für alle untersuchten Interventionen. Barnett et al. [49] berichteten lediglich die Ergebnisse zu den kosteneffektiven Strategien. Alle Publikationen berichteten Sensitivitätsanalysen, die im Rahmen der Modellierung durchgeführt wurden.

Wesentliche Aspekte, wie einbezogene klinische Parameter, verwendete Modellierungstechnik oder Darstellung der Modellstruktur wurden in allen Publikationen berichtet. Gleichzeitig wiesen die Publikationen auch Einschränkungen der Berichtsqualität auf, so wurde beispielsweise in keiner der einbezogenen Publikationen die Perspektive angegeben, unter der die Modellierung erfolgte.

### A4.2.2.3 Bewertung der Übertragbarkeit

In Tabelle 52 werden die Ergebnisse der Bewertung der Übertragbarkeit der eingeschlossenen Studien dargestellt.

Tabelle 52: Bewertung der Übertragbarkeit

<b>Übertragbarkeit auf die zu untersuchende Fragestellung und den Kontext</b>	<b>Barnett 2018 (Ja/Nein/ Teilweise/ Unklar)</b>	<b>Pahwa 2017 (Ja/Nein/ Teilweise/ Unklar)</b>	<b>Venderink 2017 (Ja/Nein/ Teilweise/ Unklar)</b>
Bildet die Fragestellung der Studie exakt die Fragestellung des HTA-Berichts ab?	Teilweise	Ja	Ja
Entspricht die Studienpopulation in der Publikation der Population der Fragestellung des HTA-Berichts? (Bezugspunkte: Patientenselektion, Baselinecharakteristika)	Ja	Ja	Ja <sup>a</sup>
Werden die für die Fragestellung des HTA-Berichts relevanten Endpunkte in der Studienpublikation berichtet?	Ja	Ja	Ja
Sind die in der Studienpublikation herangezogenen Daten für die Effekte übertragbar auf die Fragestellung des HTA-Berichts?	Unklar	Unklar	Unklar
Sind die in der Studienpublikation herangezogenen Kosten übertragbar auf das deutsche Gesundheitssystem (Perspektive, Versorgungskontext, Empfehlungen in Leitlinien, zusätzlich erforderliche Leistungen etc.)?	Teilweise	Teilweise	Teilweise
Sind epidemiologische, demographische und sozioökonomische Parameter (Prävalenz und Inzidenz, genetische Varianten, Lebenserwartung, Patientenpräferenzen) übertragbar auf die Studienpopulation im HTA-Bericht?	Teilweise	Teilweise	Teilweise
Ist die Modellstruktur übertragbar auf die zu untersuchende Fragestellung des HTA-Berichts?	Teilweise	Ja	Ja
Gibt es weitere relevante Aspekte, die einen Einfluss auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Fragestellung des HTA-Berichts haben?	unklar	unklar	unklar
a: Es werden ausschließlich Biopsie-naive Patienten einbezogen, was der Studienpopulation des HTA entspricht, allerdings werden keine expliziten Angaben zum Alter gemacht.			

In den Modellen von Pahwa et al. [50] und Venderink et al. [51] wurde die Kosteneffektivität einer oder mehrerer Strategien zur Durchführung der Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie bei biopsienaiven Männern mit Indikation zur Durchführung einer Biopsie evaluiert. Insofern bildet die Fragestellung der Studien exakt die Fragestellung des vorliegenden HTA Berichts ab. Barnett et al. [49] modellierten die Kosteneffektivität des PSA-Screenings unter Anwendung unterschiedlicher Strategien zur Durchführung der Fusionsbiopsie sowie der TRUS-Biopsie im Vergleich zu keinem Screening. Damit entspricht die in der Studie untersuchte Fragestellung nur teilweise der Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts.

In allen drei Studien ist die für die Modellierungen einbezogene Studienpopulation übertragbar und es werden relevante Endpunkte verwendet. Zwei der eingeschlossenen Studien nutzten US-basierte Daten. Die dritte Studie bezog sich auf die Niederlande. Hinsichtlich epidemiologischer, demographischer und sozioökonomischer Parameter wurden in zwei Studien literaturbasierte Angaben zur Prävalenz, ergänzt um Expertenmeinungen, gemacht. Alle drei Studien berichteten die im Modell verwendeten Daten zum Überleben. Bezüglich der Übertragbarkeit ist allerdings einschränkend anzumerken, dass sich in den Publikationen keine Hinweise auf eine Begründung für die Auswahl der gewählten Übergangswahrscheinlichkeiten sowie der einbezogenen QALYs fanden. In den drei eingeschlossenen Modellen wurden jeweils unterschiedliche Übergangswahrscheinlichkeiten in die verschiedenen Behandlungsstrategien zugrunde gelegt. Selbst die beiden US-amerikanischen Modelle berücksichtigten literaturbasiert unterschiedliche Übergangswahrscheinlichkeiten. Venderink et al. [51] stützten sich auf Experteneinschätzungen. Insofern ist unklar, inwieweit die Übergangswahrscheinlichkeiten die Versorgungssituation in den jeweiligen Ländern widerspiegeln. Die Übertragbarkeit auf Deutschland liess sich nicht beurteilen, da dies zumindest eine Kalibrierung voraussetzen würde. Die Modelle von Barnett et al. [49] und Venderink et al. [51] nutzten dieselbe Quelle für die berücksichtigten QALYs, wobei sie bei Barnett et al. [49] als Nutzwertabschläge und bei Venderink et al. [51] als Nutzwerte einbezogen wurden. Pahwa et al. [50] bezogen die berücksichtigten Nutzwerte auf Basis einer anderen Quelle ein. Inwieweit die Nutzwerte auf die deutsche Bevölkerung übertragbar sind, ist nicht abschätzbar.

Die Struktur der Modelle von Pahwa et al. [50] und Venderink et al. [51] waren grundsätzlich auf die zu untersuchende Fragestellung übertragbar. Dagegen beinhaltete die Struktur des Modells von Barnett et al. [49] auch ein vorgelagertes PSA-Screening und war somit nur teilweise übertragbar. Ein PSA-Screening wird derzeit in Deutschland zwar auf Wunsch als IGEL Leistung durchgeführt, gehört aber nicht zu den Früherkennungsuntersuchungen der GKV, die flächendeckend angeboten werden. Insofern war die Struktur des Modells von Barnett et al. [49] nur sehr eingeschränkt übertragbar.

Durch die unterschiedlichen zugrunde liegenden Gesundheitssysteme und entsprechender Preise besteht eine Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Kontext des deutschen Gesundheitswesens. Die Übertragbarkeit der Modellierung von Barnett et al. [49] wurde zusätzlich dadurch eingeschränkt, dass die untersuchte Fragestellung und somit auch die Modellstruktur nicht exakt der Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts entsprechen.

#### **A4.2.3 Ergebnisse zur Kosteneffektivität**

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien werden in Tabelle 53 dargestellt. Die ermittelten Kosten pro Patienten und die inkrementellen Kosten-Nutzen-Verhältnisse werden jeweils

entsprechend der in der Studie dargestellten Währung und dem entsprechenden Indexjahr angegeben. Um die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien vergleichen zu können, wurden die Kostenangaben zusätzlich (sofern notwendig) in € konvertiert und mittels des aktuellen Harmonisierten Verbraucherpreisindex (HVPI) des Statistischen Bundesamts inflationiert.

Für die Bewertung der gesundheitsökonomischen Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts bezüglich der Kosteneffektivität der Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer TRUS-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur TRUS-Biopsie bei biopsienaiven Männern mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom ist aber folgendes zu bedenken: im Rahmen der Nutzenbewertung in diesem HTA zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder geringeren Schaden hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Die Evidenzgrundlage der gesundheitsökonomischen Modellierung weicht erheblich von den Ergebnissen der Nutzenbewertung des vorliegenden HTAs ab. Zudem bestehen hinsichtlich der Modellierung methodische Unsicherheiten. Dies führt insgesamt dazu, dass eine Übertragung der Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Modellierungen auf die Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts nicht möglich ist und eine abschließende Bewertung der Kosteneffektivität im Rahmen des vorliegenden HTAs nicht erfolgen kann.

Tabelle 53: Ergebnisse Kosteneffektivität

Studie	Kosten bzw. Kostendifferenzen der Interventionen pro Patient	Nutzen bzw. Nutzendifferenzen pro Patient	inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis pro Patient	Schwellenwert	Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen	Schlussfolgerungen der Autoren
Barnett et al. 2018	K.A.	<p><b>1: TRUS-Biopsie (bei PSA &gt; 4ng/ml)</b> 0,0478 inkrementelle QALYs (bzw. 47,8 pro 1.000 Männer)<sup>a</sup> im Vergleich zu „kein Screening“</p> <p><b>2: MRT +*, dann Fusionsbiopsie, MRT -, dann TRUS</b> <b>PI-RADS 3:</b> 0,0052 inkrementelle QALYs im Vergleich zur TRUS-Biopsie<sup>b</sup></p> <p><b>PI-RADS 4:</b> 0,0041 inkrementelle QALYs im Vergleich zur TRUS-Biopsie<sup>b</sup></p>	<p><b>1: TRUS-Biopsie (bei PSA &gt; 4ng/ml)</b> „Effizient“ im Vergleich zu „kein Screening“ (S. 53), aber K.A. der ICER</p> <p><b>2 – 4: K.A.</b> <b>5: MRT +*, dann kombinierte Biopsie, MRT -, dann keine Biopsie</b> „effizient“ im Vergleich zu „kein Screening“</p> <p><b>5: PI-RADS 3: ICER von \$23.483 (22.322 €) /QALY</b> im Vergleich zur Strategie 5 (PI-RADS 4)</p> <p><b>5: PI-RADS 4: ICER von \$14 031 (13 337 €) /QALY</b> im Vergleich zur Strategie 1 (TRUS-Biopsie) (S. 53 u. Fig. 2, S. 54)</p>	<b>\$ 100.000 (95.054 €) / QALY</b>	<p>Für Strategie 5 bei PI-RADS 3 im Vergleich zu keinem Screening Variation aller Variablen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Annahme der höchsten/tiefsten Werte hatten die folgenden Variablen den größten Einfluss: Metastasenrate für undiagnostizierten Pca (tiefster Wert führt zur Überschreitung des \$100 000 (95 054 €)/ QALY-Schwellenwertes), negativer Nutzen für die 9-Jahres-Phase nach Prostatektomie, jährlicher negativer Nutzen für Leben mit Metastasen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>PI-RADS 3</b> ist bei jeder Strategie gegenüber PI-RADS 4 überlegen</li> <li><b>kombinierte Biopsie</b> (Strategie 4 und 5) ist der alleinigen gezielten Fusionsbiopsie überlegen</li> <li><b>TRUS nach MRT-</b> ist der Strategie MRT-, dann keine Biopsie <b>unterlegen</b></li> <li>Effizient sind Strategie 1 (TRUS) und 5 (kombinierte Biopsie, ohne Biopsie, wenn MRT-, bei PI- RADS 3 und 4)</li> </ul>

(Fortsetzung)



Tabelle 53: Ergebnisse Kosteneffektivität (Fortsetzung)

Studie	Kosten bzw. Kostendifferenzen der Interventionen pro Patient	Nutzen bzw. Nutzendifferenzen pro Patient	inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis pro Patient	Schwellenwert	Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen	Schlussfolgerungen der Autoren
Barnett et al. 2018		<p><b>3:</b> MRT +*, dann <b>Fusionsbiopsie</b>, MRT-, dann <b>keine Biopsie</b></p> <p><u>PI-RADS 3:</u> 0,0061 inkrementelle QALYs im Vergleich zur TRUS-Biopsie<sup>b</sup></p> <p><u>PI-RADS 4:</u> 0,0031 inkrementelle QALYs im Vergleich zur TRUS-Biopsie<sup>b</sup></p> <p><b>4:</b> MRT +*, dann <b>kombinierte Biopsie</b>, MRT -, dann <b>TRUS-Biopsie</b></p> <p><u>PI-RADS 3:</u> 0,0114 inkrementelle QALYs im Vergleich zur TRUS-Biopsie<sup>b</sup></p>			<p>Schwellenwert-Analyse: Einsatz von MRT kosteneffektiv, wenn Sensitivität und Spezifität des MRT und der kombinierten Biopsie gleichzeitig um 19 % reduziert werden (MRT noch kosteneffektiv bei Sens. 77,5 % und Spez. 40,7 % und kombinierte Biopsie bei Sens. 66 % und Spez. 30 %).</p>	<p><b>Kosteneffektivste Strategie:</b> 5, kombinierte Biopsie bei PI-RADS score <math>\geq 3</math> und keine Biopsie bei PI-RADS <math>&lt; 3</math>, (ICER \$ <b>23 483 (22 322 €) /QALY</b> im Vergleich zur Strategie 5, PI-RADS 4), dadurch Reduzierung der Biopsien um 15 % im Vergleich zur Strategie 1</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Ergebnisse Kosteneffektivität (Fortsetzung)

Studie	Kosten bzw. Kostendifferenzen der Interventionen pro Patient	Nutzen bzw. Nutzendifferenzen pro Patient	inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis pro Patient	Schwellenwert	Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen	Schlussfolgerungen der Autoren
Barnett et al. 2018		<p><u>PI-RADS 4</u>: 0,009 inkrementelle QALYs im Vergleich zur TRUS-Biopsie<sup>b</sup></p> <p><b>5</b>: MRT +*, dann <b>kombinierte Biopsie</b>, MRT -, dann <b>keine Biopsie</b></p> <p><u>PI-RADS 3</u>: 0,0129 inkrementelle QALYs im Vergleich zur TRUS-Biopsie<sup>b</sup></p> <p><u>PI-RADS 4</u>: 0,0094 inkrementelle QALYs im Vergleich zur TRUS-Biopsie<sup>b</sup></p> <p>(Tabelle 3, S. 53)</p>				

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Ergebnisse Kosteneffektivität (Fortsetzung)

Studie	Kosten bzw. Kostendifferenzen der Interventionen pro Patient	Nutzen bzw. Nutzendifferenzen pro Patient	inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis pro Patient	Schwellenwert	Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen	Schlussfolgerungen der Autoren
Pahwa et al. 2017	<p>1: Lebenszeitkosten TRUS-Biopsie: <b>\$ 19 133 (18 187 €)</b><sup>a</sup></p> <p>2: Lebenszeitkosten kognitive Fusionsbiopsie, MRT – <b>keine Biopsie:</b> <b>\$ 17 630 (16 758 €)</b></p> <p>3: Lebenszeitkosten softwaregestützte Fusionsbiopsie, MRT – <b>keine Biopsie:</b> <b>\$ 18 608 (17 688 €)</b><sup>a</sup></p>	<p>1: Lebenszeit QALYs <b>9,082 bei TRUS-Biopsie</b> <b>NHB von 8,699 (7,08; 10,15)</b> <b>QALYs<sup>a</sup></b></p> <p>2: Lebenszeit QALYs kognitive Fusionsbiopsie, MRT – <b>keine Biopsie:</b> <b>9,250 QALYs, NHB von 8,897 (7,34; 10,21) QALYs<sup>a</sup></b></p> <p>3: Lebenszeit QALYs softwaregestützte Fusionsbiopsie, MRT – <b>keine Biopsie:</b> <b>9,198 QALYs</b> <b>NHB von 8,826 (7,33; 10,19)</b> <b>QALYs<sup>a</sup></b></p>	<p>2: kognitive Fusionsbiopsie vs. 1: TRUS-Biopsie: <b>Inkrementeller NHB 0,198 QALYs</b> <b>ICER \$ - 8 946 (-8 504 €)</b></p> <p>3: softwaregestützte Fusionsbiopsie vs. 1: TRUS-Biopsie: <b>Inkrementeller NHB 0,127 QALYs</b> <b>ICER \$ - 4 527 (-4 303 €)<sup>c</sup></b></p> <p>5: kognitive Fusionsbiopsie + TRUS bei MRT- vs. 1: TRUS-Biopsie: <b>Inkrementeller NHB 0,194 QALYs</b> <b>ICER \$ - 1 770 (1 683 €)<sup>c</sup></b></p>	<b>\$ 50.000 (47.527 €) / QALY</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alle MRT-Interventionen waren ggü. der TRUS-Biopsie kosteneffektiv bei 94,05 % der Monte-Carlo-Simulationen (93,90 % bei Schwellenwert von \$ 100 000).</li> <li>Nutzung von Kontrastmittel schon bei inkrementeller Verbesserung der Sens. (+0,002 -+0,004) und Spez. (+0,025-+0,029) im MRT kosteneffektiv.</li> <li>Univariate Sensitivitätsanalysen zeigten, dass Strategie 1 gegenüber Strategie 2 erst kosteneffektiv wird, wenn die Sensitivität des MRT unter 18,6 % war.</li> </ul>	kognitive Fusionsbiopsie (ohne TRUS-Biopsie, wenn MRT negativ) <b>am kosteneffektivsten (ICER \$- 8 946,43 (-8 504 €) und NHB 0,198) gegenüber der TRUS-Biopsie</b>

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Ergebnisse Kosteneffektivität (Fortsetzung)

Studie	Kosten bzw. Kostendifferenzen der Interventionen pro Patient	Nutzen bzw. Nutzendifferenzen pro Patient	inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis pro Patient	Schwellenwert	Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen	Schlussfolgerungen der Autoren	
Pahwa et al. 2017	5: Lebenszeitkosten kognitive Fusionsbiopsie, bei MRT- TRUS: <b>\$ 18 802 (17 827 €)</b> <sup>a</sup>  6: Lebenszeitkosten softwaregestützte Fusionsbiopsie, bei MRT- TRUS: <b>\$ 19 780 (18 802 €)</b> <sup>a</sup>	5: Lebenszeit QALYs kognitive Fusionsbiopsie + TRUS bei MRT-: <b>9,269 QALYs<sup>a</sup></b> <b>NHB von 8,893 (7,45; 10,18) QALYs</b>  6: Lebenszeit QALYs softwaregestützte Fusionsbiopsie + TRUS bei MRT-: <b>9,217 QALYs</b> <b>NHB von 8,822 (7,43; 10,16)</b>	6: softwaregestützte Fusionsbiopsie + TRUS bei MRT-: <b>Inkrementeller NHB 0,123 QALYs</b> <b>ICER \$ 4 793 (4 556 €)</b> <sup>c</sup>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Nutzung verschiedener Gleason-Cutoff-Scores als Grenze für ein klinisch signifikantes Pca waren MRT-gestützte Biopsien durchgehend der TRUS-Biopsie überlegen.</li> </ul>	
Venderink et al. 2017	MRT/TRUS-Fusionsbiopsie: <b>2 771 €<sup>a</sup></b> <b>Inkrementelle Kosten von + 175 € (TRUS-Biopsie: 2 596 €)</b> <sup>a</sup>	MRT/TRUS-Fusionsbiopsie: <b>12,9425 QALYs<sup>a</sup></b> <b>Inkrementeller Nutzen von + 0,1263 QALYs (TRUS-Biopsie: 12,8162 QALYs)</b> <sup>a</sup>	MRT/TRUS-Fusionsbiopsie: <b>ICER 1 386 €</b>	WTP 80 000 € (\$ 85 000, £ 70 000) (S. 1060)	Die deterministische Sensitivitätsanalysen ergaben keine qualitativen Abweichungen:  Annahme, dass Tumor in 50 % der Fälle signifikant ist, müsste < 5 % werden, sodass TRUS-Biopsie überlegen wäre	MRT/TRUS-Fusionsbiopsie (ohne TRUS-Biopsie, wenn MRT negativ) <b>kosteneffektiv gegenüber TRUS-Biopsie (ICER 1 386 €)</b>	

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Ergebnisse Kosteneffektivität (Fortsetzung)

Studie	Kosten bzw. Kostendifferenzen der Interventionen pro Patient	Nutzen bzw. Nutzendifferenzen pro Patient	inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis pro Patient	Schwellenwert	Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen	Schlussfolgerungen der Autoren
Venderink et al. 2017					<ul style="list-style-type: none"> <li>• MRT müsste 9 500 € pro Patienten kosten, damit ICER Schwellenwert überschreitet</li> <li>• Variation der Nutzwerte veränderte das Ergebnis nicht signifikant; am sensitivsten waren folgende Werte: Überleben nach Behandlung eines signifikanten Pca und Überleben mit unbehandeltem klinisch nicht signifikantem Pca (S. 1061 f.)</li> </ul>	
<p>a: Ein Maß für Unsicherheiten, wird nicht angegeben.</p> <p>b: Eigene Berechnung der inkrementellen QALYs der Strategien 2 bis 5 im Vergleich zur Strategie 1 anhand der in Barnett et al. berichteten inkrementellen QALYs der Strategien 1 bis 5 im Vergleich zu „kein Screening“ (s. Tabelle 3, S. 53 dabei wurden Effekte ohne Diskontierung dargestellt).</p> <p>c: Eigene Berechnung der ICER und des inkrementellen NHB im Vergleich zur TRUS-Biopsie auf Basis der Angaben in der Publikation (s. Tabelle 3, S. 162).</p> <p>Ggü.: gegenüber; ICER: Incremental cost-effectiveness ratio; K.A.: Keine Angaben; KH: Krankenhaus; MRT: Magnetresonanztomographie; MRT +*: auffälliger MRT Befund; MRT-: unauffälliger MRT-Befund; NHB: Net Health Benefit (Berechnung: Nutzenparameter (QALYs) – (Kosten /Schwellenwert); Pca: Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen; Sens.: Sensitivität; Spez.: Spezifität; TRUS: transrektaler Ultraschall.</p>						

## **A5 Details der Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte**

### **A5.1 Ethische Aspekte**

#### **A5.1.1 Recherche zu ethischen Aspekten der zu bewertenden Technologie**

Die Recherche nach Publikationen zur Bewertung der ethischen Aspekte erfolgte anhand von Schlagworten in verschiedenen Datenbanken und auf der Seite von relevanten Institutionen (s. Tabelle 54). Die letzte Recherche fand am 20.05.2019 statt. Auf Basis der entsprechenden Suchkriterien wurden keine Studien identifiziert, die sich explizit mit ethischen Aspekten der Fusionsbiopsie auseinandersetzen bzw. ethische Problemlagen ansprechen. Im Rahmen einer strukturierten Recherche zur Versorgungssituation wurde eine deutsche Studie zur Versorgungssituation von Patienten mit Prostatakrebs [54] gefunden. Außerdem wurden die identifizierten Studien für die Nutzenbewertung und die gesundheitsökonomische Bewertung auf ihre Relevanz hin geprüft.

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.1.

Zusätzlich zur literaturbasierten Recherche wurde ein Patiententreffen organisiert. Das Patientengespräch fand als Diskussionsrunde mit vier betroffenen Patienten, die teilweise auch im Rahmen von Selbsthilfegruppen organisiert sind, als Patiententreffen am 31.10.2018 in Essen statt. Der Ablauf des Treffens beinhaltete eine Vorstellungsrunde, die Darstellung des Hintergrunds sowie eine Projekteinführung. Darauf folgte eine Sammelrunde, die sich mit relevanten Aspekten der Erkrankung und des diagnostischen Verfahrens und den Subgruppen der Betroffenen beschäftigte sowie ergänzende Vorschläge aufnahm. Daraufhin folgte eine Diskussion, in deren Rahmen unter anderem das geplante HTA-Modell besprochen wurde und eine anschließende Gewichtung der relevanten Aspekte vorgenommen wurde. Abschließend erfolgten eine gemeinsame Diskussion und ein Resümee der Ergebnisse des Patiententreffens.

Ein Protokoll des Treffens mit den Patienten befindet sich in Abschnitt A11.

Tabelle 54: Ethische Aspekte – Treffer in den ausgewählten Institutionen/Datenbanken

Institution/Datenbank	Datum	Schlagworte
MEDLINE via PubMed	20.05.2019	((prostate cancer) AND prostate biopsy) AND ethics) AND conflict
ETHMED	20.05.2019	Fusionsbiopsie Prostatabiopsie Prostatakarzinom
EthxWeb	20.05.2019	Fusion biopsy prostate cancer
Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung	20.05.2019	Fusionsbiopsie Prostatabiopsie Prostatakarzinom Prostatakrebs
Deutscher Ethikrat	20.05.2019	Fusionsbiopsie Prostatabiopsie Prostatakarzinom Prostatakrebs
Bundesärztekammer	20.05.2019	Prostatabiopsie Fusionsbiopsie Prostatakarzinom Prostatakrebs
Gemeinsamer Bundesausschuss	20.05.2019	Prostatabiopsie Fusionsbiopsie Prostatakarzinom
Screening von zur Nutzen- und ökonomischen Bewertung eingeschlossenen Studien	03.06.2019	

### A5.1.2 Identifizierte ethische Aspekte

In Tabelle 55 sind die identifizierten ethischen Aspekte dargestellt. Es erfolgt dabei eine Zuordnung zu den übergeordneten Fragestellungen nach Hofmann et al. [40].

Tabelle 55: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten

	Übergeordnete Fragestellungen	Fusionsbiopsie	TRUS-Biopsie
1	Was sind die moralisch relevanten Aspekte bezogen auf die Erkrankung und die Patientengruppe?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Fokus stehen ältere Männer (mittleres Erkrankungsalter 72 Jahre)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Belastung einer Partnerschaft und Rollenkonflikte durch die Erkrankung z.B. infolge des Verlustes der sexuellen Funktionsfähigkeit (Patiententreffen)</li> <li>○ Belastung sozialen Kontakte durch Zuschreibung eines negativen Krankheitsbildes bei Bekanntwerden der Erkrankung (Patiententreffen)</li> </ul> </li> <li>• Körperliche Belastung (bspw. Schmerzen insb. nach längerem Sitzen, Gehen, Stehen, körperliche Einschränkungen durch Biopsie, Blut im Stuhl, Blut im Ejakulat) [54]</li> <li>• Seelische Belastung durch Angst vor Krebsdiagnose (Patiententreffen)</li> <li>• Einschränkungen in der sozialen Teilhabe (bspw. Zeitaufwand für Therapie /Kontrolluntersuchungen,) und finanzielle Einschränkungen [54] aufgrund der Erkrankung</li> <li>• Sicherheit der diagnostischen Aussage (Patiententreffen)</li> <li>• Individuelles Sicherheitsbedürfnis der Männer (Angst vor Progredienz)</li> <li>• Fragen zu Zugang (aufgrund sozioökonomischer und/oder regionaler Faktoren) und Selbstbestimmung</li> </ul>	

(Fortsetzung)



Tabelle 55: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten (Fortsetzung)

	<b>Übergeordnete Fragestellungen</b>	<b>Fusionsbiopsie</b>	<b>TRUS-Biopsie</b>
2	Was sind die ethischen, sozialen, kulturellen, rechtlichen und religiösen Herausforderungen in Bezug auf die Technologie?	<p><b>Ethische Herausforderungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neue Nebenwirkungen durch Kontrastmittelverstärkung bei mpMRT z. B. Allergien (Patiententreffen)</li> <li>• Körperliche Belastungen durch Nebenwirkungen und Komplikationen (unerwünschte Ereignisse)</li> <li>• Seelische Belastung der Männer durch Angst vor Krebsdiagnose</li> <li>• Risiko der Überdiagnostik durch Identifikation klinisch nicht signifikanter Karzinome</li> <li>• Diagnostische Genauigkeit der Untersuchung, verbunden mit dem Wunsch nach Gewissheit vs. Kosten der Untersuchung</li> </ul> <p><b>Sozio-kulturelle Herausforderungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zugang zur Leistung abhängig vom SES, da keine Kostenübernahme durch GKV</li> </ul> <p><b>Rechtliche Herausforderungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wirtschaftlichkeitsgebot §12 SGB V</li> </ul> <p><b>Religiöse Herausforderungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es konnten keine religiösen Herausforderungen identifiziert werden</li> </ul>	<p><b>Ethische Herausforderungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliche Belastungen durch Nebenwirkungen und Komplikationen (unerwünschte Ereignisse)</li> <li>• Seelische Belastung der Männer durch Angst vor Krebsdiagnose</li> <li>• Risiko der Überdiagnostik durch Identifikation klinisch nicht signifikanter Karzinome</li> <li>• Diagnostische Genauigkeit der Untersuchung, verbunden mit dem Wunsch nach Gewissheit vs. Kosten der Untersuchung</li> </ul> <p><b>Sozio-kulturelle Herausforderungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es konnten keine sozio-kulturellen Herausforderungen identifiziert werden</li> </ul> <p><b>Rechtliche Herausforderungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wirtschaftlichkeitsgebot §12 SGB V</li> </ul> <p><b>Religiöse Herausforderungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es konnten keine religiösen Herausforderungen identifiziert werden</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 55: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten (Fortsetzung)

	<b>Übergeordnete Fragestellungen</b>	<b>Fusionsbiopsie</b>	<b>TRUS-Biopsie</b>
3	Was sind die moralischen Herausforderungen der strukturellen Änderungen, die mit der Gesundheitstechnologie zusammenhängen?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Kostenübernahme durch GKV</li> <li>Höhere Kosten/ höherer Aufwand vs. diagnostischere Genauigkeit</li> <li>Diagnostische Genauigkeit vs. Kostenübernahme nur für PKV-Versicherte bzw. Leistung nur für Selbstzahler</li> <li>Die Technologie steht flächendeckend zur Verfügung, kann aber zu einem höheren zeitlichen Aufwand für die Betroffenen führen (Patiententreffen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kostenübernahme durch die GKV</li> <li>Technologie steht flächendeckend zur Verfügung</li> </ul>
4	Was sind die moralischen Fragen in Bezug auf die Merkmale der Technologie?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Strategie 1 (Reduktion des Risikos falsch negativer Befunde, Gefahr der Überdiagnostik durch falsch positive Befunde)</li> <li>Strategie 2 (Reduktion der Gefahr der Überdiagnostik, Risiko falsch negative Befunde)</li> <li>Strategie 3 (Gefahr der Überdiagnostik, Reduktion der Gefahr falsch negativer Befunde)</li> <li>Strategie 4 (Reduktion der Gefahr der Überdiagnostik, Risiko falsch negativer Befunde)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Indikation zur Biopsie: TRUS-Biopsie (Risiko der Überdiagnostik und Gefahr falsch negativer sowie falsch positiver Ergebnisse)</li> </ul>
5	Was sind die moralischen Fragen im Zusammenhang mit den Stakeholdern?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Kostenübernahme durch GKV</li> <li>Ärztin oder Arzt: diagnostische Präzision (Nutzen) vs. keine Kostenübernahme durch GKV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ärztin oder Arzt: Verfügbarkeit der Technologie und Kostenübernahme durch GKV vs. geringere diagnostische Genauigkeit von klinisch signifikanten und klinisch nicht signifikanten Prostatakarzinomen im Vergleich zur Fusionsbiopsie.</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 55: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten (Fortsetzung)

	Übergeordnete Fragestellungen	Fusionsbiopsie	TRUS-Biopsie
6	Gibt es zusätzliche moralische Fragen?	/	/
7	Wirkt sich die Wahl bzw. der Entscheidungskonflikt der Technologien auf die Psyche der Patienten aus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostische Genauigkeit der Untersuchung, verbunden mit dem Wunsch nach Gewissheit vs. Kosten der Untersuchung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostische Genauigkeit der Untersuchung, verbunden mit dem Wunsch nach Gewissheit vs. Kosten der Untersuchung</li> </ul>
8	Gibt es gesellschaftliche Einschränkungen, die aus der Erkrankung und der damit verbundenen Therapiekette resultieren?	<p>Partnerschaft und soziale Teilhabe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unsicherheiten und Ängste im Zusammenhang mit der Diagnose können eine Partnerschaft belasten (Patiententreffen)</li> <li>• Nebenwirkungen der Behandlung können zu starken Einschränkungen des Sexuallebens (erektile Dysfunktion) und der sozialen Teilhabe (Harninkontinenz, Miktionsdrang) führen [54]</li> <li>• Rollenänderung, da der Patient ein geschwächtes, krankes Familienmitglied ist (Patiententreffen)</li> <li>• Unbestimmte Gefühle und Empfindung schwerer Bedrohung durch gesellschaftliche Wahrnehmung einer Fatalität von Krebserkrankungen; Mitleid und Verunsicherung im Umgang mit Patienten nach bekannt werden der Krebsdiagnose (Patiententreffen)</li> </ul> <p>Beruflich</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verlust der Arbeitsstelle oder Beeinträchtigung der Anerkennung beruflicher Leistung auf Grund der Erkrankung (etwa Reduktion der Aufstiegschancen) (Patiententreffen)</li> <li>• Lange Arbeitsunfähigkeitszeiten können zu Verunsicherungen auf Seiten der Arbeitgeber und Arbeitnehmer über berufliche Fähigkeiten führen (Patiententreffen)</li> <li>• Mögliche Einkommenseinbußen in Verbindung mit vorzeitiger Verrentung</li> <li>• Angst vor Beeinträchtigung der Erwerbsrolle (etwa Reduktion der Aufstiegschancen oder Arbeitsplatzverlust) auf Grund der Erkrankung (Patiententreffen)</li> </ul>	
SES: Sozioökonomischer Status			

## A5.2 Soziale Aspekte

### A5.2.1 Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Neben der Recherche in verschiedenen Datenbanken und auf den Webseiten relevanter Institutionen (siehe Tabelle 56) wurden auch für die sozialen Aspekte Hinweise aus dem Patientengespräch mit aufgenommen (s. Beschreibung des Patiententreffens (Kapitel A11))

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.2.

Tabelle 56: Übersicht der Suchquellen und Treffer der Recherche zu sozialen Aspekten

Institution/Datenbank	Datum	Schlagworte
Bundesärztekammer	22.05.2019	Prostatabiopsie Fusionsbiopsie Prostatakarzinom Prostata MRT Prostatakrebs
Bundesministerium für Gesundheit	20.05.2019	Komplette Seite durchsucht
Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e. V.	26.05.2019	Prostatabiopsie Fusionsbiopsie Prostatakarzinom Prostata MRT Prostatakrebs
Gemeinsamer Bundesausschuss	26.05.2019	Komplette Seite durchsucht
Kassenärztliche Bundesvereinigung	26.05.2019	Prostatabiopsie Fusionsbiopsie Prostatakarzinom Prostata MRT Prostatakrebs
Screening von zur Nutzen- u. ökonomischen Bewertung eingeschlossenen Studien	03.06.2019	
Medline via pubmed	27.05.2019	(fusion biopsy AND prostatic cancer) (fusion biopsy AND prostate carcinoma) (fusion biopsy AND mrt of the prostata) (fusion biopsy AND transrectal ultrasound) (prostate biopsy AND mrt of the prostata)
Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung	26.05.2019	Komplette Seite durchsucht

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Übersicht der Suchquellen und Treffer der Recherche zu sozialen Aspekten  
(Fortsetzung)

Institution/Datenbank	Datum	Schlagworte
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	27.05.2019	Komplette Seite durchsucht
Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales	26.05.2019	Komplette Seite durchsucht
PKV	26.05.2019	Prostatabiopsie Fusionsbiopsie Prostatakarzinom Prostata MRT Prostatakrebs
WISO	27.05.2019	Prostatabiopsie Fusionsbiopsie Prostatakarzinom Prostata MRT Prostatakrebs

**A5.2.2 Identifizierte soziale Aspekte**

Tabelle 57: Identifizierte soziale Aspekte

		<b>Fusionsbiopsie</b>	<b>TRUS-Biopsie</b>
1	Ist die Technologie im Einklang mit gesellschaftlichen Perspektiven, Werten und Einstellungen? Gilt dies für alle gesellschaftlichen Gruppen gleichermaßen?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchführung einer mpMRT stellt ein akzeptiertes und anerkanntes Verfahren dar [9]. Gezielte Biopsie auf Basis der mpMRT-Aufnahmen und Durchführung einer TRUS-Biopsie im Rahmen von Rebiopsie empfohlen. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Demnach im Einklang mit gesellschaftlichen Werten und Einstellungen</li> <li>○ Gilt für alle gesellschaftlichen Gruppen gleichermaßen</li> </ul> </li> <li>• Die Behandlung ist kostenintensiver als der Referenzstandard (vgl. Abschnitt Interventionskosten) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ könnte ggf. zu Konflikten führen, z.B. beim Zugang</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systematische Biopsie ist ein etabliertes Verfahren, das allgemein bekannt ist und zur im Rahmen der Diagnostik des Prostatakarzinoms empfohlen wird [9,46] <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Referenzstandard</li> </ul> </li> <li>• Keine gravierenden gesundheitsschädlichen Folgen zu verzeichnen, lediglich mögliche Komplikationen während und nach der Biopsie [19] <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Demnach im Einklang mit gesellschaftlichen Werten und Einstellungen</li> <li>○ Gilt für alle gesellschaftlichen Gruppen gleichermaßen</li> </ul> </li> </ul>
2	Ist zu erwarten, dass die Technologie gesellschaftliche Perspektiven, Werte und Einstellungen verändert?	Nicht zu erwarten	Nicht zu erwarten
3	Wie passt sich die Technologie in (unterschiedliche) kulturelle Kontexte ein?	Keine Besonderheiten bzgl. kulturellem Kontext	Keine Besonderheiten bzgl. kulturellem Kontext

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Identifizierte soziale Aspekte (Fortsetzung)

		<b>Fusionsbiopsie</b>	<b>TRUS-Biopsie</b>
4	Wie wird die Technologie von unterschiedlichen religiösen Gruppen aufgenommen?	Es konnten keine religiösen Konflikte identifiziert werden	Es konnten keine religiösen Konflikte identifiziert werden
5	Wird durch die Technologie der Status von einzelnen Gruppen infrage gestellt oder verändert?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einbeziehung von Radiologin oder Radiologe in die diagnostische Kette (Lokalisation von auffälligen Läsionen auf dem mpMRT-Befund, etc.), Biopsieentscheidung und Durchführung durch Urologin oder Urologen [19,129]</li> <li>• Männer, die die Leistung durch z.B. ungleiche Zugangsvoraussetzungen nicht in Anspruch nehmen, könnten sich evtl. abgewertet fühlen [129]</li> </ul>	-
6	Ändern sich durch die Technologie Beziehungen und Machtverhältnisse zwischen verschiedenen Gruppen?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht zu erwarten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht zu erwarten</li> </ul>
7	Wird sich das Verhalten von Gruppen durch die Technologie verändern?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• erhöhte Nachfrage nach neuerer Methode Fusionsbiopsie, die eventuell mehr Akzeptanz findet als der Referenzstandard, wenn die Diagnostik nicht unterlegen ist und die Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte überzeugen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ggf. abnehmende Präferenzen für das Verfahren durch informierte Betroffene zugunsten der neuen Methode Fusionsbiopsie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Änderung der Akzeptanz; könnte im Vergleich zur neuen Methode als unpräziseres Verfahren angesehen werden</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Identifizierte soziale Aspekte (Fortsetzung)

		<b>Fusionsbiopsie</b>	<b>TRUS-Biopsie</b>
8	Hat die Technologie Auswirkungen auf die Selbstbestimmung – auch von Personen, die nicht direkt mit der Technologie interagieren?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selbstbestimmung der Betroffenen wird beeinflusst durch ihre Aufklärung über Behandlungsmöglichkeiten, mögliche Risiken, Inanspruchnahme oder Möglichkeiten der Finanzierung/Bezahlung <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Selbstbestimmung der Männer ist abhängig von der Ärztin oder von dem Arzt und deren Expertise, wenn es um das erste Aufzeigen der verschiedenen Möglichkeiten geht und sie noch keinen Kontakt zu anderen Betroffenen hatten [Patiententreffen]</li> <li>○ Betroffene fühlen sich häufig unzureichend über Alternativen informiert [Patiententreffen]</li> </ul> </li> <li>• Selbstbestimmung des Betroffenen im Rahmen seiner finanziellen Möglichkeiten beschränkt ggf. Erstbiopsie auf Selbstzahler oder PKV-Versicherter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selbstbestimmung der Betroffenen wird beeinflusst durch ihre Aufklärung über Behandlungsmöglichkeiten, mögliche Risiken, Inanspruchnahme oder Möglichkeiten der Finanzierung/Bezahlung <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Selbstbestimmung der Männer ist nicht abhängig von ihren finanziellen Möglichkeiten, da die Kosten von der GKV und PKV übernommen werden</li> </ul> </li> </ul>
9	Ist zu erwarten, dass die Technologie von verschiedenen sozialen Gruppen unterschiedlich intensiv in Anspruch genommen wird? Führt das zu mehr Ungleichheit?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Kostenübernahme durch GKV, jedoch durch PKV [55]<sup>a</sup></li> <li>• regionale Ungleichheit beim Zugang; besserer Zugang in der Stadt als auf dem Land</li> <li>• deutschlandweite Möglichkeiten zur Fusionsbiopsie überwiegend in ca. 116 Prostatakarzinomzentren [68], diese sind vornehmlich urban verortet, wodurch es zu längeren Anfahrtswegen kommen kann.</li> <li>• Ggf. ungleiche Informationsverbreitung; Technologie könnte noch nicht bekannt sein (Patiententreffen),</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voraussetzung der Leistungsanspruchnahme bei allen Betroffenen gleich, da Kostenerstattung durch GKV und PKV [130] <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine soziale oder regionale Ungleichheit</li> <li>○ keine bevorzugte Patientengruppe</li> </ul> </li> </ul>
<p>a: Zugang abhängig vom SES  GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mpMRT: multiparametrische Magnetresonanztomographie; PKV: Private Krankenversicherung; SES: sozioökonomischer Status.</p>			



### A5.3 Rechtliche Aspekte

#### A5.3.1 Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Tabelle 58 beinhaltet die Quellen und Datenbanken sowie Suchbegriffe und eingeschlossenen Treffer für die Recherche zu den rechtlichen Aspekten. Die letzte Recherche fand am 10.06.2019 statt.

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.3.

Tabelle 58: Rechtliche Aspekte – Treffer in den ausgewählten Datenbanken

Quelle/Datenbank	Datum der Recherche	Suchbegriffe
Juris Rechtsportal	20.04.2019	TRUS TRUS – Biopsie Fusionsbiopsie
GOÄ	20.04.2019	GOÄ (Kostenerstattung beider Methoden)
Bundesärztekammer		Berufsordnung der Ärzte; Pflichten eines Arztes; Behandlung des Patienten
BGB	20.04.2019	Behandlungsvertrag (Rechte und Pflichten des Arztes hinsichtlich beider Methoden, z. B. Aufklärungspflicht, etc.) Stanzbiopsie
EU – Verordnung Medizinprodukte	10.06.2019	
SGB V		Wirtschaftlichkeitsgebot § 12 SGB V
MEDLINE via PubMed	20.04.2019	TRUS „AND“ *ASPECTS OF RESEARCH ETHICS AND LAW*
		TRUS „AND“ *MEDICAL LAW* AND LAW
		MRI(MeSH) „AND“ RIGHTS „AND“ *MEDICAL LAW*
Kassenärztliche Bundesvereinigung	22.05.2019	EBM

### A5.3.2 Identifizierte rechtliche Aspekte

Tabelle 59: Identifizierte rechtliche Aspekte

	Aspekte	Fusionsbiopsie	TRUS-Biopsie
1	Autonomie des Patienten I: Einwilligungserklärung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aufklärungspflicht über die Einwilligung betreffende Umstände, insb. zu erwartenden Risiken und Alternativen zur Maßnahme gemäß BGB § 630e Abs. 1 und MBO-Ä § 8 [BGB 2018; [131]</li> <li>Patienteneinwilligung vor jeder medizinischen Maßnahme obligatorisch gemäß BGB § 630d Abs. 1 [BGB 2018]</li> </ul>	
2	Autonomie des Patienten II: Alternative Formen der Einwilligung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei einwilligungsunfähigen Patienten: Einwilligung von gesetzlichem Vertreter obligatorisch gemäß BGB § 630d Abs. 1 [BGB 2018]</li> </ul>	
3	Autonomie des Patienten III: Privatsphäre und Datenschutz	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schweigepflicht gemäß MBO-Ä § 9 Abs. 1 [131]</li> <li>Dokumentationspflicht gemäß MBO-Ä § 10 Abs. 1 [131] Bundesverband Prostatakrebshilfe e.V. /MBO</li> <li>Aufbewahrungspflicht ärztlicher Aufzeichnungen (Patientenakten, Aufbewahrung von Proben, MRT – Bilder) für 10 Jahre gemäß MBO-Ä § 10 Abs. 3 [131]</li> </ul>	
	Informationspflicht des behandelnden Arztes § 630c Abs. 2 Satz 1 BGB	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt ist dazu verpflichtet, den Patienten über sämtliche mit der Behandlung in Bezug stehende Maßnahmen (Diagnose, Diagnostik, Therapie) auf verständliche Art und Weise zu erläutern gem. § 630c BGB</li> <li>Die Patientenaufklärung im Rahmen von Diagnostik und Therapie des Pca stellt einen wesentlichen Good-Clinical-Practice-Grundsatz dar [9]</li> </ul> <p>Aus den Patientengesprächen ging hervor, dass diese sich nicht genügend über die Untersuchungen und Therapie informiert fühlen. Auch die Aufklärung über mögliche Risiken und Nebenwirkungen der Biopsie wird als nicht ausreichend empfunden. Während ein Arzt direkt zu einer Biopsie mit anschließender radikalen Prostatektomie dränge, informieren Selbsthilfegruppen über mögliche Alternativen und klären Betroffene auf. Es gäbe eine Bandbreite an Therapien, die ein Leben mit Prostatakrebs ermöglichen (Patientengespräch).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, weshalb die Informationen nicht bei den Patienten anzukommen scheinen. Gibt es Kommunikationsbarrieren zwischen Ärzten und Patient? Können Betroffene die Informationen aufgrund der Unsicherheit bezüglich der PCa Diagnose nicht aufnehmen? Erfolgt keine ausreichende Patientenaufklärung?</li> </ul>	
4	Marktzulassung I: Medizinprodukte	<ul style="list-style-type: none"> <li>Risikoklasse IIa gemäß EU-Verordnung 2017/745, Anhang 8, Kapitel 3, Regel 5 [132] Zur Risikoklasse IIa gehören all jene Medizinprodukte, die zur kurzzeitigen Anwendung bestimmt sind, es sei denn, sie werden in der Mundhöhle bis zum Rachen, im Gehörgang bis zum Trommelfell oder in der Nasenhöhle eingesetzt; in diesem Fall gehören sie zur Klasse I (...)</li> </ul>	
5	Marktzulassung II: Arzneimittel	Nicht relevant	Nicht relevant

(Fortsetzung)

Tabelle 59: Identifizierte rechtliche Aspekte (Fortsetzung)

	Aspekte	Fusionsbiopsie	TRUS-Biopsie
6	Klinische Studien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostische Studien zum Vergleich der Fusionsbiopsie mit der systematischen Biopsie mittels TRUS-Biopsie werden in dem vorliegenden HTA-Bericht berücksichtigt [46,47].</li> </ul>	
7	Geistiges Eigentum	Nicht relevant	Nicht relevant
8	Kostenerstattung	Keine Kostenübernahme durch GKV, jedoch durch PKV (GOÄ) [92,133]	Bei gegebener Indikation Kostenerstattung durch GKV (EBM) und PKV (GOÄ)
9	Medizinische Fachbereiche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausführung durch Radiologin oder Radiologe (MRT-Befund) und Urologin oder Urologen</li> <li>• Unterzeichnung einer „Einverständniserklärung zur Datenübermittlung“ gem. § 73 Abs. 1bSGB V zur Datenvergabe/Übermittlung zwischen Haus- und Facharzt bzw. hier: Radiologin oder Radiologe und Urologin oder Urologen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausführung durch Urologin oder Urologen</li> </ul>
10 *	Sonstiges: Kosten-Nutzen-Verhältnis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• § 12 SGB V Wirtschaftlichkeitsgebot: Rechtfertigende Indikation vorausgesetzt: muss ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein und darf das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. [SGB 2017]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• § 12 SGB V Wirtschaftlichkeitsgebot: Rechtfertigende Indikation vorausgesetzt: muss ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein und darf das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. [SGB 2017]</li> </ul>
<p>* Eigene Erweiterung des Fragenkatalogs nach Brönneke et al. [43]</p> <p>BGB: Bürgerliches Gesetzbuch, EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, EU: Europäische Union, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GOÄ: Gebührenordnung für Ärzte, HTA: Health Technology Assessment, KBV: Kassenärztliche Bundesvereinigung, mpMRT: Multiparametrische Magnetresonanztomographie, PKV: Private Krankenversicherung, SGB: Sozialgesetzbuch, TRUS: Transrektaler Ultraschall.</p>			

## A5.4 Organisatorische Aspekte

### A5.4.1 Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.4.

Tabelle 60: Organisatorische Aspekte – Treffer in ausgewählten Institutionen und Datenbanken

Institution/Datenbank	Datum	Schlagworte
Bundesärztekammer	22.05.2019	Prostatabiopsie Fusionsbiopsie Prostatakarzinom Prostata MRT Prostatakrebs
Bundesministerium für Gesundheit	20.05.2019	Komplette Seite durchsucht
Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e.V.	26.05.2019	Prostatabiopsie Fusionsbiopsie Prostatakarzinom Prostata MRT Prostatakrebs
Gemeinsamer Bundesausschuss	26.05.2019	Komplette Seite durchsucht
Kassenärztliche Bundesvereinigung	26.05.2019	Prostatabiopsie Fusionsbiopsie Prostatakarzinom Prostata MRT Prostatakrebs
Screening von zur Nutzen- u. ökonomischen Bewertung eingeschlossenen Studien	03.06.2019	
Medline via pubmed	27.05.2019	(fusion biopsy AND prostatic cancer) (fusion biopsy AND prostate carcinoma) (fusion biopsy AND mrt of the prostata) (fusion biopsy AND transrectal ultrasound) (prostate biopsy AND mrt of the prostata)
Deutsches Ärzteblatt	22.05.2019	Prostatabiopsie Fusionsbiopsie Prostatakarzinom Prostata MRT Prostatakrebs
Hartmannbund – Verband der Ärzte Deutschlands e.V.	26.05.2019	Komplette Seite durchsucht
MDK	26.05.2019	Komplette Seite durchsucht
MDS	26.05.2019	Komplette Seite durchsucht
NAV-Virchow-Bund – Verband der niedergelassenen Ärzte Deutschlands e. V.	26.05.2019	Komplette Seite durchsucht

(Fortsetzung)

Tabelle 60: Organisatorische Aspekte – Treffer in ausgewählten Institutionen und Datenbanken (Fortsetzung)

Institution	Datum	Schlagworte
PKV	26.05.2019	Prostatabiopsie Fusionsbiopsie Prostatakarzinom Prostata MRT Prostatakrebs
Urologenportal	26.05.2019	Prostatabiopsie Fusionsbiopsie Prostatakarzinom Prostata MRT Prostatakrebs
Wiso	27.05.2019	Prostatabiopsie Fusionsbiopsie Prostatakarzinom Prostata MRT Prostatakrebs
Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland	22.05.2019	Prostatabiopsie Fusionsbiopsie Prostatakarzinom Prostata MRT Prostatakrebs

#### A5.4.2 Identifizierte organisatorische Aspekte

In Tabelle 61 sind die identifizierten organisatorischer Implikationen von Technologien entsprechend der Strukturierung nach Perleth et al. [44] dargestellt.

Tabelle 61: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten

	Leitfrage	Fusionsbiopsie	TRUS -Biopsie
<b>Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung</b>	Änderung des Ortes der medizinischen Versorgung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ambulante Leistungserbringung [134]</li> <li>• mpMRT-Anfertigung in radiologischer Praxis/Zentrum vor Durchführung der Biopsie [19]</li> <li>• Bei Vorliegen der mpMRT-Bilder kognitive Fusionsbiopsie in Praxis möglich; die softwaregestützte Fusionsbiopsie ist nur möglich, sofern erforderliche Ausrüstung (Fusionssystem) vorhanden [19]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ambulante Leistungserbringung [19]</li> <li>• Durchführung in jeder urologischen Praxis möglich [19,135]</li> </ul>
	Änderungen bei den Qualifikationsanforderungen für Leistungserbringer / zusätzliches oder reduziertes Personal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchführung, Befundung, Lokalisation und Beurteilung der mpMRT durch eine Radiologin oder einen Radiologen [19]                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zusätzliche Einbindung von Radiologin oder Radiologen</li> </ul> </li> <li>• Durchführung der Biopsie (Qualifikation zur Biopsie durch fachärztliche Weiterbildung) weiterhin durch Urologin oder Urologen [19,131]</li> <li>• Weiterbildungsangebot für Fachärztinnen und Fachärzte der Radiologie durch die Deutsche Röntgengesellschaft [61,63,64]</li> <li>• Bewertung der Proben durch eine Pathologin oder einen Pathologen [12]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausführung der Biopsie durch Urologin oder Urologen (Qualifikation zur Biopsie durch fachärztliche Weiterbildung) [131]</li> <li>• Bewertung der Proben durch eine Pathologin oder einen Pathologen [12]</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 61: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten (Fortsetzung)

	<b>Leitfrage</b>	<b>Fusionsbiopsie</b>	<b>TRUS-Biopsie</b>
	Änderungen bei den Anforderungen an Personal, Material und Organisation der Leistungserbringung (Strukturqualität)	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mpMRT Auswertung durch Radiologin oder Radiologen, Bewertung der Proben durch Pathologin oder Pathologen [19]</li> <li>• Erfahrene(r) Urologin oder Urologe, um karzinomsuspekte Läsionen im mpMRT zu identifizieren (kognitive Fusionsbiopsie) [19]</li> </ul> <p>Organisation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die kognitive Fusionsbiopsie ist ohne erheblichen zusätzlichen Aufwand im Rahmen einer TRUS-Biopsie integrierbar; die softwaregestützte Fusionsbiopsie bedarf kompatibler Technik [19]</li> <li>• Beschreibung und Bewertung der mpMRT-Ergebnisse und Vorbereitung der anschließenden Biopsie erfolgt idealerweise einige Tage im Voraus (Einspielen der Datensätze) (softwaregestützte Fusionsbiopsie) [19]</li> <li>• Kognitive Fusionsbiopsie: sorgfältiger radiologischer Befund der mpMRT der Prostata, der von der Urologin oder dem Urologen bei der Durchführung der TRUS-Biopsie genutzt wird; zusätzliche Terminabsprachen, sonst gut in den urologischen Ablauf zu integrieren [19,21]</li> <li>• Sinnvolle Einbindung in bestehende Abläufe und Definition von Qualitätskriterien zu Untersuchungs- und Befundqualität [21]</li> </ul>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausführung durch Urologin oder Urologen (Qualifikation zur Biopsie durch fachärztliche Weiterbildung), Bewertung der Proben durch Pathologin oder Pathologen [9,19]</li> </ul> <p>Organisation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine besondere Räumlichkeit erforderlich, Durchführung in jeder urologischen Praxis möglich</li> </ul> <p>Material:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsienadel mit transrektalem Ultraschallkopf [19]</li> <li>• Sonographiegerät [9,19]</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 61: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten (Fortsetzung)

	Leitfrage	Fusionsbiopsie	TRUS-Biopsie
		<p>Material</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• multiparametrische Magnetresonanztomographie (T2-gewichtet, diffusionsgewichtet und dynamisch kontrastmittelverstärkt, vorzugsweise 3-T-MRT ohne Endorektalspule, alternativ 1,5-T-MRT mit Endorektalspule) [19]</li> <li>• Das Qualitätstestat (QRR-Zertifikat) soll zur Verbesserung der technischen Qualitätssicherung der Bild- und Untersuchungsqualität und der Befundung einer mpMRT-Untersuchung beitragen. Die Vergabe erfolgt durch den Bund Deutscher Radiologen und der Deutschen Gesellschaft für Radiologie [66].</li> <li>• Kompatibilität zwischen Ultraschallgerät und Fusionssystem (softwaregestützte Fusionsbiopsie) [19]</li> <li>• MRT-kompatible Biopsienadel mit Ultraschallkopf</li> <li>• Zur Fusion der Bilddatensätze bei softwaregestützten Fusionsbiopsien können mechanische, elektromagnetische oder 3D ultraschallbasierte Trackingsysteme verwendet werden. Die Fusionsbiopsiesysteme unterscheiden sich hinsichtlich der genannten Verfahren (kognitiv, softwaregestützt, in-bore) als auch des Biopsiezugangs (transrektal oder transperineal) mit entsprechenden Vor- und Nachteilen [19,28,38] <sup>a</sup></li> </ul> <p>Anwendung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erstdiagnose bei Indikation zur Biopsie findet die Fusionsbiopsie als Primärbioptie bspw. auf Wunsch des Patienten oder in Einzelfällen Anwendung (i.d.R. keine Kostenübernahme durch die GKV) [19]</li> </ul>	

(Fortsetzung)



Tabelle 61: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten (Fortsetzung)

	Leitfrage	Fusionsbiopsie	TRUS-Biopsie
<b>Einfluss auf Prozesse</b>	Alternative Technologien für dieselbe Fragestellung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die S3-Leitlinie empfiehlt nach negativer Erstbiopsie die Fusionsbiopsie als Rebiopsie in Kombination mit der Standardbiopsie [9,18]</li> <li>Fusionsbiopsie als Kontrolluntersuchung bei Patienten, die aufgrund eines PCas mit niedrigem Risikoprofil zunächst aktiv überwacht (<i>Active Surveillance</i>) werden [9,19]</li> </ul>	Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> <li>Zur Erstdiagnose bei Verdacht auf Prostatakrebs (Kontrolle erhöhter PSA-Wert von <math>\geq 4</math> ng/ml unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren, karzinomverdächtige digital-rektale Untersuchung oder Verzeichnung eines auffälligen PSA-Anstiegs bei wiederholten Bluttests) [9]</li> <li>Zur Rebiopsie bei negativer Erstbiopsie mit konventioneller TRUS-Biopsie (ggf. in Kombination mit Fusionsbiopsie)</li> </ul>
	Nutzung von Gesundheitsleistungen/ Ressourcen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mehr Zeitaufwand (mpMRT dauert ca. 30min) vs. (wobei die softwaregestützte Fusionsbiopsie zeitaufwändiger als die kognitive Fusionsbiopsie ist) ggf. weniger Gewebeproben zur Befundung bei gezielter Entnahme [19]</li> <li>bei der Kombination mit klassischem Verfahren: nicht weniger, sondern mehr Gewebeproben mit entsprechend höherem Zeitaufwand für die histologische Beurteilung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Geringerer Zeitaufwand (keine Terminkoordination notwendig) vs. mehr Gewebeproben</li> </ul>
	Kommunikations- und Kooperationsformen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zusammenarbeit zwischen Radiologen und Urologen notwendig [19]</li> <li>Eventuell auch Einbeziehung spezialisierter Uroradiologen [67]</li> <li>Anschließend an die Fusionsbiopsie untersucht der Pathologe die entnommenen Stenzen im Labor (histologische Beurteilung) [12]</li> <li>Notwendigkeit verbindlicher und etablierter Standards zur radiologischen Befundung, um Kommunikation zu erleichtern (z.B. PI-RADS-Klassifikationssystem) [19]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Abstimmung/Informationsaustausch zwischen Radiologen und Urologen notwendig [19]</li> <li>Lediglich Informationsaustausch nach der Bewertung der Proben durch Pathologen [12]</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 61: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten (Fortsetzung)

	Leitfrage	Fusionsbiopsie	TRUS-Biopsie
<b>Weitere Aspekte</b>	Interessengruppen	<p>Interessensgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Betroffene (Männer mit Verdacht auf PCa)</li> <li>• Leistungserbringer der Fusionsbiopsie (Urologen, Radiologen, Uroradiologen)</li> <li>• GKV</li> </ul> <p>Mögliche Interessenkonflikte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GKV und Patienten bzgl. Kostenerstattung oder ggf. Selbstzahleranteil je nach Krankenkasse</li> <li>• Leistungserbringer der TRUS-Biopsie und Leistungserbringer der Fusionsbiopsie bzgl. Patientennutzen und Verdienst [Patiententreffen]</li> </ul>	<p>Interessengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Betroffene (Männer mit Verdacht auf PCa)</li> <li>• Leistungserbringer der TRUS-Biopsie (Urologen)</li> <li>• GKV</li> </ul>
	Akzeptanz	<p>Personal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• neue/veränderte Aufgaben und Verantwortlichkeiten (ggf. Schulungen notwendig)</li> <li>• Neue Methode (geringerer Bekanntheitsgrad), was mögliche Unsicherheiten in der Durchführung (mangelnde Erfahrung) mit sich bringen kann</li> </ul> <p>Betroffene</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ggf. entstehen zusätzliche Kosten (Selbstzahler)</li> <li>• Angst vor Nebenwirkungen durch den Kontrastmitteleinsatz beim mpMRT (Patiententreffen)</li> </ul>	<p>Betroffene</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• von der aktuellen S3-Leitlinie empfohlener Referenzstandard (hoher Bekanntheits- und Erfahrungsgrad) [9]</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 61: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten (Fortsetzung)

	Leitfrage	Fusionsbiopsie	TRUS-Biopsie
	Planung von Kapazitäten, Investitionen	<p>In Bezug auf Investitionen ist abzuwägen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pro: kann ambulant in Lokalanästhesie durchgeführt werden</li> <li>• Pro: eine Vielzahl von Herstellern bietet Systeme an</li> <li>• Pro: sofern weniger Stanzzyylinder entnommen werden, könnte ein geringeres Infektionsrisiko bestehen</li> <li>• Kontra: Kostenübernahme nur für privat Versicherte oder mit Selbstzahleranteil bei einigen GKVen</li> <li>• Problematisch: niedrigerer Bekanntheitsgrad (außerhalb von Selbsthilfegruppen)</li> <li>• Kontra: höherer Zeitaufwand und kostenintensive Investition in Geräte [19]</li> <li>• Kontra: ggf. räumliche Kapazität für mpMRT nicht vorhanden</li> <li>• Kontra: Kooperation mit Radiologen notwendig (Zeitaufwand, Schnittstellenproblematik)</li> </ul>	<p>In Bezug auf Investitionen ist abzuwägen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pro: kann ambulant in Praxis durchgeführt werden                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pro: die Biopsie kann in einer Sitzung durchgeführt werden</li> <li>○ Pro: Kommunikation/Absprache mit Radiologen entfallen (Zeitersparnis)</li> </ul> </li> </ul>
<p>a) In einer Übersichtsarbeit haben Franz et al. verschiedene Biopsiesysteme aus dem klinischen Alltag untersucht, die teilweise mit vorhandenen Ultraschallgeräten kompatibel sind oder ein integriertes Ultraschallgerät besitzen [28].</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, mpMRT: multiparametrische Magnetresonanztomographie, MRT: Magnetresonanztomographie, PI-RADS: Prostate Imaging – Reporting and Data System, PKV: Private Krankenversicherung, TRUS: transrektaler Ultraschall.</p>			

## **A6 Würdigung der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht**

Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen zum vorläufigen HTA-Bericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des vorläufigen HTA-Berichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

Die Stellungnahmen werden in den folgenden Abschnitten A6.1 bis A6.17 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des HTA-Berichts gegenüber dem vorläufigen HTA-Bericht, die sich unter anderem durch die Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

### **A6.1 HTA-Bericht berücksichtigt nicht das Infektions- und Sepsisrisiko der transrektalen Gewebeentnahme**

In einer Stellungnahme wird angemerkt, dass ein Hinweis auf das Infektions- und Sepsisrisiko der transrektalen Gewebeentnahme fehle.

Eine Gewebeentnahme der Prostata ist transperineal oder transrektal möglich. Die transrektale Gewebeentnahme erfordert eine Antibiotikaphylaxe. Der Literatur [17,18] lässt sich entnehmen, dass die transperineale Gewebeentnahme mit geringeren Infektionsrisiken einhergeht und rektale Blutungen vermieden werden können.

Ziel des vorliegenden HTA-Berichts ist die Bewertung der Fusionsbiopsie (softwaregestützt oder kognitiv, mit transrektalem oder transperinealem Zugang, mit multiparametrischer MRT sowie einer Magnetfeldstärke von 1,5 oder 3,0 Tesla) im Vergleich zur TRUS-Biopsie. Da die eingeschlossenen Studien in ihrer Ergebnisdarstellung nicht dahingehend differenzieren, ob die Gewebeentnahme transperineal oder transrektal vorgenommen wurde, war eine entsprechende Subgruppenanalyse nicht möglich. Dieses wird im Kapitel Diskussion als Limitation benannt (Kapitel 8). Im Kapitel zum Medizinischen Hintergrund sowie in der Diskussion werden die Vor- und Nachteile der transrektalen und transperinealen Gewebeentnahme benannt (Kapitel 1.2 und 8). Es besteht kein Änderungsbedarf.

### **A6.2 HTA-Bericht erfordert ein inhaltliches radiologisches Review**

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass dem Bericht nicht zu entnehmen sei, welche wissenschaftlichen Berater oder Beraterinnen aus der Radiologie involviert gewesen seien und die radiologische Beratung transparent gestaltet werden sollte.

Bei der Erstellung wurden klinische, methodische, gesundheitsökonomische, ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Expertisen herangezogen. Die beteiligten Akteure sind im

Impressum genannt. Zudem bietet das Stellungnahmeverfahren die Möglichkeit für inhaltliche Anmerkungen und Ergänzungen zum vorläufigen HTA-Bericht, bevor der HTA-Bericht final erstellt wird. Es besteht kein Änderungsbedarf.

### **A6.3 Ausreichende Darstellung, Bewertung und Berücksichtigung der Nachteile der TRUS-Biopsie**

In einer Stellungnahme wird angemerkt, dass die Nachteile der TRUS-Biopsie nur unzureichend dargestellt seien und in die Bewertung der Fusionsbiopsie einfließen sollten. Es wird ausgeführt, dass die Frage, ob die Fusionsbiopsie zu einer Verbesserung der Diagnostik beim Prostatakarzinom führen kann, auch darin begründet sei, dass der negative Vorhersagewert der TRUS-Biopsie gering sei, nicht alle klinisch signifikanten Prostatakarzinome durch die TRUS-Biopsie detektiert würden sowie häufig ein Upgrade des Gleason-Scores notwendig sei.

Die diagnostische Güte der untersuchten Verfahren wird im Kapitel zum Medizinischen Hintergrund in Tabelle 6 dargestellt (Kapitel 1.2). dargestellt Die Themen Upgrading und Detektionsrate werden zudem bereits im Kapitel zur Nutzenbewertung (Kapitel 4.8) behandelt. Zusätzlich wurden auf Basis der Stellungnahme und der Anhörung weitere Spezifizierungen in der Diskussion (Kapitel 8) vorgenommen.

### **A6.4 Zuverlässigkeit und Qualität des PI-RADS Klassifikationssystems**

In einer Stellungnahme wird angemerkt, dass die Zuverlässigkeit des PI-RADS Klassifikationssystems hoch sei (bei PI-RADS 4 und 5 liege die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms bei 50 % bzw. 80 %). Dieses würde sich ebenso im Vergleich mit anderen Klassifikationssystemen für andere Tumorentitäten zeigen und daher sollte im HTA-Bericht ein ergänzender Vergleich vorgenommen werden. Zudem wurde um die Berücksichtigung der Vorteile der PI-RADS Version 2.1 gebeten.

Das PI-RADS Klassifikationssystem hat einen großen Stellenwert bei der Bewertung der Ergebnisse der mpMRT-Untersuchung. Aufgrund dessen wird im Bericht darauf hingewiesen, dass die Interreader-Übereinstimmung und die Standardisierung der Bewertung noch Potenzial für Verbesserungen zeigen. Der Hinweis auf die von der Deutschen Radiologischen Gesellschaft im Jahr 2019 eingeführten Schulungen wurde im HTA-Bericht aufgenommen (Kapitel 6.4). Außerdem wurde die Information zu der im Jahr 2019 erfolgten Aktualisierung des PI-RADS Klassifikationssystems auf Basis der Stellungnahme und der mündlichen Anhörung in den Kapiteln 1.2, 4.8 und 8.3 ergänzt. In diesem Kontext wurde auf einen Vergleich des PI-RADS Klassifikationssystems mit Klassifikationssystemen für andere Tumorentitäten verzichtet. Den Autoren war es vielmehr wichtig, zu betonen, dass die Weiterentwicklung dieses Klassifikationssystems zusammen mit der Qualifikation und

Schulung von Radiologinnen und Radiologen eine Grundvoraussetzung für ein qualitativ hochwertiges Bewertungssystem ist.

#### **A6.5 Risikostratifizierung wird im HTA-Bericht nicht diskutiert**

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass die Vorteile der Risikostratifizierung, also der gemeinsamen Betrachtung der Bildgebung mittels mpMRT und weiterer klinischer Faktoren, insbesondere für die Strategien 2 und 4 ergänzt und diskutiert werden sollten.

Die Fusionsbiopsie kann in verschiedenen Konstellationen (bei unauffälligem Befund der TRUS-Biopsie oder keine Biopsie bzw. bei auffälligem Befund eine gezielte Biopsie allein oder in Kombination mit einer TRUS-Biopsie) Anwendung finden. Im vorliegenden HTA-Bericht zielte die Fragestellung auf die Bewertung der Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie. Noch ist unklar, welche Strategie in welchem Setting und bei welchem Patienten Anwendung finden sollte. Im Rahmen einer Risikostratifizierung würden neben den Befunden der bildgebenden Verfahren weitere Kriterien, wie Alter oder PSA-Wert oder Prostatavolumen, bei der Entscheidung für oder gegen eine Biopsie berücksichtigt. Damit solle die Diskriminierungsfähigkeit zwischen einem klinisch insignifikanten Prostatakarzinom und einem klinisch signifikanten Prostatakarzinom verbessert und so Biopsien vermieden werden.

Auf Basis der Ausführungen in der mündlichen Anhörung zeichnet sich ab, dass die MRT-Untersuchung in Kombination mit verschiedenen anderen Faktoren einen Beitrag zur Verbesserung der klinischen Entscheidungsfindung für oder gegen eine Biopsie leisten könnte. Entsprechende Ergänzungen wurden im Kapitel 8.3 vorgenommen.

#### **A6.6 HTA-Bericht vernachlässigt den Stellenwert der Fusionsbiopsie für die *Active Surveillance***

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass im HTA-Bericht nicht auf den Stellenwert der Fusionsbiopsie bei Patienten vor Einschluss in die *Active Surveillance* eingegangen würde.

Ausgangsfragestellung des vorliegenden HTA-Berichts ist, ob die Fusionsbiopsie die TRUS-Biopsie bei biopsienaiven Männern mit Verdacht auf Prostatakarzinom ersetzen kann. Hierbei sollte die gesamte diagnostisch-therapeutische Kette berücksichtigt werden. Die *Active Surveillance* ist eine Therapieoption bei niedriggradigen Karzinomen. Entsprechend der aktuellen deutschen S3-Leitlinie wie auch der Leitlinie der EAU wird eine mpMRT-Untersuchung vor Indikationsstellung für Patienten empfohlen, die eine *Active Surveillance* erwägen [9,79]. In den Ausführungen der deutschen S3-Leitlinie zu dieser Empfehlung wird darauf hingewiesen, dass für den langfristigen Nutzen dieses Vorgehens allerdings noch keine Evidenz vorläge und sich diese konsensbasierte Empfehlung an der NICE Leitlinie anlehne [9].

Aufgrund der Stellungnahme und den Ausführungen in der mündlichen Erörterung wurden die Möglichkeiten der MRT-Untersuchung im Kontext der *Active Surveillance* im Kapitel 8.2 ergänzt.

#### **A6.7 Endpunkt Gesamtmortalität / Gesamtüberleben**

In einer Stellungnahme wird darum gebeten, die Folgen der Detektion niedriggradiger Prostatakarzinome besser darzustellen und die Erkenntnisse einer im Jahr 2020 veröffentlichten prospektiven Studie zur Sterblichkeitsrate von Männern unter *Active Surveillance* [80] zu berücksichtigen.

Die höhere Detektionsrate von klinisch nicht signifikanten Prostatakarzinomen stellt einen Nachteil der TRUS-Biopsie im Vergleich zur Fusionsbiopsie dar und kann zu Übertherapie, nämlich der Therapie von sehr wahrscheinlich nicht lebenslimitierenden Prostatakarzinomen, führen. Einer prospektiven Studie mit 1 818 Männern, die im Rahmen von *Active Surveillance* behandelt und über 5 Jahre (Median; IQR: 2 – 9) beobachtet wurden, lässt sich entnehmen, dass die Sterblichkeitsrate bei diesen Männern bei weniger als 1 % lag [80]. Eine niedrigere Detektionsrate von klinisch nicht signifikanten Prostatakarzinomen könnte zusammen mit anderen (klinischen) Faktoren, Übertherapie vermeiden. Dieser Vorteil der Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie wurde im Bericht bereits dargestellt (u. a. Kapitel 4.7). Die von den Stellungnehmenden erwähnte Studie zur Sterblichkeitsrate von Männern unter *Active Surveillance* [80] wurde zusätzlich im Kapitel 8.3 aufgenommen.

#### **A6.8 Ausblick auf potenzielle Kosteneffektivität im HTA-Bericht**

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass bei entsprechender Qualität der Diagnostikkette (MRT, Biopsie) davon auszugehen sei, dass die Fusionsbiopsie kosteneffektiv ist.

Da im Rahmen der Nutzenbewertung kein Nutzen belegt werden konnte, ist eine abschließende Bewertung der Kosteneffektivität nicht möglich. Das Vorliegen neuer Evidenz zum patientenrelevanten Nutzen, könnte eine erneute Bewertung des Aspekts der Kosteneffektivität erfordern. Dieses wurde in den HTA-Kernaussagen und in den Kapiteln 5.2.4, 7, 8 und 9 ergänzt.

#### **A6.9 Einbezug der Leitlinie der EAU in den HTA-Bericht**

In einer Stellungnahme wird angemerkt, dass die Leitlinie der European Association of Urology (EAU) [79] im HTA-Bericht berücksichtigt werden sollte.

In der Leitlinie der EAU zum Prostatakarzinom wurde im Jahr 2019 der Einsatz der mpMRT in der Diagnostik bei Männern mit Verdacht auf Prostatakarzinom u.a. auf Basis der Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit von Drost et al. [25] und der Studie von Kasivisvanathan

et al. [45] neu bewertet. Demnach wird bei biopsienaiven Männern eine mpMRT-Untersuchung vor einer Biopsie empfohlen (Level of Evidence (LoE): 1a; schwache Empfehlung). Bei einem auffälligen Befund (PI-RADS  $\geq 3$ ) wird eine kombinierte Biopsie (gezielte und systematische) empfohlen (LoE: 2a; starke Empfehlung) und bei einem unauffälligen Befund soll gemeinsam mit dem Patienten unter Berücksichtigung weiterer klinischer Faktoren entschieden werden, ob eine Biopsie durchgeführt wird (LoE: 2a; schwache Empfehlung) [79].

In den Ausführungen zu den Empfehlungen der Leitlinie der EAU wird auf die Rolle der MRT-Bildgebung bezüglich der verbesserten Detektion von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen als auch der Reduktion der Detektionsrate von niedriggradigen Karzinomen verwiesen [79]. Es wird ausgeführt, dass die verbesserte Detektionsrate von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen insbesondere im Rahmen der Rebiopsie belegt sei. Außerdem wird auf die Limitationen der MRT hingewiesen (moderate interreader-Übereinstimmung, fehlende Standardisierung) [79]. Die Empfehlungen der Leitlinie der EAU wurden aufgrund der Stellungnahme und den Ausführungen in der mündlichen Erörterung im entsprechenden Kapitel aufgenommen und den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie gegenübergestellt (Kapitel 8.2).

#### **A6.10 Flächendeckende Verfügbarkeit von mpMRT-Geräten**

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass die mpMRT flächendeckend zur Verfügung stehen würde.

Den Angaben von Westhoff et al. [19] aus dem Jahr 2017 zur Folge ist die Verfügbarkeit von mpMRT-Geräten in ausreichender Qualität nicht flächendeckend gegeben. Auf Basis der Stellungnahme ist aber davon auszugehen, dass weitestgehend von einer flächendeckenden Verbreitung der Geräte zur mpMRT ausgegangen werden kann. Die Aussage zur derzeitigen Verfügbarkeit wurde entsprechend angepasst (Kapitel 6.2 und 6.4).

#### **A6.11 Relevanz der diagnostischen Genauigkeit**

In zwei Stellungnahmen wird darauf hingewiesen, dass die Relevanz der diagnostischen Genauigkeit für den Patienten stärker herausgearbeitet werden sollte.

Primärer Endpunkt der in den vorliegenden HTA-Bericht eingeschlossenen Studien war die Detektion von Prostatakarzinomen bzw. die Detektion von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen. Die drei für die Nutzenbewertung im vorliegenden HTA eingeschlossenen Studien berichten eine verbesserte Detektionsrate der Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie, in zwei Studien ist diese statistisch signifikant [45,46]. Zudem wird in einer Studie eine geringere Detektionsrate klinisch nicht signifikanter Tumore berichtet [45]. Drost et al. [25] schlussfolgern, dass die Ergebnisse der Studie von Kasivisvanathan et al.



[45] auf eine Überlegenheit der Fusionsbiopsie gegenüber der TRUS-Biopsie hinsichtlich der Detektion von Prostatakarzinomen hindeutet. Diese müsse aber noch in weiteren Studien mit einer längeren Nachbeobachtung bestätigt werden.

Der Vorteil der diagnostischen Güte in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte lässt sich der PRECISION-Studie [45] hinsichtlich des Endpunktes vermiedene Biopsien erkennen. Auch wurden weniger unerwünschte Ereignisse berichtet. Diese Vorteile müssen aber im Verhältnis zum potenziellen Schaden durch das Übersehen von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen abgewogen werden. Die Fusionsbiopsie allein übersieht in etwa 11 % klinisch signifikante Prostatakarzinome [25].

Diagnostische Maßnahmen, deren Ziel in der verbesserten Detektion von Prostatakarzinomen liegt, sollten nicht nur die Diagnostik selbst verbessern, sondern auch zu einem Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte führen. Dieser Frage nachzugehen, war u.a. Ziel des vorliegenden HTA-Berichts. Hierzu besteht weiterhin Forschungsbedarf. Im Kapitel 8.3 wurde eine ausführliche Diskussion zum Potenzial der Fusionsbiopsie unter Berücksichtigung einer möglichen verbesserten diagnostischen Genauigkeit ergänzt.

#### **A6.12 Fokus auf Erstbiopsie**

In einer Stellungnahme wird angemerkt, dass im HTA-Bericht klarer herausgestellt werden sollte, dass sich die Fragestellungen nur auf die Fusionsbiopsie als Erstbiopsie bezieht.

Die Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts leitet sich aus einer Bürgerfrage ab und zielt auf die Bewertung der Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie bei biopsienaiven Männern. Dieser Sachverhalt lässt sich dem Bericht an verschiedenen Stellen entnehmen, u.a. auch dem Kapitel zur Fragestellung (Kapitel 2). Die Bewertung der Fusionsbiopsie im Rahmen einer Sekundärbioptie oder auch für die *Active Surveillance* ist nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts. Um diesen Bezug klarer darzustellen, wurden sprachliche Spezifizierungen vorgenommen (durchgehend im HTA-Bericht).

#### **A6.13 Zukünftige Studien**

In einer Stellungnahme wird daraufhin hingewiesen, dass es sich bei der Fusionsbiopsie um ein neues diagnostisches Verfahren handelt und der Zeitpunkt für eine abschließende Bewertung noch zu früh sei. Daher sollten im HTA-Bericht auf zukünftige Studien hingewiesen werden, die erwarten lassen, Informationen zu der Fragestellung zu liefern.

Aufgrund der eingeschränkten Nachbeobachtungszeit der eingeschlossenen Studien zur Bewertung der Fusionsbiopsie kann eine abschließende Bewertung der Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie nicht vorgenommen werden. Der Hinweis in der Stellungnahme auf die PRIMA-Studie [69] wurde entsprechend geprüft und im HTA-Bericht aufgenommen (Kapitel 8).

#### **A6.14 Angemessenheit der patientenrelevanten Endpunkte**

In einer Stellungnahme wird ausgeführt, dass die im HTA-Berichtsprotokoll beschriebenen Endpunkte ungeeignet seien. Ebenso seien die eingeschlossenen Studien, die primär die diagnostische Güte untersuchten, nicht dafür geeignet, Aussagen zu den Endpunkten des HTA-Berichts zu generieren.

Ziel der Nutzenbewertung im Rahmen des vorliegenden HTA-Berichts war der Vergleich der Fusionsbiopsie und der TRUS-Biopsie hinsichtlich der gesamten diagnostisch-therapeutischen Kette auf Basis patientenrelevanter Endpunkte. Die definierten Endpunkte entsprechen den methodischen Anforderungen einer Nutzenbewertung und wurden hinsichtlich der Fragestellung des HTA-Berichts im Vorfeld geprüft und festgelegt. Dabei wurde der Prozess der diagnostisch-therapeutischen Kette berücksichtigt und entsprechende Endpunkte wie Anzahl vermiedener Biopsien, Anzahl von Rebiopsien sowie Anzahl der Behandlungen definiert. Um möglichst alle patientenrelevanten Endpunkte einzubeziehen, wurden im Vorfeld der systematischen Recherche die patientenrelevanten Endpunkte im HTA-Berichtsprotokoll allgemeiner beschrieben. Auf Basis der in den Studien berichteten Endpunkte erfolgt im HTA-Bericht eine differenziertere Darstellung.

Die eingeschlossenen Studien berichten teilweise Ergebnisse zu den im vorliegenden HTA-Bericht definierten Endpunkten wie gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse oder vermiedene Biopsien. Hierbei handelt es sich in den eingeschlossenen Studien um sekundäre Endpunkte. Dennoch sind bspw. für die patientenrelevanten Endpunkte „vermiedene Biopsien“ oder auch „unerwünschte Ereignisse“ Effekte zu erkennen. Ein Nutzen lässt sich aber aufgrund des kurzen Nachbeobachtungszeitraums bzw. der subjektiv berichteten Endpunkte nicht ableiten. Aufgrund fehlender Follow-up Daten der Patienten mit unauffälligem MRT-Befund und vermiedener Biopsie, kann das Risiko, dass von vermiedenen Biopsien ausgeht, derzeit noch nicht abgeschätzt werden. Es ist aber festzuhalten, dass die patientenrelevanten Endpunkte geeignet sind, Effekte der Verfahren hinsichtlich der gesamten diagnostisch-therapeutischen Kette abzubilden. Eine stärkere Berücksichtigung der diagnostischen Güte in der Gesamtbewertung der Fusionsbiopsie erscheint aufgrund der mündlichen Erörterung sinnvoll und wurde im HTA-Bericht deutlicher herausgearbeitet (Kapitel 8.3).

#### **A6.15 Berücksichtigung nichtrandomisierter Studien**

Die Stellungnehmenden weisen auf nichtrandomisierte Studien hin [76,77], die im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen seien.

Insgesamt erfüllen die von den Stellungnehmenden genannten Studien die Ein- und Ausschlusskriterien nicht, bspw. aufgrund einer fehlenden zeitgleichen Kontrollgruppe, die eine Zuordnung der Nebenwirkungen der Verfahren nicht ermöglichen würde. Der weitere

Forschungsstand zum Thema wurde auch nach dem Recherchezeitpunkt verfolgt und in der mündlichen Erörterung thematisiert. Es ist davon auszugehen, dass keine weiteren Studien nach dem Recherchezeitpunkt veröffentlicht wurden, die die Ein- und Ausschlusskriterien des HTA-Berichts erfüllt hätten.

Die von den Stellungnehmenden genannten Studien wurden als Ergänzung in der Diskussion (Kapitel 8) aufgenommen, um eine Einordnung der Ergebnisse vorzunehmen.

#### **A6.16 Kapitel zur Ethik**

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass eine vertiefende Diskussion ethischer Aspekte notwendig sei.

Die Aufarbeitung der Inhalte für das Kapitel zur Ethik wurde entsprechend eines angepassten Leitfadens von Hofmann et al. [40] umgesetzt. Ziel war es, alle identifizierten Vor- und Nachteile der Fusionsbiopsie im Vergleich zur TRUS-Biopsie für den einzelnen Betroffenen abzuwägen. Dabei wurde das Prinzip des Nichtschadens als auch physische oder psychische Vorteile bspw. einer vermiedenen Biopsie, auf Basis der identifizierten Literatur betrachtet. Darüber hinaus wurden die Anmerkungen aus dem Treffen mit Betroffenen berücksichtigt. Es besteht kein Änderungsbedarf.

#### **A6.17 Hinweis zu Funktionsabläufen**

In einer Stellungnahme wird angemerkt, dass die Funktionsabläufe bei der Fusionsbiopsie zwischen den einzelnen beteiligten Facharztgruppen nicht korrekt beschrieben worden seien.

Der Hinweis der Stellungnehmenden zu den Funktionsabläufen zwischen Urologinnen und Urologen sowie Radiologinnen und Radiologen wurde geprüft und entsprechend im HTA-Bericht im Kapitel 6.3 aufgenommen.

## A7 Literatur

1. Narayan P. Neoplasms of the Prostate Gland. In: Tanagho EA, McAninch JW (Ed). Smith's General Urology. London: Prentice-Hall International Inc.; 1995. S. 392-433.
2. Selley S, Donovan J, Faulkner A, Coast J, Gillatt D. Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer. Health Technol Assess 1997; 1(2).
3. Deutsche Krebsgesellschaft. Prostatakrebs - Symptome [online]. 09.01.2018 [Zugriff: 28.11.2018]. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/prostatakrebs/symptome.html>.
4. Börgermann C, Chun FK-H, Bastian PJ, Fischer K, Fornara P, Fröhner M et al. Prostatakarzinom. In: Rübber H (Ed). Uroonkologie. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. S. 513-676.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2013/2014 [online]. [Zugriff: 10.12.2018]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile).
6. Altwein JE, Mohandessi B. Prostata- und Samenblasentumoren. In: Jocham D, Miller K (Ed). Praxis der Urologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003. S. 174-224.
7. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. BJU Int 2003; 91(9): 789-794.
8. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. Cancer 2003; 97(8): 1894-1903.
9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe, AWMF). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0, AWMF Registernummer: 043/022OL [online]. [Zugriff: 02.06.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2019-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2019-06.pdf).
10. Morton RAJ. Racial differences in adenocarcinoma of the prostate in North American men. Urology 1994; 44(5): 637-645.
11. Taitt HE. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. Am J Mens Health 2018; 12(6): 1807-1823.

12. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe, AWMF). Prostatakrebs I – lokal begrenztes Prostatakarzinom. Ein evidenzbasierter Patientenratgeber zur S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (zweite Auflage, Juni 2015), Patientenleitlinie [online]. [Zugriff: 08.12.2018]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLp2\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2018-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLp2_S3_Prostatakarzinom_2018-04.pdf).
13. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998; 280(11): 969-974.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen in der Fassung vom 18. Juni 2009 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2009, Nr. 148a in Kraft getreten am 3. Oktober 2009, zuletzt geändert am 20. Juli 2017, veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 07.11.2017 B3, in Kraft getreten am 8. November 2017 [online]. 20.07.2017 [Zugriff: 01.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1461/KFE-RL\\_2017-07-20\\_iK-2017-11-08.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1461/KFE-RL_2017-07-20_iK-2017-11-08.pdf).
15. Schersten T, Baile MA, Asua J, Jonsson E. Prostate cancer screening. Evidence synthesis and update. Statement of Finding. (INAHTA Joint Project). [online]. [Zugriff: 01.12.2018]. URL: [http://www.inahta.org/wp-content/uploads/2014/04/Joint-Proj\\_Prostate\\_screening\\_1999.pdf](http://www.inahta.org/wp-content/uploads/2014/04/Joint-Proj_Prostate_screening_1999.pdf).
16. Deutsche Krebsgesellschaft. Früherkennung von Prostatakrebs [online]. 09.01.2018 [Zugriff: 28.11.2018]. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/prostatakrebs/frueherkennung.html>.
17. Behrens S, Kachanov M, Budäus L. Ein neuer Goldstandard der Prostatakarzinomdiagnostik? Bedeutung der bildgebungsgestützten gezielten Biopsien. J Urol Urogynäkol 2018; 20(4): 121-127.
18. Stolzlechner M. Fusionsbiopsie der Prostata. J Urol Urogynäkol 2017; 24(4): 117-122.
19. Westhoff N, Ritter M, Westenfelder KM, Eiber M, Maurer T. Biopsie und Targeting. In: Attenberger U, Ritter M, Wenz F (Ed). MR- und PET-Bildgebung der Prostata: Diagnostik und Therapieplanung. Berlin Heidelberg: Springer; 2017. S. 91-110.
20. Schlenker B, Clevert DA, Salomon G. Sonographische Bildgebung der Prostata. Urologe 2014; 53(7): 1052-1060.
21. Schlemmer H-P. Multiparametrische MRT der Prostata: Wichtige radiologische Befunde für Urologen. Radiologe 2017; 57(8): 621-630.
22. Franiel T, Röhke M. Prostatadiagnostik nach PI-RADS 2.0. Radiologe 2017; 57(8): 665-678.

23. Tewes S, Peters I, Tiemeyer A, Peperhove M, Hartung D, Pertschy S et al. Evaluation of MRI/Ultrasound Fusion-Guided Prostate Biopsy Using Transrectal and Transperineal Approaches. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 1-8.
24. Tewes S, Hueper K, Hartung D, Imkamp F, Herrmann TRW, Weidemann J et al. Targeted MRI/TRUS fusion-guided biopsy in men with previous prostate biopsies using a novel registration software and multiparametric MRI PI-RADS scores: first results. *World J Urol* 2015; 33(11): 1707–1714.
25. Drost FH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; (4).
26. Feng Z-Y, Wang L, Min X-D, Wang S-G, Wang G-P, Cai J. Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Prostate Imaging Reporting and Data System Version 1 versus Version 2. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129(20): 2451-2459.
27. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol* 2019; 76(3): 340-351.
28. Franz T, von Hardenberg J, Blana A, Cash H, Baumunk D, Salomon G et al. MRT/TRUS-fusionierte Biopsiesysteme: Stellenwert bei der fokalen Therapie des Prostatakarzinoms. *Urologe* 2017; 56(2): 208-216.
29. Thomas S, Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. PSA-Test zur Früherkennung von Prostata-Krebs [online]. [Zugriff: 01.12.2018]. URL: [https://www.igel-monitor.de/fileadmin/user\\_upload/PSA-Test\\_Evidenz\\_ausfuehrlich.pdf](https://www.igel-monitor.de/fileadmin/user_upload/PSA-Test_Evidenz_ausfuehrlich.pdf).
30. Buchberger B, Krabbe L, Pochopien N. Transrektaler Ultraschall zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms [online]. 08.09.2017 [Zugriff: 01.12.2018]. URL: [https://www.igel-monitor.de/fileadmin/user\\_upload/TRUS\\_IGeL\\_Evidenz\\_ausfuehrlich.pdf](https://www.igel-monitor.de/fileadmin/user_upload/TRUS_IGeL_Evidenz_ausfuehrlich.pdf).
31. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab [online]. 2018 [Zugriff: 09.08.2018]. URL: <http://www.kbv.de/html/13259.php?srt=relevance&stp=fulltext&q=röntgenaufnahmen&s=Suchen>.
32. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [online]. [Zugriff: 07.08.2019]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_1\\_Quartal\\_2019.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1_Quartal_2019.pdf).
33. Hanschke SW, Heilsberg AK, Kress A, Struckmeier O, Lorenzen J, Truß MC. Kognitive mpMRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie der Prostata – Erfahrungsbericht aus dem klinischen Alltag des Klinikum Dortmund. 2017.

34. Linse C, Budäus L. MRT-3D-TRUS-Fusionsbiopsie mit Bildspeicherung. [online]. [Zugriff: 18.02.2020]. URL: <https://www.martini-klinik.de/diagnostik/biopsie/fusionsbiopsie/>.
35. Grobe TG, Steinmann S, Szecsenyi J. Arztreport 2019. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 14 [online]. [Zugriff: 18.02.2020]. URL: <https://www.barmer.de/blob/192572/d716a1cbc5eec45894a3f47b62145e5e/data/dl-arztreport2019-komlett.pdf>.
36. Leicht H. GKV-Routinedaten helfen bei der Qualitätssicherung. Uro-News 2017; 21: 43–49.
37. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (Wohnort/Behandlungsort). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht [online]. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/XWD\\_PROC?XWD\\_212/4/XWD\\_CUBE.DRILL/XWD\\_240/D.390/43121](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/XWD_PROC?XWD_212/4/XWD_CUBE.DRILL/XWD_240/D.390/43121).
38. Püllen L, Hadaschik B, Eberli D, Kuru TH. Die Fusionsbiopsie in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms. Durchführung, Nutzen und klinische Aspekte. Urologe 2019; 58(5): 504-510.
39. Ganzer R, Brummeisl W, Siokou FS, Scheck R, Franz T, Ho-Thi P et al. Importance of magnetic resonance imaging/ultrasound-guided fusion biopsy for the detection and monitoring of prostate cancer. Urologe A 2019; 58(12): 1499-1510.
40. Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care 2014; 30(1): 3-9.
41. Lysdahl KB, Brereton L, Oortwijn W, Mozygemba K, Refolo P, Sacchini D et al. Guidance to assess ethical aspects [online]. 01.02.2016 [Zugriff: 05.11.2018]. URL: [https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP\\_Guidance-INTEGRATE-HTA\\_Nr.3\\_FINAL.pdf](https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).
42. Gerhardus A, Stich AK. Die Bewertung sozio-kultureller Aspekte im HTA. In: Perleth M, Busse R, Gerhardus A, Gibis B, Lühmann D, Zentner A (Ed). Health Technology Assessment: Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014. S. 312-320.

43. Brönneke JB, Hofmann B, Bakke Lysdal K, Van der Wilt G, Buchner B. Guidance to assess legal aspects [online]. In: Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns L, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B (Ed). Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies. 01.02.2016 [Zugriff: 21.09.2017]. URL: [http://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP\\_Guidance-INTEGRATE-HTA\\_Nr.3\\_FINAL.pdf](http://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).
44. Perleth M, Gibis B, Velasco Garrido M, Zentner A. Organisationsstrukturen und Qualität. In: Perleth M, Busse R, Gerhardus A, Gibis B, Zentner A (Ed). Health Technology Assessment: Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014. S. 265-279.
45. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018; 378(19): 1767-1777.
46. Porpiglia F, Manfredi M, Mele F, Cossu C, Bollito E, Veltri A et al. Diagnostic Pathway with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Versus Standard Pathway: Results from a Randomized Prospective Study in Biopsy-naïve Patients with Suspected Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017; 72(2): 282-288.
47. Tonttila PP, Lantto J, Pääkkö E, Piippo U, Kauppila S, Lammintausta E et al. Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-naive Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostate-specific Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial. *Eur Urol* 2016; 69(3): 419-425.
48. Kasivisvanathan V, Jichi F, Klotz L, Villers A, Taneja SS, Punwani S et al. A multicentre randomised controlled trial assessing whether MRI-targeted biopsy is non-inferior to standard transrectal ultrasound guided biopsy for the diagnosis of clinically significant prostate cancer in men without prior biopsy: a study protocol. *BMJ Open* 2017; 7(10): e017863.
49. Barnett CL, Davenport MS, Montgomery JS, Wei JT, Montie JE, Denton BT. Cost-effectiveness of magnetic resonance imaging and targeted fusion biopsy for early detection of prostate cancer. *BJU International* 2018; 122(1): 50-58.
50. Pahwa S, Schiltz NK, Ponsky LE, Lu Z, Griswold MA, Gulani V. Cost-effectiveness of MR Imaging-guided Strategies for Detection of Prostate Cancer in Biopsy-Naive Men. *Radiology* 2017; 285(1): 157-166.
51. Venderink W, Govers TM, de Rooij M, Fütterer JJ, Sedelaar JPM. Cost-Effectiveness Comparison of Imaging-Guided Prostate Biopsy Techniques: Systematic Transrectal Ultrasound, Direct In-Bore MRI, and Image Fusion. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 208(5): 1058-1063.



52. Stinnett AA, Mullahy J. Net Health Benefit: A New Framework for the Analysis of Uncertainty in Cost-Effectiveness-Analysis. *Med Decis Making* 1998; 18(2): 68-80.
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Entwurf für Version 6.0 vom 05.12.2019. [online]. [Zugriff: 19.02.2020]. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Entwurf-fuer-Version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Entwurf-fuer-Version-6-0.pdf).
54. Henninger S, Neusser S, Lorenz C, Bitzer EM. Prostatakarzinom in der Routineversorgung: Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach stationärer Behandlung [Prostate cancer in routine healthcare: Health-related quality of life after inpatient treatment.]. *Urologe* 2014; 53(12): 1793-1799.
55. Loskamp N, Genett T, Schaffer D, Schulze Ehring F. Medizinisch-technischer Fortschritt als Ergebnis des Systemwettbewerbs zwischen GKV und PKV. Die Rolle der Privaten Krankenversicherung (PKV). *Gesellschaftspolitische Kommentare, Sonderausgabe* 2017; 58(1): 1-23.
56. Klinikum Westfalen GmbH. Prostatazentrum Dortmund-Ost [online]. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: [https://www.klinikum-westfalen.de/Inhalt/Kliniken\\_Zentren\\_Bereiche\\_Kooperationen/Zentren/Dortmund/Prostata\\_Zentrum/index.php](https://www.klinikum-westfalen.de/Inhalt/Kliniken_Zentren_Bereiche_Kooperationen/Zentren/Dortmund/Prostata_Zentrum/index.php).
57. Vormann L, Bröcker C. ProstataZentrum NordWest [online]. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: <https://www.st-antonus-gronau.de/medizinische-angebote/zentren/pznw/>.
58. Wagenbach E. ProstataKarzinomZentrum im St. Antonius-Hospital - Behandlungsangebot [online]. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: <https://www.sah-eschweiler.de/kliniken-experten/kompetenzzentren/prostatakarzinomzentrum/behandlungsangebot/>.
59. Ziegelmayr B. Diagnostik am Prostatakarzinomzentrum am Krankenhaus Nordwest [online]. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: <https://www.krankenhaus-nordwest.de/medizinische-einrichtungen/interdisziplinaeres-onkologisches-zentrum/prostatakarzinomzentrum/diagnostik/>.
60. Bundesärztekammer. (Muster-) Weiterbildungsordnung 2003 [online]. 23.10.2015 [Zugriff: 28.01.2020]. URL: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/Weiterbildung/MWBO.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Weiterbildung/MWBO.pdf).
61. Deutsche Röntgengesellschaft. Spezialertifizierung mpMR Prostatographie [online]. [Zugriff: 05.08.2020]. URL: <https://www.drg.de/de-DE/4984/mpmr-prostatographie/>.

62. AG Uroradiologie und Urogenitaldiagnostik in der Deutschen Röntgengesellschaft. Spezialzertifizierung MR-Prostatographie der Arbeitsgemeinschaft Uroradiologie und Urogenitaldiagnostik. Zertifizierung von Personen und Kursen. [online]. 18.05.2020. URL: <file:///C:/Users/User11/AppData/Local/Temp/AG-Uroradiologie-Spezialzertifizierung-mpMRT.pdf>.
63. AG Uroradiologie und Urogenitaldiagnostik in der Deutschen Röntgengesellschaft. Antrag auf Erlangung der Qualifizierungsstufe Q1 Spezialzertifizierung mpMRT Prostata im Rahmen des Zusatzqualifizierungsprogramms der AG Uroradiologie und Urogenitaldiagnostik der DRG. [online]. 10.06.2020. URL: <file:///C:/Users/User11/AppData/Local/Temp/q1-antrag-ag-uroradiologie.pdf>.
64. AG Uroradiologie und Urogenitaldiagnostik in der Deutschen Röntgengesellschaft. Antrag auf Erlangung der Qualifizierungsstufe Q2 Spezialzertifizierung mpMRT Prostata im Rahmen des Zusatzqualifizierungsprogramms der AG Uroradiologie und Urogenitaldiagnostik der DRG. [online]. 10.06.2020. URL: <file:///C:/Users/User11/AppData/Local/Temp/q2-antrag-ag-uroradiologie.pdf>.
65. AG Uroradiologie und Urogenitaldiagnostik in der Deutschen Röntgengesellschaft. Zertifizierte Experten [online]. [Zugriff: 05.08.2020]. URL: <https://www.ag-uro.drg.de/de-DE/6376/zertifizierte-experten/>.
66. Wujciak D. Update zum Testatverfahren mpMR Prostatografie. [online]. URL: <http://www.radiologenverband.de/inhalte/2019-02-01/4/update-zum-testatverfahren-mpmr-prostatografie>.
67. Meißner T. Schon jetzt gilt: MRT ist Option zur Primärdiagnostik. Ärzte Zeitung 2017; 190: 12.
68. OncoMap. DKG-zertifizierte Prostatakrebszentren [online]. 29.01.2020 [Zugriff: 01.02.2020]. URL: <https://www.oncomap.de/centers?selectedOrgan=Prostata&selectedCounty=Deutschland>.
69. Dopheide S. Bund fördert Konzeptphase für innovative klinische Studie (PRIMA) bei Verdacht auf Prostatakrebs. Prostatakrebs: Sichere Diagnose mit weniger Biopsien [online]. [Zugriff: 06.08.2020]. URL: <https://www.uni-duesseldorf.de/home/infocenter-hhu/aktuell/hhu-forschung-news-master/news-detailansicht/article/prostatakrebs-sichere-diagnose-mit-weniger-biopsien.html>.
70. de Rooij M, Hamoen EH, Futterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. AJR Am J Roentgenol 2014; 202(2): 343-351.

71. Futterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* 2015; 68(6): 1045-1053.
72. Gayet M, van der Aa A, Beerlage HP, Schrier BP, Mulders PF, Wijkstra H. The value of magnetic resonance imaging and ultrasonography (MRI/US)-fusion biopsy platforms in prostate cancer detection: a systematic review. *BJU International* 2016; 117(3): 392-400.
73. Hamoen E, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2015; 67(6): 1112-1121.
74. Sathianathen NJ, Butaney M, Bongiorno C, Konety BR, Bolton DM, Lawrentschuk N. Accuracy of the magnetic resonance imaging pathway in the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019; 22(1): 39-48.
75. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdai B, Hadaschik BA, Marks LS et al. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *Eur Urol* 2015; 68(1): 8-19.
76. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 2019; 20(1): 100-109.
77. van der Leest M, Cornel E, Israel B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol* 2019; 75(4): 570-578.
78. NICE Guideline Updates Team (UK). Prostate cancer: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544759/>.
79. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, De Santis M, Fanti S et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2019.
80. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Macura KJ, Simopoulos DN et al. Active Surveillance of Grade Group 1 Prostate Cancer: Long-term Outcomes from a Large Prospective Cohort. *Eur Urol* 2020; 77(6): 675-682.

81. Alberts AR, Roobol MJ, Verbeek JFM, Schoots IG, Chiu PK, Osses DF et al. Prediction of High-grade Prostate Cancer Following Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculators. *Eur Urol* 2019; 75(2): 310-318.
82. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
83. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
84. Cochran WG. The combination of estimates from different experiments. *Biometrics* 1954; 10(1): 101-129.
85. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
86. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.
87. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2015.
88. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Int J Technol Assess Health Care* 2013; 29(2): 117-122.
89. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA adaptation toolkit: work package 5; version 5 [online]. 10.2011 [Zugriff: 28.03.2017]. URL: [http://www.eunetha.eu/sites/default/files/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/EUnetHTA\\_adptation\\_toolkit\\_2011%20version%205.pdf](http://www.eunetha.eu/sites/default/files/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011%20version%205.pdf).
90. Gerhardus A, on behalf of the INTEGRATE-HTA project team. Integrated health technology assessment for evaluating complex technologies (INTEGRATE-HTA): An introduction to the guidance [online]. [Zugriff: 25.10.2018]. URL: <http://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/02/INTEGRATE-HTA-An-introduction-to-the-guidances.pdf>.

91. Wahlster P, Brereton L, Burns J, Hofmann B, Mozygemba K, Oortwijn W et al. Guidance on the integrated assessment of complex health technologies - The INTEGRATE-HTA Model [online]. [Zugriff: 25.10.2018]. URL: <http://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/02/Guidance-on-the-integrated-assessment-of-complex-health-technologies-the-INTEGRATE-HTA-model.pdf>.
92. N.N. GOÄ Gebührenordnung für Ärzte [online]. 01.01.2002 [Zugriff: 07.08.2019]. URL: <http://www.e-bis.de/goae/defaultFrame.htm>.
93. Roehl KK, Han M, Ramos CG, Antenor JAV, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004; 172(3): 910–914.
94. Arias E. United States Life Tables, 2006. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1484–1489.
95. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol* 2011; 186(5): 1830–1834.
96. Gonzalez C, Averch T, LA. B, Clemens Q, Dowling R, Goldman HB et al. AUA/SUNA White Paper on the Incidence, Prevention and Treatment of Complications Related to Prostate Needle Biopsy [online]. URL: <https://www.suna.org/resources/pnbWhitePaper.pdf>.
97. Merdan S, Womble PR, Miller DC, Barnett C, Ye Z, Linsell SM et al. Toward better use of bone scans among men with early-stage prostate cancer. *Urology* 2014; 84(4): 793-798.
98. Risko R, Merdan S, PR W, Barnett C, Ye Z, Linsell SM et al. Clinical predictors and recommendations for staging computed tomography scan among men with prostate cancer. *Urology* 2014; 84(6): 1329–1334.
99. Liu J, Womble PR, Merdan S, Miller DC, Montie JE, Denton BT. Factors influencing selection of active surveillance for localized prostate cancer. *Urology* 2015; 86(5): 901-905.
100. Haas GP, Delongchamps NB, Jones RF, Chandan V, Serio AM, Vickers AJ et al. Needle biopsies on autopsy prostates: sensitivity of cancer detection based on true prevalence. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(19): 1484–1489.
101. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N et al. Comparison of MR/Ultrasound Fusion–Guided Biopsy With Ultrasound-Guided Biopsy for the Diagnosis of Prostate Cancer. *JAMA* 2015; 313(4): 390-397.
102. Grey AD, Chana MS, Popert R, Wolfe K, Liyanage SH, Acher PL. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) scoring in a transperineal prostate biopsy setting. *BJU Int* 2015; 115(5): 728–735.
103. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008; 15(1): 3866–3871.

104. Mols F, Korfage IJ, Vingerhoets AJ, Kil PJ, Coebergh JW, Essink-Bot ML et al. Bowel, urinary, and sexual problems among long-term prostate cancer survivors: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(1): 30-38.
105. Adibi M, Pearle MS, Lotan Y. Cost-effectiveness of standard vs intensive antibiotic regimens for transrectal ultrasonography (TRUS)-guided prostate biopsy prophylaxis. *BJU Int* 2012; 110(2 PT 2): E86–E91.
106. Taylor AK, Zembower TR, Nadler RB, Scheetz MH, Cashy JP, Bowen D et al. Targeted antimicrobial prophylaxis using rectal swab cultures in men undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy is associated with reduced incidence of postoperative infectious complications and cost of care. *J Urol* 2012; 187(4): 1275–1279.
107. Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(2): 117–128.
108. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012; 157(2): 120–134.
109. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(7): 1117–1123.
110. de Rooij M, Crienen S, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM, Grutters JP. Cost-effectiveness of magnetic resonance (MR) imaging and MR-guided targeted biopsy versus systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in diagnosing prostate cancer: a modelling study from a health care perspective. *Eur Urol* 2014; 66(3): 430–436.
111. Iwazawa J, Mitani T, Sassa S, Ohue S. Prostate cancer detection with MRI: is dynamic contrast-enhanced imaging necessary in addition to diffusion-weighted imaging? *Diagn Interv Radiol* 2011; 17(3): 243–248.
112. Tamada T, Sone T, Higashi H, Jo Y, Yamamoto A, Kanki A et al. Prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen levels of 4-10 ng/mL: diagnostic efficacy of diffusion-weighted imaging, dynamic contrast-enhanced MRI, and T2-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197(3): 664–670.
113. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015; 68(3): 438–450.
114. Mendhiratta N RA, Meng X,, Wysock JS, Fenstermaker M, Huang R, Deng FM, Melamed J et al. Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted prostate biopsy in a consecutive cohort of men with no previous biopsy: reduction of over detection through improved risk stratification. *J Urol* 2015; 194(6): 1601–1606.

115. Kranse R, Roobol M, Schröder FH. A graphical device to represent the outcomes of a logistic regression analysis. *Prostate* 2008; 68(15): 1674–1680.
116. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 370(10): 932–942.
117. Abd-Alazeez M, Kirkham A, Ahmed HU, Arya M, Anastasiadis E, Charman SC et al. Performance of multiparametric MRI in men at risk of prostate cancer before the first biopsy: a paired validating cohort study using template prostate mapping biopsies as the reference standard. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014; 17(1): 40-46.
118. Heijnsdijk EA WE, Auvinen A, , Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Villers A et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 2012; 367(7): 595–605.
119. Grann VR, Patel PR, Jacobson JS, Warner E, Heitjan DF, Ashby-Thompson M et al. Comparative effectiveness of screening and prevention strategies among BRCA1/2-affected mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125(3): 837-847.
120. Li CK, Tong BC, You JH. Cost-effectiveness of culture-guided antimicrobial prophylaxis for the prevention of infections after prostate biopsy. *Int J Infect Dis* 2016; 43: 7-12.
121. Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, Barry MJ, Kantoff PW, Lee PA et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2013; 158(12): 853–860.
122. Aizer AA, Gu X, Chen MH, Choueiri TK, Martin NE, Efstathiou JA et al. Cost implications and complications of overtreatment of low-risk prostate cancer in the United States. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13(1): 61-68.
123. Roth J, Gulati R, Gore J, Cooperberg M, Etzioni R. Economic analysis of prostate-specific antigen screening and selective treatment strategies. *JAMA Oncol* 2016; 2(7): 890-898.
124. Lotan Y, Haddad AQ, Costa DN, Pedrosa I, Rofsky NM, Roehrborn CG. Decision analysis model comparing cost of multiparametric magnetic resonance imaging vs. repeat biopsy for detection of prostate cancer in men with prior negative findings on biopsy. *Urol Oncol* 2015; 33(6): 266.e269–266.e216.
125. Hakkaart–van Roijen L, van der Linden N, Bouwmans C, Kanters T, Swan Tan S. *Kostenhandleiding: methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg*. Diemen. The Netherlands: Zorginstituut Nederland; 2015.
126. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013; 64(6): 876–892.

127. Chennupati SK, Pelizzari CA, Kunnavakkam R, Liauw SL. Late toxicity and quality of life after definitive treatment of prostate cancer: redefining optimal rectal sparing constraints for intensity-modulated radiation therapy. *Cancer Med* 2014; 3(4): 954–961.
128. Koerber F, Waidelich R, Stollenwerk B, Rogowski W. The cost-utility of open prostatectomy compared with active surveillance in early localised prostate cancer. *BMC Health Serv Res* 2014; 14: 163.
129. Shin T, Smyth TB, Ukimura O, Ahmadi N, de Castro Abreu AL, Ohe C et al. Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Imaging (MRI) 5-Point Likert Scoring System Evaluated by The Result of MRI/Ultrasonography Image-fusion Targeted Biopsy of The Prostate. *BJU International* 2018; 121(1): 77-83.
130. Wetzel H. Stanzbiopsien der Prostata. *Dtsch Arztebl* 2010; 107(22): A1132.
131. Bundesärztekammer. (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte. *Dtsch Arztebl* 2019; 116(5): A230; A231-A239.
132. VERORDNUNG (EU) 2017/745 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates. 2017.
133. Bundesärztekammer. Beschluss des Ausschusses "Gebührenordnung" der Bundesärztekammer. Prostatabiopsie mittels Stanzbiopsie oder Punktion. *Dtsch Arztebl* 2011; 108(17): A 974.
134. Brock M, von Bodman C, Palisaar J, Becker W, Martin-Seidel P, Noldus J. Detektion des Prostatakarzinoms. Prospektiver Vergleich von systematischer Prostatabiopsie und gezielter Biopsie mittels Fusionsbildgebung von MRT und transrektalem Ultraschall. *Dtsch Arztebl* 2015; 112(37): 605-611.
135. Steinkohl F, Luger A, Bektic J, Algner F. Ultraschall der Prostata. *Radiologe* 2017; 57: 615-620.
136. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA Joint Action 2: work package 8; HTA core model; version 3.0 [online]. 25.01.2016 [Zugriff: 03.08.2016]. URL: <https://meko.thl.fi/htacore/model/HTACoreModel3.0.pdf>.
137. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
138. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 03.2011 [Zugriff: 09.01.2018]. URL: [http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_6/6\\_searching\\_for\\_studies.htm](http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm).



139. Glanville J, Fleetwood K, Yellowlees A, Kaunelis D, Mensinkai S. Development and testing of search filters to identify economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. URL: [http://www.cadth.ca/media/pdf/H0490\\_Search\\_Filters\\_for\\_Economic\\_Evaluations\\_mg\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/H0490_Search_Filters_for_Economic_Evaluations_mg_e.pdf).

140. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe A. Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Version 0.5.0 (Konsultationsfassung) – September 2017, AWMF-Registernummer: 043/022OL [online]. [Zugriff: 07.11.2018]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata\\_5\\_0/LL\\_Prostata\\_Langversion\\_0\\_5\\_0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Langversion_0_5_0.pdf).

## A8 Topics des EUnetHTA Core Models

Das European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) ist ein Netzwerk europäischer HTA-Agenturen. EUnetHTA fördert den Austausch von HTA-Information zwischen den Mitgliedern und hat zu diesem Zweck das Core-Model [136] entwickelt. Auch das IQWiG ist Mitglied des Netzwerks.

Um den Leser des vorliegenden HTA-Berichts das Auffinden von Informationen zu den übergeordneten Domänen des EUnetHTA Core Model zu erleichtern, wird in der folgenden Übersicht dargestellt in welchen Abschnitten des vorliegenden HTA-Bericht sich entsprechende Informationen finden (Tabelle 62). Für die Darstellung der Topics werden die Originalbezeichnungen der Domänen des Core Models verwendet.

Tabelle 62: Domänen des EUnetHTA Core Models

<b>EUnetHTA-Domäne</b>	<b>Informationen in den Abschnitten</b>
Health Problem and Current Use of the Technology (CUR)	<b>Hintergrund</b> Kapitel 1
Description and technical characteristics of technology (TEC)	
Safety (SAF)	<b>Nutzenbewertung</b> Abschnitt 3.1; Kapitel 4; Abschnitt A2.2; Abschnitt A3
Clinical Effectiveness (EFF)	
Costs and economic evaluation (ECO)	<b>Gesundheitsökonomische Bewertung</b> Abschnitt 3.2; Kapitel 5; Abschnitt A2.3; Kapitel A4
Ethical analysis (ETH)	<b>Ethische Aspekte</b> Abschnitt 3.3; Abschnitt 6.1; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.1
Patients and Social aspects (SOC)	<b>Soziale Aspekte</b> Abschnitt 3.4; Abschnitt 6.2; Abschnitt A2.5; Abschnitt A5.2
Legal aspects (LEG)	<b>Rechtliche Aspekte</b> Abschnitt 3.4; Abschnitt 6.3; Abschnitt A2.5; Abschnitt A5.3
Organisational aspects (ORG)	<b>Organisatorische Aspekte</b> Abschnitt 3.4; Abschnitt 6.4; Abschnitt A2.5; Abschnitt A5.4

## **A9 Studienlisten**

### **A9.1 Studienlisten Nutzenbewertung**

#### **A9.1.1 Liste der eingeschlossenen Studien**

Kasisvisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018; 378(19): 1767-1777.

Kasisvisvanathan V, Jichi F, Klotz L, Villers A, Taneja SS, Punwani S et al. A multicentre randomised controlled trial assessing whether MRI-targeted biopsy is non-inferior to standard transrectal ultrasound guided biopsy for the diagnosis of clinically significant prostate cancer in men without prior biopsy: a study protocol. *BMJ Open* 2017; 7(10): e017863.

Porpiglia F, Manfredi M, Mele F, Cossu C, Bollito E, Veltri A et al. Diagnostic Pathway with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Versus Standard Pathway: Results from a Randomized Prospective Study in Biopsy-naïve Patients with Suspected Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017; 72(2): 282-288.

Tonttila PP, Lantto J, Pääkkö E, Piippo U, Kauppila S, Lammentausta E et al. Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-naïve Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostate-specific Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial. *Eur Urol* 2016; 69(3): 419-425.

#### **A9.1.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten**

Für die Nutzenbewertung wurden keine systematischen Übersichtsarbeiten gesichtet.

#### **A9.1.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen**

##### **Nicht EN1 (Population)**

Alberts AR, Schoots IG, Bokhorst LP, Drost FJH, van Leenders GJ, Krestin GP et al. Characteristics of Prostate Cancer Found at Fifth Screening in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Rotterdam: Can We Selectively Detect High-grade Prostate Cancer with Upfront Multivariable Risk Stratification and Magnetic Resonance Imaging? *Eur Urol* 2018; 73(3): 353-360.

Robins D, Lipsky M, RoyChoudry A, Wenske S. Assessment of Discomfort and Pain in Patients Undergoing Fusion Magnetic Resonance Imaging-guided vs TRUS-guided Prostate Biopsy. *Urology* 2018; 116: 30-34.

Siddiqui MM, George AK, Rubin R, Rais-Bahrami S, Parnes HL, Merino MJ et al. Efficiency of Prostate Cancer Diagnosis by MR/Ultrasound Fusion-Guided Biopsy vs Standard Extended-Sextant Biopsy for MR-Visible Lesions. *J Natl Cancer Inst.* 2016; 108(9): 09.

Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, Stamatakis L, Vourganti S, Nix J et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol* 2013; 64(5): 713-719.

Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015; 313(4): 390-397.

#### **Nicht EN2 (Prüfverfahren)**

Park BK, Park JW, Park SY, Kim CK, Lee HM, Jeon SS et al. Prospective evaluation of 3-T MRI performed before initial transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with high prostate-specific antigen and no previous biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197(5): W876-881.

#### **Nicht EN3 (Vergleichsverfahren)**

Grey A, Scott R, Charman S, van der Meulen J, Frinking P, Acher P et al. The CADMUS tri-I - Multi-parametric ultrasound targeted biopsies compared to multi-parametric MRI targeted biopsies in the diagnosis of clinically significant prostate cancer. *Contemp Clin Trials* 2018; 66: 86-92.

#### **Nicht EN4 (patientenrelevante Endpunkte)**

Baco E, Rud E, Eri LM, Moen G, Vlatkovic L, Svindland A et al. A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy. *Eur Urol* 2016; 69(1): 149-156.

Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, Ciardi A, Indino EL, Papalia R et al. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. *Urol Oncol* 2015; 33(1): 17.e11-17.e17.

#### **Nicht EN5 (Studientyp)**

Ahmed HU. Introduction--Targeting the lesion, not the organ. *Urol Oncol* 2014; 32(6): 901-902.

Altok M, Kim B, Patel BB, Shih YT, Ward JF, McRae SE et al. Cost and efficacy comparison of five prostate biopsy modalities: a platform for integrating cost into novel-platform comparative research. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018; 21(4): 524-532.

Baco E, Rud E, Vlatkovic L. Reply to Yi Zhou, Weigang Yan, and Hanzhong'Li's Letter to the Editor re: Eduard Baco, Erik Rud, Lars Magne Eri, et al. A Randomized Controlled Trial to Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy. *Eur Urol* 2016;69: 149-56. *Eur Urol* 2016; 70(2): e55.

Borkowetz A, Hadaschik B, Platzek I, Toma M, Torsev G, Renner T et al. Prospective comparison of transperineal magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion biopsy and transrectal systematic biopsy in biopsy-naive patients. *BJU International* 2018; 121(1): 53-60.

Distler F, Radtke JP, Kesch C, Roethke M, Schlemmer HP, Roth W et al. Value of MRI/ultrasound fusion in primary biopsy for the diagnosis of prostate cancer. [German]. *Urologe* 2016; 55(2): 146-155.

Faiella E, Santucci D, Greco F, Frauenfelder G, Giacobbe V, Muto G et al. Analysis of histological findings obtained combining US/mp-MRI fusion-guided biopsies with systematic US biopsies: mp-MRI role in prostate cancer detection and false negative. *Radiol Med* 2018; 123(2): 143-152.

Kasivisvanathan V, Arya M, Ahmed HU, Moore CM, Emberton M. A randomized controlled trial to investigate magnetic resonance imaging-targeted biopsy as an alternative diagnostic strategy to transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Urol Oncol* 2015; 33(3): 156-157.

Kayano PP, Carneiro A, Castilho TML, Sivaraman A, Claros OR, Baroni RH et al. Comparison of Gleason upgrading rates in transrectal ultrasound systematic random biopsies versus US-MRI fusion biopsies for prostate cancer. *International Braz J Urol* 2018; 44(6): 1106-1113.

Kim EH, Weaver JK, Shetty AS, Vetter JM, Andriole GL, Strobe SA. Magnetic Resonance Imaging Provides Added Value to the Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator for Patients with Estimated Risk of High-grade Prostate Cancer Less Than or Equal to 10. *Urology* 2017; 102: 183-189.

Krimphove MJ, Fletcher SA, Trinh QD. Multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer detection: do clinical trial findings reflect real-world practice? *BJU International* 2019; 123(2): 197-198.

Lavaerts M, De Wever L, Vanhoutte E, De Keyzer F, Oyen R. TRUS-MR Fusion Biopsy of the Prostate: Radiological and Histological Correlation. *J Belg Soc of Radiol* 2016; 100(1): 109.

Luzzago S, Petralia G, Musi G, Catellani M, Alessi S, Di Trapani E et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Second Opinion May Reduce the Number of Unnecessary Prostate Biopsies: Time to Improve Radiologist's Training Program? *Clin Genitourin Cancer* 2018; 23: 23.

Mannaerts CK, Wildeboer RR, Postema AW, Hagemann J, Budaus L, Tilki D et al. Multiparametric ultrasound: evaluation of greyscale, shear wave elastography and contrast-enhanced ultrasound for prostate cancer detection and localization in correlation to radical prostatectomy specimens. *BMC Urology* 2018; 18(1): 98.

Oderda M, Marra G, Albisinni S, Altobelli E, Baco E, Beatrici V et al. Accuracy of elastic fusion biopsy in daily practice: Results of a multicenter study of 2115 patients. *Int J Urol* 2018; 25(12): 990-997.

Rastinehad AR, Abboud SF, George AK, Frye TP, Ho R, Chelluri R et al. Reproducibility of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Fusion Guided Prostate Biopsy: Multi-Institutional External Validation by a Propensity Score Matched Cohort. *J Urol* 2016; 195(6): 1737-1743.

Rastinehad AR, Turkbey B, Salami SS, Yaskiv O, George AK, Fakhoury M et al. Improving detection of clinically significant prostate cancer: magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion guided prostate biopsy. *J Urol* 2014; 191(6): 1749-1754.

Reed A, Valle LF, Shankavaram U, Krauze A, Kaushal A, Schott E et al. Effect of Prostate Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion-guided Biopsy on Radiation Treatment Recommendations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97(5): 947-951.

Schutz V, Kesch C, Dieffenbacher S, Bonekamp D, Hadaschik BA, Hohenfellner M et al. Multiparametric MRI and MRI/TRUS Fusion Guided Biopsy for the Diagnosis of Prostate Cancer. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1096: 87-98.

Shakir NA, George AK, Siddiqui MM, Rothwax JT, Rais-Bahrami S, Stamatakis L et al. Identification of threshold prostate specific antigen levels to optimize the detection of clinically significant prostate cancer by magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided biopsy. *J Urol* 2014; 192(6): 1642-1648.

Walz J, Loch T, Salomon G, Wijkstra H. [Imaging of the prostate]. *Urologe (Auszg A)* 2013; 52(4): 490-496.

Watanabe Y, Terai A, Araki T, Nagayama M, Okumura A, Amoh Y et al. Detection and localization of prostate cancer with the targeted biopsy strategy based on ADC map: a prospective large-scale cohort study. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35(6): 1414-1421.

Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, Stifelman MD, Lepor H, Deng FM et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *Eur Urol* 2014; 66(2): 343-351.

Yarlagadda VK, Lai WS, Gordetsky JB, Porter KK, Nix JW, Thomas JV et al. MRI/US fusion-guided prostate biopsy allows for equivalent cancer detection with significantly fewer needle cores in biopsy-naive men. *Diagnostic & Interventional Radiology* 2018; 24(3): 115-120.

Zhou Y, Yan W, Li H. Re: Eduard Baco, Erik Rud, Lars Magne Eri, et al. A Randomized Controlled Trial to Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy. *Eur Urol* 2016;69: 149-56. *Eur Urol* 2016; 70(2): e53-e54.

#### **Nicht EN6 (Vollpublikation verfügbar)**

–

### **A9.2 Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung**

#### **A9.2.1 Liste der eingeschlossenen Studien**

Barnett CL, Davenport MS, Montgomery JS, Wei JT, Montie JE, Denton BT. Cost-effectiveness of magnetic resonance imaging and targeted fusion biopsy for early detection of prostate cancer. *BJU International* 2018; 122(1): 50-58.

Pahwa S, Schiltz NK, Ponsky LE, Lu Z, Griswold MA, Gulani V. Cost-effectiveness of MR Imaging-guided Strategies for Detection of Prostate Cancer in Biopsy-Naive Men. *Radiology* 2017; 285(1): 157-166.

Venderink W, Govers TM, de Rooij M, Futterer JJ, Sedelaar JPM. Cost-Effectiveness Comparison of Imaging-Guided Prostate Biopsy Techniques: Systematic Transrectal Ultrasound, Direct In-Bore MRI, and Image Fusion. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 208(5): 1058-1063.

#### **A9.2.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten**

Für die gesundheitsökonomische Bewertung wurden keine systematischen Übersichtsarbeiten gesichtet.

#### **A9.2.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen**

##### **Nicht EN1 (Population)**

Altok M, Kim B, Patel BB, Shih YT, Ward JF, McRae SE et al. Cost and efficacy comparison of five prostate biopsy modalities: a platform for integrating cost into novel-platform comparative research. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018; 21(4): 524-532.

##### **Nicht EN2 (Prüfverfahren)**

Cerantola Y, Dragomir A, Tanguay S, Bladou F, Aprikian A, Kassouf W. Cost-effectiveness of multiparametric magnetic resonance imaging and targeted biopsy in diagnosing prostate cancer. *Urol Oncol* 2016; 34(3): 119.e111-119.

de Rooij M, Crienen S, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM, Grutters JP. Cost-effectiveness of magnetic resonance (MR) imaging and MR-guided targeted biopsy versus systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in diagnosing prostate cancer: a modelling study from a health care perspective. *Eur Urol* 2014; 66(3): 430-436.

### **Nicht EN3 (Vergleichsverfahren)**

Brown LC, Ahmed HU, Faria R, El-Shater Bosaily A, Gabe R, Kaplan RS et al. Multiparametric MRI to improve detection of prostate cancer compared with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy alone: the PROMIS study. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 2018; 22(39): 1-176.

Faria R, Soares MO, Spackman E, Ahmed HU, Brown LC, Kaplan R et al. Optimising the Diagnosis of Prostate Cancer in the Era of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Cost-effectiveness Analysis Based on the Prostate MR Imaging Study (PROMIS). *Eur Urol* 2018; 73(1): 23-30.

### **Nicht EÖ1 (Studientyp)**

–

### **Nicht EÖ2 (Vollpublikation verfügbar)**

–

## **A9.3 Publikationslisten zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten**

### **A9.3.1 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen Aspekten**

Barnett CL, Davenport MS, Montgomery JS, Wei JT, Montie JE, Denton BT. Cost-effectiveness of magnetic resonance imaging and targeted fusion biopsy for early detection of prostate cancer. *BJU International* 2018; 122(1): 50-58.

Henninger S, Neusser S, Lorenz C, EM B. Prostatakarzinom in der Routineversorgung: Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach stationärer Behandlung [Prostate cancer in routine healthcare: Health-related quality of life after inpatient treatment.]. *Urologe* 2014; 53(12): 1793-1799.

Kasivisvanathan V, Jichi F, Klotz L, Villers A, Taneja SS, Punwani S et al. A multicentre randomised controlled trial assessing whether MRI-targeted biopsy is non-inferior to standard transrectal ultrasound guided biopsy for the diagnosis of clinically significant prostate cancer in men without prior biopsy: a study protocol. *BMJ Open* 2017; 7(10): e017863.

Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018; 378(19): 1767-1777.



Pahwa S, Schiltz NK, Ponsky LE, Lu Z, Griswold MA, Gulani V. Cost-effectiveness of MR Imaging-guided Strategies for Detection of Prostate Cancer in Biopsy-Naive Men. *Radiology* 2017; 285(1): 157-166.

Porpiglia F, Manfredi M, Mele F, Cossu C, Bollito E, Veltri A et al. Diagnostic Pathway with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Versus Standard Pathway: Results from a Randomized Prospective Study in Biopsy-naïve Patients with Suspected Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017; 72(2): 282-288.

Tonttila PP, Lantto J, Pääkkö E, Piippo U, Kauppila S, Lammentausta E et al. Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-naive Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostate-specific Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial. *Eur Urol* 2015; 69(3): 419-425.

Venderink W, Govers TM, de Rooij M, Futterer JJ, Sedelaar JPM. Cost-Effectiveness Comparison of Imaging-Guided Prostate Biopsy Techniques: Systematic Transrectal Ultrasound, Direct In-Bore MRI, and Image Fusion. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208(5):1058-63.

### **A9.3.2 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu sozialen Aspekten**

Barnett CL, Davenport MS, Montgomery JS, Wei JT, Montie JE, Denton BT. Cost-effectiveness of magnetic resonance imaging and targeted fusion biopsy for early detection of prostate cancer. *BJU International* 2018; 122(1): 50-58.

Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018; 378(19): 1767-1777.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0, AWMF Registernummer: 043/022OL [online]. [Zugriff: 02.06.2019]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata\\_5\\_0/LL\\_Prostata\\_Leitlinienreport\\_5.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Leitlinienreport_5.0.pdf).

Loskamp N, Genett T, Schaffer D, Schulze Ehring F. Medizinisch-technischer Fortschritt als Ergebnis des Systemwettbewerbs zwischen GKV und PKV. Die Rolle der Privaten Krankenversicherung (PKV). *Gesellschaftspolitische Kommentare, Sonderausgabe* 2017; 58(1): 1-23.

Meißner T. Schon jetzt gilt: MRT ist Option zur Primärdiagnostik. *Ärzte Zeitung* 2017; 190: 12.

Pahwa S, Schiltz NK, Ponsky LE, Lu Z, Griswold MA, Gulani V. Cost-effectiveness of MR Imaging-guided Strategies for Detection of Prostate Cancer in Biopsy-Naive Men. *Radiology* 2017; 285(1): 157-166.

Porpiglia F, Manfredi M, Mele F, Cossu C, Bollito E, Veltri A et al. Diagnostic Pathway with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Versus Standard Pathway: Results from a Randomized Prospective Study in Biopsy-naïve Patients with Suspected Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017; 72(2): 282-288.

Schlemmer H-P. Multiparametrische MRT der Prostata: Wichtige radiologische Befunde für Urologen. *Radiologe* 2017; 57(8): 621-630.

Shin T, Smyth TB, Ukimura O, Ahmadi N, de Castro Abreu AL, Ohe C et al. Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Imaging (MRI) 5-Point Likert Scoring System Evaluated by The Result of MRI/Ultrasonography Image-fusion Targeted Biopsy of The Prostate. *BJU International* 2018; 121(1): 77-83.

Venderink W, Govers TM, de Rooij M, Fütterer JJ, Sedelaar JPM. Cost-Effectiveness Comparison of Imaging-Guided Prostate Biopsy Techniques: Systematic Transrectal Ultrasound, Direct In-Bore MRI, and Image Fusion. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 208(5).

Wetzel H. Stanzbiopsien der Prostata. *Dtsch Arztebl* 2010; 107(22): A1132.

Wiesener T. Abrechnung von Probeexzisionen (I). *Dtsch Arztebl* 2012; 109(11): A-560.

### **A9.3.3 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten**

N.N. GOÄ Gebührenordnung für Ärzte [online]. 01.01.2002. URL: <http://www.e-bis.de/goae/defaultFrame.htm>.

Amtsblatt der Europäischen Union. VERORDNUNG (EU) 2017/745 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates. 2017.

Bundesärztekammer. (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte. *Dtsch Arztebl* 2019; 116(5): A230; A231-A239.

Bundesärztekammer. Beschluss des Ausschusses "Gebührenordnung" der Bundesärztekammer. Prostatabiopsie mittels Stanzbiopsie oder Punktion. *Dtsch Arztebl* 2011; 108(17): A 974.

Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [online]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_1\\_Quartal\\_2019.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1_Quartal_2019.pdf).

Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018; 378(19): 1767-1777.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0, AWMF Registernummer: 043/022OL [online]. [Zugriff: 02.06.2019]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata\\_5\\_0/LL\\_Prostata\\_Leitlinienreport\\_5.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Leitlinienreport_5.0.pdf).

Pahwa S, Schiltz NK, Ponsky LE, Lu Z, Griswold MA, Gulani V. Cost-effectiveness of MR Imaging-guided Strategies for Detection of Prostate Cancer in Biopsy-Naive Men. *Radiology* 2017; 285(1): 157-166.

Porpiglia F, Manfredi M, Mele F, Cossu C, Bollito E, Veltri A et al. Diagnostic Pathway with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Versus Standard Pathway: Results from a Randomized Prospective Study in Biopsy-naïve Patients with Suspected Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017; 72(2): 282-288.

Tonttila PP, Lantto J, Pääkkö E, Piippo U, Kauppila S, Lammentausta E et al. Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-naive Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostate-specific Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial. *Eur Urol* 2015; 69(3): 419-425.

#### **A9.3.4 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu organisatorischen Aspekten**

Barnett CL, Davenport MS, Montgomery JS, Wei JT, Montie JE, Denton BT. Cost-effectiveness of magnetic resonance imaging and targeted fusion biopsy for early detection of prostate cancer. *BJU International* 2018; 122(1): 50-58.

Borkowetz A, Platzek I, Toma M, Laniado M, Baretton G, Froehner M et al. Comparison of systematic transrectal biopsy to transperineal magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *BJU International* 2015; 116(6): 873-879.

Brock M, von Bodman C, Palisaar J, Becker W, Martin-Seidel P, Noldus J. Detektion des Prostatakarzinoms. Prospektiver Vergleich von systematischer Prostatabiopsie und gezielter Biopsie mittels Fusionsbildgebung von MRT und transrektalem Ultraschall. *Dtsch Arztebl* 2015; 112(37): 605-611.

Budäus L. Das multiparametrische MRT als Triage-Test im Vergleich zu TRUS-Biopsien bei Prostatakrebs [online]. (Literatur des Monats). URL: [https://www.martini-klinik.de/fileadmin/Dateien/PDFs/Literatur\\_des\\_Monats/2017/Literatur-des-Monats-Maerz\\_2017\\_Budaeus.pdf](https://www.martini-klinik.de/fileadmin/Dateien/PDFs/Literatur_des_Monats/2017/Literatur-des-Monats-Maerz_2017_Budaeus.pdf).

Deutsche Krebsgesellschaft. Früherkennung von Prostatakrebs [online]. 09.01.2018 [Zugriff: 28.11.2018]. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/prostatakrebs/frueherkennung.html>.

Leiner P. Prostatabiopsie: Pluspunkte für kombinierte Strategie. Uro-News 2015; 19(2): 48.

Franz T, von Hardenberg J, Blana A, Cash H, Baumunk D, Salomon G et al. MRT/TRUS-fusionierte Biopsiesysteme: Stellenwert bei der fokalen Therapie des Prostatakarzinoms. Urologe 2017; 56(2): 208-216.

Gropp K. Prostata-Krebs: MRT-Steuerung bei Gewebeproben schont Patienten. Management & Krankenhaus 2016; 34(4): 14.

Grummet J, Pepdjonovic L, Huang S, Anderson E, Hadaschik B. Transperineal vs. transrectal biopsy in MRI targeting. Transl Androl Urol 2017; 6(3): 368-375.

Kongnyuy M, George AK, Rastinehad AR, Pinto PA. Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion-Guided Prostate Biopsy: Review of Technology, Techniques, and Outcomes. Curr Urol Rep 2016; 17(4): 32.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0, AWMF Registernummer: 043/022OL [online]. [Zugriff: 02.06.2019]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata\\_5\\_0/LL\\_Prostata\\_Leitlinienreport\\_5.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Leitlinienreport_5.0.pdf).

Meißner T. Schon jetzt gilt: MRT ist Option zur Primärdiagnostik. Ärzte Zeitung 2017; 190: 12.

Müller T. Prostata-Ca: Diagnostik lässt sich stark verbessern. Ärzte Zeitung 2017; 19: 8.

Müller T. Klinische Studie: MRT-basierte Prostatabiopsie schlägt Standardbiopsie. Uro-News 2018; 22(5): 48.

N.N. Prostatakrebs: Fusionsbiopsie verbessert präoperatives Grading [online]. 28.01.2015 [Zugriff: 10.05.2019]. URL: <https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=17&typ=1&nid=61609&s=fusionsbiopsie>.

Nörenberg D, Solyanik O, Schlenker B, Magistro G, Ertl-Wagner B, Clevert DA et al. MRT der Prostata. Urologe 2017; 56(5): 665-677.

Pahwa S, Schiltz NK, Ponsky LE, Lu Z, Griswold MA, Gulani V. Cost-effectiveness of MR Imaging-guided Strategies for Detection of Prostate Cancer in Biopsy-Naive Men. Radiology 2017; 285(1): 157-166.

Püllen L, Hadaschik B, Eberli D, Kuru TH. Die Fusionsbiopsie in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms. Durchführung, Nutzen und klinische Aspekte. Urologe 2019; 58(5): 504-510.

Schlemmer H-P. Multiparametrische MRT der Prostata: Wichtige radiologische Befunde für Urologen. *Radiologe* 2017; 57(8): 621-630.

Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N et al. Comparison of MR/Ultrasound Fusion–Guided Biopsy With Ultrasound-Guided Biopsy for the Diagnosis of Prostate Cancer. *JAMA* 2015; 313(4): 390-397.

Venderink W, Govers TM, de Rooij M, Fütterer JJ, Sedelaar JPM. Cost-Effectiveness Comparison of Imaging-Guided Prostate Biopsy Techniques: Systematic Transrectal Ultrasound, Direct In-Bore MRI, and Image Fusion. *Am J Roentgenol* 2017; 208(5).

Westhoff N, Ritter M, Westenfelder KM, Eiber M, Maurer T. Biopsie und Targeting. In: Attenberger U, Ritter M, Wenz F (Ed). *MR- und PET-Bildgebung der Prostata: Diagnostik und Therapieplanung*. Berlin Heidelberg: Springer; 2017. S. 91-110.

## A10 Suchstrategien

### A10.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

#### 1. MEDLINE

##### **Suchoberfläche: Ovid**

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to January Week 5 2019
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update February 06, 2019

Es wurden folgende Filter für die Nutzenbewertung übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [137] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [138] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

Es wurden folgende Filter für die Ökonomische Bewertung übernommen:

- Glanville [139] – Emory University (Grady)

#	Searches
1	Prostatic Neoplasms/
2	*Prostate/pa [Pathology]
3	(prostat* and cancer*).ti,ab.
4	or/1-3
5	*Magnetic Resonance Imaging/is, mt [Instrumentation, Methods]
6	*Magnetic Resonance Imaging, Interventional/
7	*Biopsy/mt [Methods]
8	exp Image-Guided Biopsy/
9	((fusion* or magnetic resonance* or mr*) adj5 biops*).ti,ab.
10	((((magnetic resonance* or mr*) adj3 (ultrasound* or trus*)) and biops*).ab,ti.
11	(multiparametric magnetic resonance imaging* or mpmri*).ti,ab.
12	or/5-11
13	4 and 12
14	randomized controlled trial.pt.
15	controlled clinical trial.pt.
16	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
17	drug therapy.fs.
18	or/14-17

#	Searches
19	exp animals/ not humans.sh.
20	18 not 19
21	cochrane database of systematic reviews.jn.
22	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
23	meta analysis.pt.
24	or/21-23
25	or/20,24
26	and/13,25
27	26 not (comment or editorial).pt.
28	((economic\$ or cost\$).ti. or cost benefit analysis/ or (treatment outcome/ and ec.fs.)) not ((animals/ not humans/) or letter.pt.)
29	and/13,28
30	29 not (comment or editorial).pt.

### **Suchoberfläche: Ovid**

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to February 05, 2019
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print February 06, 2019

#	Searches
1	(prostat* and cancer*).ti,ab.
2	((fusion* or magnetic resonance* or mr*) adj5 biops*).ti,ab.
3	((((magnetic resonance* or mr*) adj3 (ultrasound* or trus*)) and biops*).ti,ab.
4	(multiparametric magnetic resonance imaging* or mpmri*).ti,ab.
5	or/2-4
6	1 and 5
7	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
8	trial.ti.
9	(search or meta analysis or medline or systematic review).ti,ab.
10	or/7-9
11	and/6,10
12	(economic\$ or cost\$).ti,ab.
13	and/6,12

## 2. Embase

### **Suchoberfläche: Ovid**

- Embase 1974 to 2019 February 06

Es wurden folgende Filter für die Nutzenbewertung übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [137] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [137] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

Es wurden folgende Filter für die Ökonomische Bewertung übernommen:

- Glanville [139] – Embase G

#	Searches
1	prostate cancer/
2	prostate tumor/di
3	(prostat* and cancer*).ti,ab.
4	or/1-3
5	exp nuclear magnetic resonance imaging/
6	image guided biopsy/
7	((fusion* or magnetic resonance* or mr*) adj5 biops*).ti,ab.
8	((magnetic resonance* or mr*) adj3 (ultrasound* or trus*)) and biops*).ab,ti.
9	(multiparametric magnetic resonance imaging* or mpmri*).ti,ab.
10	or/5-9
11	4 and 10
12	(random* or double-blind*).tw.
13	placebo*.mp.
14	or/12-13
15	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
16	or/14-15
17	11 and 16
18	17 not medline.cr.
19	18 not (exp animal/ not exp human/)
20	19 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
21	(Cost adj effectiveness).ab.
22	(Cost adj effectiveness).ti.
23	(Life adj years).ab.



#	Searches
24	(Life adj year).ab.
25	Qaly.ab.
26	(Cost or costs).ab. and Controlled Study/
27	(Cost and costs).ab.
28	or/21-27
29	11 and 28
30	29 not medline.cr.
31	30 not (exp animal/ not exp human/)
32	31 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.

### 3. The Cochrane Library

#### *Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 2 of 12, February 2019
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 2 of 12, February 2019

ID	Search
#1	[mh ^"Prostatic Neoplasms"]
#2	[mh ^"Prostate"[mj]/PA]
#3	(prostat* and cancer*):ti,ab
#4	#1 or #2 or #3
#5	[mh ^"Magnetic Resonance Imaging"[mj]/IS,MT]
#6	[mh ^"Magnetic Resonance Imaging, Interventional" [mj]]
#7	[mh ^"Biopsy"[mj]/MT]
#8	[mh "Image-Guided Biopsy"]
#9	((fusion* or "magnetic resonance*" or mr*) NEAR/5 biops*):ti,ab
#10	((("magnetic resonance*" or mr* ) NEAR/3 (ultrasound* or trus*) and biops*):ti,ab
#11	("multiparametric magnetic resonance imaging*" or mpmri*):ti,ab
#12	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11
#13	#4 and #12 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials

#### 4. Health Technology Assessment Database

##### *Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination*

Line	Search
1	MeSH DESCRIPTOR prostatic neoplasms
2	(MeSH DESCRIPTOR Prostate WITH QUALIFIER PA)
3	(prostat* AND cancer*)
4	#1 OR #2 OR #3
5	(MeSH DESCRIPTOR Magnetic Resonance Imaging WITH QUALIFIERS IS, MT)
6	(MeSH DESCRIPTOR Magnetic Resonance Imaging, Interventional)
7	(MeSH DESCRIPTOR Biopsy WITH QUALIFIER MT)
8	(MeSH DESCRIPTOR Image-Guided Biopsy EXPLODE ALL TREES)
9	((fusion* or magnetic resonance* or mr*) AND biops*)
10	((magnetic resonance* or mr* ) AND (ultrasound* or trus*) AND biops*)
11	(multiparametric magnetic resonance imaging* or mpmri*)
12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
13	#4 AND #12
14	(#13 ) IN HTA

#### A10.2 Suche in Studienregistern

##### 1. ClinicalTrials.gov

**Anbieter: U.S. National Institutes of Health**

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
prostate cancer AND biopsy AND (fusion OR magnetic resonance imaging OR mri)
prostate cancer AND (multiparametric magnetic resonance imaging OR mpmri)

##### 2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

**Anbieter: World Health Organization**

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

**Suchstrategie**

prostate AND fusion biops\* OR prostate AND magnetic resonance OR prostate AND mri\*  
OR prostate AND multiparametric OR prostate AND mpMRI OR prostatic AND fusion  
biops\* OR prostatic AND magnetic resonance OR prostatic AND mri\* OR prostatic AND  
multiparametric OR prostatic AND mpMRI

## **A11 Patiententreffen**

### **Vorbereitung des Treffens**

Durch die Methodiker des HTA-Berichts wurden Anfang September Vertreter aus Selbsthilfegruppen kontaktiert. Mitte September erfolgte die Terminfindung und Mitte Oktober die offizielle Einladung der Betroffenen. Das Patiententreffen fand am 31.10.2018 am Lehrstuhl für Medizinmanagement in Essen statt.

Für das Treffen wurden zweieinhalb Stunden vereinbart und geeignete Räumlichkeiten am Lehrstuhl, sowie Getränke und Kuchen, vorbereitet. Ein deutlich strukturierter Zeitplan wurde auf einer Flipchart für alle ersichtlich angebracht. Vorgesehen waren eine kurze Vorstellungsrunde, eine Einführung in das Projekt, eine Sammelrunde, wo relevante Aspekte der Erkrankung und diagnostischen Verfahren ermittelt werden sollten. Zudem sollten in der Sammelrunde Ergänzungen relevanter Subgruppen aufgenommen und weitere Vorschläge eingebracht werden. Weitere Vorgaben wurden nicht gemacht, um eine Beeinflussung zu vermeiden. Diskussion und Vorstellung des aktuellen logischen Modells gemäß INTEGRATE-HTA [91] waren nach einer 15-minütigen Pause geplant. Daran anschließend sollte eine Gewichtung ausgewählter, relevanter Aspekte für Erkrankung und diagnostische Verfahren mit Hilfe von bereits beschrifteten Kommunikationskarten und einer Flipchart mit Magneten erfolgen. Eine abschließende Diskussionsrunde war als Möglichkeit gedacht, Kritik und weitere Anregungen äußern zu können. Die gesamte Diskussionsrunde wurde durch PowerPoint-Folien gestützt.

### **Ablauf des Treffens**

Teilnehmer des Treffens waren ein Vorstandsmitglied des Bundesverbandes der Prostatakrebs Selbsthilfe e.V., ein Vorsitzender des Landesverbandes der Prostatakrebs Selbsthilfe NRW e.V., ein Vorsitzender der Prostata Selbsthilfe Essen e.V. und ein Mitglied der Prostata Selbsthilfe Essen e.V.. Alle Teilnehmer sind Betroffene der Erkrankung. Zwei studentische Hilfskräfte als Protokollführer ergänzten das Team der beiden Methodiker des HTA-Berichts auf Seiten des Lehrstuhls.

Das Treffen verlief planungsgemäß, allerdings nahm die Benennung relevanter Aspekte der Erkrankungen im Rahmen der Sammelrunde einen deutlich größeren Zeitraum ein als erwartet. Viele Gesichtspunkte konnten jedoch auch schon diskutiert werden, und für alle betroffenen Teilnehmer war es möglich, sich mit der für sie notwendigen Zeit einzubringen.

### **Ergebnisse**

In der Sammelrunde wurden von Seiten der Teilnehmer Äußerungen zu den relevanten Aspekten Körper, Seele und soziale Teilhabe bezüglich der Erkrankung und Therapie getätigt.

***Körperliche und seelische Nebenwirkungen der Erkrankung und diagnostischer Verfahren***

Das körperliche Unwohlsein spiegelt sich in einer möglichen Impotenz sowie Inkontinenz wider. Zudem kann es zu Nervenschädigungen und Vernarbungen des Prostatagewebes kommen. Ein erster Verdacht zeigt sich eventuell durch häufige Toilettengänge oder die typischen Untersuchungen der Früherkennung, die in der Regel Teil der Vorsorgeuntersuchungen sind. Zu diesen gehört die digital rektale Untersuchung als auch der klassische PSA-Test. Sofern die Ärztin oder der Arzt Auffälligkeiten erkennt, wird dem Patienten eine Biopsie empfohlen. Die Betroffenen betonten, dass die Durchführung der Biopsie nicht direkt mit dem Gedanken an ein Prostatakarzinom verbunden sei, sondern die Hoffnung auf eine mögliche Prostatitis oder Ähnliches überwiege. Als körperliche Beschwerden, bedingt durch die Biopsie, wurden Sitzbeschwerden, Unwohlsein sowie Schmerzen und Blut im Stuhl erwähnt. Unmittelbar nach der Diagnose würde eine Immuntherapie empfohlen. Zudem erwähnten die Teilnehmer, dass sich eine Ernährungsumstellung in Form einer vegetarischen Lebensweise sowie die Minderung oder der Verzicht auf Zucker positiv auf den Körper auswirken könne.

Seelische Auswirkungen habe die Erkrankung besonders auf die Sexualität in Folge der möglichen körperlichen Nebenwirkungen. Die ständige Beschäftigung mit seiner eigenen Person in Verbindung mit der Erkrankung sei ein täglicher Begleiter, vor allem, weil es sich bei dieser Krebsart um einen langsam wachsenden Tumor handle. Der Konflikt zwischen der Gewissheit über die Erkrankung und die damit verbundene bessere Prognose sowie dem Gedanken ohne eine Diagnose ein gegebenenfalls entspannteres Leben mit einem Tumor zu führen, der eventuell keinen Einfluss auf die Lebenszeit nimmt, stände vor dem Schritt zur diagnostischen Untersuchung im Raume. Insbesondere zum Zeitpunkt der eindeutigen Diagnosestellung komme bei vielen Betroffenen der Gedanke, dass das „Ding raus muss“, um „vom Krebs frei zu sein“. Dieser Gedankengang lege sich mit der Zeit, in der durch zusätzliche Informationen, die heutzutage unter anderem durch das Internet leicht zugänglich geworden sind, Entspannung einkehrt und eine radikale Prostatatektomie verhindert werden kann.

Als Kritik wurde deutlich von allen Patienten angegeben, dass nicht genug über Prostatakrebs und alle einhergehenden Untersuchungen und Therapien informiert werde. Auch die Aufklärung über mögliche Risiken und Nebenwirkungen der Biopsie sei nicht genug oder nur flüchtig kurz vor dem Eingriff. Während eine Ärztin oder ein Arzt direkt zu einer Biopsie mit anschließender radikaler Prostatatektomie dränge, informieren Selbsthilfegruppen über mögliche Alternativen und klären Betroffene auf. Es gäbe eine Bandbreite an Therapien, die ein Leben mit Prostatakrebs ermöglichen. Die Betroffenen führten weiter aus, dass Einflussfaktoren auf den PSA-Wert, der zur Äußerung eines Krebsverdachtes führt, neben Massage bzw. Stimulation der Prostata auch einfacher Geschlechtsverkehr oder Fahrradfahren darstellen könnten, sodass ein Test zur Früherkennung mit anschließender Überweisung zur Biopsie verfälscht würde und für den Patienten hohe Nebenwirkungen bergen würde. Darüber informiert würde der Patient in der Regel allerdings nicht. Die

Teilnehmer erwähnten, dass eine Gewebeentnahme eine Aktivierung der Krebsstreuung bewirken kann, da die Krebszellen dabei in den Blutkreislauf übergehen könnten. Je mehr Proben entnommen würden, desto höher könnte die Wahrscheinlichkeit der Krebsstreuung sein. Dies gelte primär für eine Rebiopsie.

### ***Auswirkungen der Erkrankung und diagnostischer Verfahren auf die soziale Teilhabe***

Hinsichtlich der sozialen Teilhabe werden Männer, die unter Prostatakrebs leiden von der Gesellschaft anders betrachtet und behandelt. Die Teilnehmer berichteten, dass Männer mit dieser Erkrankung nichtsdestotrotz geringere Aufstiegschancen hätten, da sie „nicht mehr lange machen“, zu einem früheren Zeitpunkt die Rente beantragen würden oder ihnen allgemein eine geringere Belastbarkeit unterstellt würde. Regelmäßige Arztbesuche schränkten außerdem im Beruf und in der Freizeit ein. Die Alltagsbeschreitung sei nicht nur durch die dauerhafte Präsenz der Erkrankung in Gedanken leicht erschwert. Die Aufnahme bzw. Akzeptanz der Krankheit äußerte sich bei den Angehörigen individuell. Während eine Ehepartnerin nichts von der Krebserkrankung hören möchte oder Angst hat, den Krebs zu thematisieren, sprechen andere auch mit Freunden und Bekannten ganz offen darüber. Aus Sicht der Teilnehmer sei ein positiver Aspekt der Erkrankung die Mitgliedschaft in der Prostatakrebs-Selbsthilfegruppe, in der alle Patienten neue Kontakte knüpfen und Freundschaften schließen konnten. Die Kosten für beispielweise eine Fusionsbiopsie oder Protonentherapie wurden hingegen bemängelt, da sie nicht von der Kasse übernommen werden und sich demnach negativ auf die soziale Teilhabe auswirken.

### ***Aspekte der diagnostischen Verfahren aus Patientensicht***

Im direkten Vergleich der TRUS-Biopsie mit der Fusionsbiopsie wurde das Thema der zufälligen Entnahme der Stenzen aus der Prostata von den Teilnehmern besonders hervorgehoben. Die systematische Vorgehensweise bestünde lediglich in der Einteilung der Prostata in sechs Felder, aus denen Proben entnommen werden. Man schaffe damit eine randomisierte Abdeckung der Prostatafläche. Folglich könne nur mit der Erhöhung der Anzahl an Stanzylinder auch die Wahrscheinlichkeit in der Krebsentdeckung gesteigert werden, welches zu Lasten des Patienten führe. Es wurde ergänzt, dass auch der intervenierende Pathologe großen Einfluss auf die Krebsdiagnose habe. Eine Aufarbeitung der einzelnen Proben in Kleinarbeit durch den Pathologen sei unwirtschaftlich und dadurch eher selten. Ein falsch-negatives Ergebnis wäre demnach nicht nur durch eine randomisierte Biopsie gegeben. Zudem würden mit der TRUS-Biopsie viele klinisch nicht signifikante Tumore entdeckt, wohingegen die Fusionsbiopsie auf signifikante Karzinome spezialisiert zu sein scheint. Der höhere Aufwand bringe jedoch höhere Kosten mit sich, wodurch hohe Kosten seitens der Patienten entstünden, die nicht von der Gesetzlichen Krankenkasse übernommen werden. Auch ethisch und sozial fraglich sei diese Tatsache, da der Zugang damit abhängig vom sozioökonomischen Status ist. Der Wunsch nach einer Kostenerstattung durch die gesetzlichen Krankenkassen wurde folglich von allen Patienten geäußert. Es bestehe

deutschlandweit die Möglichkeit zur Fusionsbiopsie, auch wenn sie eher in Zentren zugänglich sei. Die Teilnehmer vermuteten, dass aufgrund der geringen Verbreitung des Gerätes mit einer längeren Wartezeit gerechnet werden müsse. Dieses Phänomen gelte generell für neue moderne Geräte, hätte aber auch negative Auswirkungen auf den Gesundheitszustand, da der PSA-Wert und der Krebs in diesem Zeitraum weiter zunähmen. In Bezug auf mögliche Infektion durch die Biopsie führten die Teilnehmer weiter aus, dass die Fusionsbiopsie wegen ihrer niedrigeren Gewebeprobeanzahl eine deutlich geringere Wahrscheinlichkeit dafür biete, bringe allerdings durch den Kontrastmitteleinsatz bei der mpMRT eine neue Nebenwirkung mit sich, die sich für den Patienten gesundheitsschädlich auswirken könnte. Besonders nach der Diagnose habe die Fusionsbiopsie jedoch den Vorteil, dass bestimmte Regionen der Prostata sowie umliegendes Gewebe genauer beobachtet werden kann, wodurch die fusionierte Biopsie und auch die mpMRT eine hohe Relevanz für die Aktive Überwachung (*Active Surveillance*) darstelle.

### ***Diskussion der Subgruppen***

Der Einteilung der Subgruppen in Alter, TNM-Klassifikation, und Zugang wurde zugestimmt. Bei der Fusionsbiopsie wurde neben der kognitiven und softwaregestützten Variante auch die in-bore Methode vorgeschlagen. Ergänzt wurde die Tabelle durch die Subgruppe PSA-Wert gemäß der Risikogruppen in den Leitlinien

- Niedriges Risiko: PSA  $\leq$  10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT-Kategorie 1c, 2a.
- Intermediäres (im Folgenden: mittleres) Risiko: PSA > 10 ng/ml - 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b.
- Hohes Risiko: PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score  $\geq$  8 oder cT-Kategorie 2c [140].

Auch der Gleason Score eingeteilt in 6, 7 und größer 8 könne als Subgruppe dienen. Weitere Ergänzungen waren Biomarker, die allerdings noch in der Erprobungsstufe sind, sowie die Familienanamnese. Bei einer positiven Anamnese könne zusätzlich auf ein jüngeres Alter betroffener Familienmitglieder, auf eine steigende genetische Übereinstimmung zum betroffenen Familienmitglied oder auf eine steigende Anzahl individuell betroffener Familienmitglieder geachtet werden. Untersucht werden können Studien auch auf den Zusammenhang mit negativen Familienanamnesen.

### ***Reflexion des initialen logischen Modells gemäß INTEGRATE-HTA***

Das initiale logische Modell gemäß INTEGRATE-HTA [91] konnten alle Patienten nachvollziehen. Es wurde einheitlich für gut befunden. In Anbetracht der domänenübergreifenden Diskussion des Integrate-HTA konnte die Fusionsbiopsie bei allen Betroffenen sowohl in der sozio-kulturellen Domäne durch die Vermeidung einer Rebiopsie als auch in der sozio-ökonomischen Domäne durch die Vermeidung der dadurch entstehenden Folgekosten punkten.

Die politische Domäne, die unter anderem für den technischen Fortschritt steht, wurde durch die Teilnehmer um die Aussage ergänzt, dass die Attraktivität der Kliniken durch Hightech stiege und gleichzeitig als Werbung diene.

Geographisch betrachtet sei die Fusionsbiopsie eher in Zentren und weniger in ländlichen Regionen vertreten, zumal das kleine Patientenkollektiv bei niedergelassenen Ärzten nicht im Verhältnis zum apparativen und kostenintensiven Aufwand einer Fusionsbiopsie stehe. Für eben genannte biete die TRUS-Biopsie einen Verdienst, der durch die Fusionsbiopsie in z. B. Prostatakrebszentren verloren gehen könnte, sodass ein Interessenkonflikt entstehen könnte und die Implementierung dieser erschwert werde.

Beim Punkt der patientenrelevanten gesundheitlichen Outcomes wurde wiederholt seitens der Teilnehmer betont, dass der Bedarf an einer Verbesserung der Patientenaufklärung im Hinblick auf die möglichen Folgen der Biopsie sowie damit verbundene Nebenwirkungen und Risiken sehr hoch sei.

In der Rubrik Finanzierung wurde angemerkt, dass man Glück haben könnte mit seiner Krebserkrankung an einer Studie teilzunehmen, die die Fusionsbiopsie untersuche. Bei der Ausführung wurde die Antibiotikaphylaxe für gut befunden, ein Resistenztest sei allerdings unüblich und die Einnahme daher nicht ganz ungefährlich. Auch an der Reduzierung der Anzahl der Stanzzyylinder müsse man arbeiten, da wäre die Fusionsbiopsie zur Umsetzung ein geeignetes Verfahren. Bei der Testgüte im Hinblick auf die Diagnostik solle unbedingt auf die Signifikanz der Tumore geachtet werden, dies wäre besonders bei Prostatakrebs ein wichtiger Aspekt, da bei vielen der Krebs keinen Einfluss auf die Lebenszeit habe. Leider wirke sich der geringe Bekanntheitsgrad der Fusionsbiopsie möglicherweise auf die Gesundheit des einzelnen Patienten aus, weshalb alle Betroffenen der Prostata-Selbsthilfegruppe beigetreten sind, um neu diagnostizierte Gleichgesinnte zu informieren, aufzuklären und ihnen Alternativen zu nennen.

### ***Relevante Aspekte der Erkrankung***

Zuletzt erfolgte die Gewichtung relevanter Aspekte der Erkrankung, die anhand von Kärtchen an einer Flipchart gemäß Relevanz bzw. Wichtigkeit angeordnet wurden.

Primär wurde die „Versorgungsqualität“ als der Oberbegriff gewählt, der alle folgenden Aspekte miteinschließt und in allen enthalten sein sollte.

An erster Stelle und auf gleicher Ebene wurden „Geringe Nebenwirkungen (bspw. Infektion)“ und die „Erkennung hochgradig aggressiver Tumore“ angeordnet. Sie repräsentieren für alle Patienten die höchste Relevanz in Bezug auf die Erkrankung. Darauf folgend wurden einstimmig die „Vermeidung Detektion klinisch nicht signifikanter Karzinome“ und



„Vermeidung Rebiopsie“ untergeordnet. Alle genannten Aspekte werden in der „Messgenauigkeit“ vereint, die die Grundlage aller bis jetzt gewichteten Punkte darstellt.

Weiterhin wurden immer jeweils zwei Aspekte auf die nächstfolgenden Ebenen zugeordnet. „Erreichbarkeit (Anfahrtszeit und -strecke)“ und auch „Verfügbarkeit (Wartezeit)“ empfanden alle Betroffenen als weniger wichtig, gefolgt von „Kostenerstattung durch GKV“ und die „Kosten“ im Allgemeinen. Schlusslicht bildeten die Punkte „Komfort bei Diagnostik“ und „Zufriedenheit mit Diagnostik“.

### ***Weitere Anmerkungen***

Ein Interessenkonflikt der Teilnehmer konnte über den gesamten Zeitraum des Treffens nicht festgestellt werden.

Für die Methodiker konnten im Rahmen des Patiententreffens wertvolle Informationen gesammelt werden. Neben externer Evidenz können nun auch Standpunkte aus Patientensicht mit einfließen.

## A12 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen, der Reviewer und von Betroffenen

Im Folgenden sind die Beziehungen der externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020 bzw. des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2016. Das aktuelle Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesen Formblättern aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Betroffenen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

### Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
<b>Autorinnen und Autoren</b>							
Silke Neusser <sup>3</sup>	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Barbara Buchberger <sup>3</sup>	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja
Sandra Diekmann <sup>4</sup>	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Laura Krabbe <sup>3</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Jürgen Wasem <sup>3</sup>	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein
<b>Wissenschaftliche Beraterinnen und Berater</b>							
Volker Rohde <sup>3</sup>	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Stefan Huster <sup>3</sup>	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein

### Reviewer

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym <sup>3</sup>	ja	nein	ja	ja	ja	nein	ja

### Potenzielle Interessenkonflikte der eingebundenen Betroffenen

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym <sup>3</sup>	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Anonym <sup>3</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Anonym <sup>3</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Anonym <sup>3</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

<sup>3</sup> „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“, Stand 11/2016

<sup>4</sup> „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“, Stand 03/2020

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen

Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer

Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?