

ThemenCheck Medizin



Berichtsprotokoll

Prostatakrebs

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

HTA-Nummer: HT18-03
Version: 1.0
Stand: 06.02.2019

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
Internet: www.iqwig.de

Autorinnen und Autoren

- Silke Neusser, Essener Forschungsinstitut für Medizinmanagement (EsFoMed) GmbH, Essen
- Barbara Buchberger, Essener Forschungsinstitut für Medizinmanagement (EsFoMed) GmbH, Essen
- Laura Krabbe, 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
- Jens Ried, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen
- Jürgen Wasem, Universität Duisburg-Essen, Lehrstuhl für Medizinmanagement, Essen

Schlagwörter: Magnetresonanztomografie, 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

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1 Hintergrund.....	8
1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag	8
1.2 Medizinischer Hintergrund	8
Definition des Krankheitsbildes	8
Epidemiologie und Krankheitslast	9
Stadieneinteilung des Tumors	10
1.3 Früherkennung – Diagnostik – Therapie	11
Früherkennung	11
Diagnostik	12
Diagnostik mittels TRUS-Biopsie	12
Diagnostik mittels Fusionsbiopsie.....	13
Therapie des nicht-metastasierten und metastasierten Prostatakarzinoms.....	15
1.4 Kostenerstattung.....	16
1.5 Versorgungssituation.....	17
2 Fragestellung.....	18
3 Projektverlauf.....	19
4 Methoden	20
4.1 Nutzenbewertung.....	20
4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien.....	20
4.1.1.1 Population.....	20
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	20
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	20
4.1.1.4 Studientypen.....	22
4.1.1.5 Studiendauer	22
4.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	22
4.1.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	23
4.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung	23
4.1.2.1 Informationsquellen	23
4.1.2.2 Selektion relevanter Studien	24
4.1.3 Informationsbewertung und Synthese	25

4.1.3.1	Darstellung der Einzelstudien	25
4.1.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	25
4.1.3.3	Metaanalysen	26
4.1.3.4	Sensitivitätsanalysen	27
4.1.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	27
4.1.3.6	Aussagen zur Beleglage	28
4.2	Ökonomische Bewertung.....	29
4.2.1	Interventionskosten	29
4.2.2	Kosteneffektivität	29
4.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht.....	29
4.2.2.1.1	Studientypen	29
4.2.2.1.2	Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug.....	30
4.2.2.1.3	Tabellarische Darstellung der Kriterien	30
4.2.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung.....	30
4.2.2.2.1	Selektion relevanter Publikationen.....	31
4.2.2.3	Informationsbewertung.....	31
4.2.2.4	Informationsanalyse und -synthese	31
4.3	Ethische Aspekte	31
4.3.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen.....	31
4.3.2	Informationsbeschaffung	32
4.3.3	Informationsaufbereitung	32
4.4	Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte	33
4.4.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen	33
4.4.2	Informationsbeschaffung	33
4.4.3	Informationsaufbereitung	34
4.5	Domänenübergreifenden Zusammenführung.....	35
5	Literatur	36
Anhang A	– Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Betroffenen	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Tumorklassifikation (vgl. [8]).....	10
Tabelle 2: PI-RADS-2.0-Klassifikation (vgl. [17]).....	14
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	23
Tabelle 4: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	29
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
DRU	Digitale rektale Untersuchung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
M	Metastasen (gemäß UICC-Klassifikation von Tumoren)
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Nodus (gemäß UICC-Klassifikation von Tumoren)
ng	Nanogramm
PI-RADS	Prostate Imaging – Reporting and Data System
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
T	Tumor (gemäß UICC-Klassifikation von Tumoren)
TRUS	Transrektaler Ultraschall
UICC	Union internationale contre le cancer

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 ThemenCheck Medizin 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 fast nie vor dem 50. Lebensjahr auf und entwickelt sich nicht in jedem Fall zu einem die 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 eine 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 Patienten 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].

Epidemiologie und Krankheitslast

Das Prostatakarzinom ist mit 25,4 % aller neu diagnostizierten Krebserkrankungen in Deutschland die häufigste Krebsneuerkrankung bei Männern [7]. 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. Dies spiegelt sich auch in der Tatsache wider, dass die Krankheit eher selten vor dem 50. Lebensjahr auftritt und das Risiko, ein Prostatakarzinom innerhalb der nächsten 10 Jahre zu entwickeln, mit zunehmendem Alter

steigt. 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].

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 Prostatakarzinome dem Stadium N1 und /oder M1 [7]. Die Tabelle 1 gibt eine Übersicht zur Stadieneinteilung nach UICC-Klassifikation.

Tabelle 1: TNM-Tumorklassifikation (vgl. [8])

T	Ausdehnung des Tumors
T1	Tumor nicht tastbar und nicht sichtbar durch Bildgebung
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
T2	Begrenzung des Tumors auf die Prostata
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
T3	Tumor durch die Kapsel gewachsen
T3a	Ein- oder beidseitiger Durchbruch der Kapsel
T3b	Einwachsen in die Samenblase
T4	Einwachsen des Tumors in die umliegenden Organe (Blasenhals, Blasenschließmuskel, Enddarm, Beckenwand)
N	Befall der Lymphknoten in Nähe der Prostata
N0	Lymphknoten sind frei von Befall

N1	Lymphknoten sind befallen
M	Vorhandensein von Fernmetastasen
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. 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 [7].

1.3 Früherkennung – Diagnostik – Therapie

Früherkennung

Zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms dient die DRU, die in der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) [9] 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 [10]. Auch gemäß der aktuellen „Interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ von 2018 wird die DRU zwecks Früherkennung empfohlen – neben der Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) und als Ergänzung zu dieser [7].

Im Rahmen des PSA-Tests wird der PSA-Spiegel im Blut bestimmt. Das PSA ist ein in der Prostata gebildetes Eiweiß, dessen erhöhtes 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. Auf Grund dessen ist ein einzeln gemessener PSA-Wert kein eindeutiges Merkmal zur Feststellung eines Prostatakarzinoms, sondern es werden mehrere PSA-Messungen zur Validierung des Ergebnisses empfohlen [11]. Die Intervalle für nachfolgende Früherkennungsuntersuchungen werden abhängig vom aktuell bestimmten PSA-Wert und

dem Alter des Patienten 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 [7].

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 [7].

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 [7].

Bei der Prostatabiopsie handelt es sich um einen operativen Eingriff, der stationär oder auch ambulant durchgeführt werden kann. Grundsätzlich sollte der Patient aufgrund verschiedener Infektionserreger immer eine Antibiotikaprophylaxe verabreicht bekommen [7].

Der Zugang beim Eingriff kann transrektal oder transperineal erfolgen. Die transrektale Prostatabiopsie wird in der Praxis gegenwärtig aufgrund der Möglichkeit einer lokalen Betäubung und der einfacheren Durchführung häufiger genutzt. Die transperineale Prostatabiopsie erfordert meist eine Narkose, jedoch ist bei diesem Zugang das Infektionsrisiko geringer, rektale Blutungen können vermieden sowie suspekte Areale im Bereich des Apex und im ventralen Bereich der Prostata besser erreicht werden [12, 13].

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 [14]. Es werden systematisch zehn bis zwölf Gewebezylinder, die auch als Stanzen 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 suspekte Areale erkannt wurden [7].

Neben dem beschriebenen konventionellen TRUS, der aktuell auch den Goldstandard 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 [15]. Diese sollen gemäß aktueller S3-Leitlinie jedoch nicht zur Primärdiagnostik verwendet werden [7], und sind dementsprechend auch nicht Gegenstand dieses Berichts.

Diagnostik mittels Fusionsbiopsie

Der eigentlichen Fusionsbiopsie geht immer eine bildgebende Darstellung der Prostata mittels multiparametrischer Magnetresonanztomografie (MRT) voraus, anhand derer suspekte Areale bestimmt und später gezielt biopsiert werden können [12]. 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 [16]. 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 [12].

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 [17]. 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 (...)“ [17]. Die Unterscheidung zwischen potentiell klinisch signifikanten und nicht signifikanten Prostatakarzinomen ist von Bedeutung, da letztere wahrscheinlich zeitlebens zu keiner karzinomassoziierten Mortalität führen und demnach keine Therapie erfordern [17]. Die Sensitivität für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms beträgt ab einem PI-RADS-Stadium 4 oder größer 85 %, bei einer Spezifität von 82 %. Die Indikation für eine Fusionsbiopsie wird ab einem PI-RADS-Stadium 3 empfohlen, weil in diesem immer noch eine um die 28 %-ige Wahrscheinlichkeit eines Malignoms besteht [12]. Eine Übersicht der 5 PI-RADS-Stadien ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: PI-RADS-2.0-Klassifikation (vgl. [17])

Stadium	Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms
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	

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

Bei der kognitiven Fusion erfolgt die Fusion der vorliegenden MRT-Bilder und des Live-Ultraschalls während der TRUS-geführten Biopsie durch die Urologin oder den Urologen selbst, indem sie oder er die Bilder kognitiv und ohne weitere Hilfsmittel abgleicht und übereinanderlegt [18].

Bei der softwaregestützten Fusionsbiopsie werden die vorliegenden MRT-Bilder und der Live-Ultraschall in Echtzeit mittels Software fusioniert, das heißt digital übereinandergelegt [12]. Es gibt zwei Arten dieses digitalen Untersuchungsverfahrens: eine rigide Fusion, bei der die Bilder des MRT und des TRUS unverändert übereinandergelegt werden, und eine elastische Fusion, bei der eine computergestützte Angleichung der Konturen beider Aufnahmen erfolgt [18].

Weiterhin gibt es bei der softwaregestützten Fusionsbiopsie mechanische, elektromagnetische oder 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 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 [14].

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 [18]. Eine Fusion von zwei bildgebenden Verfahren findet jedoch nicht statt, sodass die MRT-in-bore-Biopsie nicht Gegenstand dieses Berichts ist.

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 Lebensqualität [8]. 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 [7].

Lokal begrenzte Prostatakarzinome können durch eine kurative Therapie geheilt werden und sind den klinischen Stadien T1 bis T2 N0 M0 zuzuordnen. Für dieses Patientenkollektiv können die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie von außen oder die Brachytherapie von innen sowie die konservative Therapie zielführend sein. Unter letzterer ist die *Active Surveillance* mit verzögerter Behandlung erst bei fortschreitender Erkrankung zu verstehen [4, 8].

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 [8].

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 unterschiedliche Arten differenziert: die perkutane Bestrahlung, welche von außen durch die Haut dringt, und die Brachytherapie, eine Bestrahlung von innen. Hierzu wird radioaktives Material mittels dünner Hohlnadeln direkt in die Prostata eingebracht, das in kurzer Reichweite sowie über einen längeren Zeitraum Strahlung freisetzt [8].

Für lokal fortgeschrittene Prostatakarzinome der Stadien T3 bis T4 N0 M0 bestehen ähnliche Therapieoptionen gemäß aktueller Leitlinie [7].

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 [7].

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 [7].

Die palliativen Strategien Androgendeprivation und *Watchful Waiting* können auch bei lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen angewendet werden [7].

1.4 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 [7]. 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 [19] [20].

Die Kosten der TRUS-Biopsie im Rahmen der Abklärung eines Verdachts auf ein Prostatakarzinom werden von der GKV übernommen [20], wohingegen die Fusionsbiopsie als

Erstbiopsie nicht Teil des Leistungskatalogs für gesetzlich Versicherte ist [21] und damit eine IGeL, deren Kosten durch Patienten selbst zu tragen sind, darstellt.

1.5 Versorgungssituation

In der deutschen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom wird bei einem Verdacht auf ein Prostatakarzinom in der Primärdiagnostik eine TRUS-Biopsie empfohlen, bei der systematisch Gewebeproben aus verschiedenen Arealen der Prostata entnommen werden (siehe Abschnitt 1.3). Sollte diese negativ ausfallen, jedoch der Karzinomverdacht weiter bestehen, wird eine MRT-Biopsie empfohlen, bei der gezielt Gewebe aus suspekten Arealen entnommen wird (siehe Abschnitt 1.3). Ergänzend wird zu dieser Untersuchung eine TRUS-Biopsie mit systematischer Gewebeentnahme empfohlen. Falls auch diese Rebiopsie trotz gleichbleibender klinischer Parameter negativ ausfällt, sollten keine weiteren invasiven Interventionen oder bildgebenden Maßnahmen erfolgen [7].

Daraus lässt sich ableiten, dass die Fusionsbiopsie nicht für die Erstbiopsie, jedoch für die Rebiopsie empfohlen wird. Da mit diesem Bericht jedoch die Frage beantwortet werden soll, ob die Fusionsbiopsie im Vergleich zu üblichen diagnostischen Verfahren, das heißt der TRUS-Biopsie, zu besseren Behandlungsergebnissen kommt, soll die Anwendung zwecks Erstbiopsie geprüft werden. Demnach stellen für diesen Bericht nur biopsienaive Patienten mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom die relevante Zielpopulation dar.

Da in der Leitlinie erst für die Rebiopsie eine Kombination aus gezielter Gewebeentnahme auf der Basis von MRT-Bildern und systematischer Gewebeentnahme anhand einer TRUS-Biopsie empfohlen wird und es in der Praxis zudem üblich ist, dass 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 Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

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

3 Projektverlauf

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 ausgewählt.

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

Das IQWiG beauftragt externe Sachverständige mit der Erstellung eines Basisberichts zur Fragestellung. Dafür erstellen diese zunächst das vorliegende Berichtsprotokoll.

Während der Erstellung des Berichtsprotokolls konsultierten die beauftragten externen Sachverständigen Betroffene zur Diskussion patientenrelevanter Aspekte. Die Selbstangaben der Betroffenen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang A dargestellt.

Auf Basis des vorliegenden Berichtsprotokolls erstellen die externen Sachverständigen dann einen vorläufigen Basisbericht.

Der vorläufige Basisbericht wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des ThemenCheck Medizin (www.themencheck-medizin.iqwig.de) und auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Diese sind auf der Website des ThemenCheck Medizin dargelegt. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen der Ergebnisse des vorläufigen Basisberichts führen.

Im Anschluss an die Anhörung zum vorläufigen Basisbericht erstellen die externen Sachverständigen den Basisbericht und eine allgemein verständliche Version des Basisberichts.

Der Basisbericht wird vom IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

Der abschließende HTA-Bericht, bestehend aus dem Basisbericht, dem Herausgeberkommentar und der allgemeinverständlichen Version, wird an den G-BA und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des ThemenCheck Medizin veröffentlicht. An gleicher Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen Basisbericht veröffentlicht.

4 Methoden

4.1 Nutzenbewertung

Um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden der Fusionsbiopsie 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.

4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

4.1.1.1 Population

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

4.1.1.2 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 Abschnitt 1.3). 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 1.3) werden nicht berücksichtigt.

4.1.1.3 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

Vor dem Hintergrund, dass sich die diagnostisch-therapeutische Kette der Prüf- und Vergleichsintervention in einzelnen Punkten unterscheidet, werden zusätzlich die Endpunkte „Anzahl der Biopsien“, „Anzahl der Rebiopsien“ sowie „Anzahl (kurativer) Behandlungen“ einbezogen. 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 der PI-RADS-Klassifikation wird die Indikation für oder gegen eine Biopsie neu gestellt (vgl. Abschnitt 1.3). 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, wäre es denkbar, dass die Anzahl der biopsienaiven Patienten mit Indikation zur Biopsie reduziert werden könnte.
- **Anzahl der Rebiopsien:** Die im Rahmen der Prüfindervention auf Basis der MRT-Bilder vorgenommene PI-RADS-Klassifikation zwischen potentiell klinisch signifikanten und nicht signifikanten Prostatakarzinomen könnte 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 biopsienaiver Patienten mit Indikation zur Biopsie, die im Rahmen der Prüfindervention anhand der PI-RADS-Klassifikation erfolgt und zur Folge hat, dass Biopsien ausschließlich bei potentiell klinisch signifikanten Prostatakarzinomen durchgeführt werden, könnte 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 dieser Endpunkte nicht ergeben. Als Surrogat für Nichtunterlegenheit kann auch die Konkordanz der Diagnosen und / oder die Vergleichbarkeit der Tumorschweregrade herangezogen werden.

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

4.1.1.4 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 4.1.1.2 genannten diagnostischen Verfahren und alle unter 4.1.1.3 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.

4.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.1.6 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 3: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien	
EN1	Biopsienaive, erwachsene Patienten mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom und Indikation zur Prostatabiopsie (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1)
EN2	Prüfverfahren: Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit TRUS-Biopsie (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EN3	Vergleichsverfahren: TRUS-Biopsie (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EN4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 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 4.1.1.4)
EN6	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [22] oder TREND- Statements [23] 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>	

4.1.1.7 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.

4.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

4.1.2.1 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

4.1.2.2 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 3) 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.

4.1.3 Informationsbewertung und Synthese

4.1.3.1 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 Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unter 4.1.3.2 bis 4.1.3.4 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.

4.1.3.2 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.

4.1.3.3 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 [24] 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 [25]. 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 4.1.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.1.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie zum Beispiel das Betabinomialmodell bei binären Daten [26] angewendet werden.

4.1.3.4 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.

4.1.3.5 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.

4.1.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) 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 (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 4 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 4: 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 ^a		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	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.						

4.2 Ökonomische Bewertung

4.2.1 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.

4.2.2 Kosteneffektivität

4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht

4.2.2.1.1 Studientypen

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien einbezogen [27], das heißt Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne).

4.2.2.1.2 Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug

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

4.2.2.1.3 Tabellarische Darstellung der Kriterien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 3 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

Einschlusskriterien	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.1)
EÖ2	Vollpublikation verfügbar

4.2.2.2 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

4.2.2.2.1 Selektion relevanter Publikationen

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 5) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

4.2.2.3 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) [28].

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 [29].

4.2.2.4 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.

4.3 Ethische Aspekte

4.3.1 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.

4.3.2 Informationsbeschaffung

Für die Informationsbeschaffung erfolgt in einem ersten Schritt eine Orientierung zu möglichen ethisch relevanten Argumenten und Aspekten durch eine Ausarbeitung des Hofmanschen Fragenkatalogs [30]. 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 [31] dargestellt, ergänzt.

4.3.3 Informationsaufbereitung

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

Die Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt in Orientierung an den übergeordneten Fragstellungen des vereinfachten Fragenkatalogs von Hofmann [30]. 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.

4.4 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

4.4.1 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.

4.4.2 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 [31] dargestellt, ergänzt.

4.4.3 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 [32] 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 2016 [33] 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 2014 [34] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethoden.

4.5 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 [35, 36] 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 [36] 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.

5 Literatur

1. 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).
2. 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.
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.
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. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, 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: 01.12.2018]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Leitlinienreport_5.0.pdf.
8. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Prostatakrebs I – lokal begrenztes Prostatakarzinom, Patientenleitlinie [online]. [Zugriff: 08.12.2018]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLp2_S3_Prostatakarzinom_2018-04.pdf.
9. 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.
10. Schersten T, Baile MA, Asua J, Jonsson E. Prostate cancer screening. Evidence synthesis and update. Statement of Finding. (INAHTA Joint Project). [online]. URL: http://www.inahta.org/wp-content/uploads/2014/04/Joint-Proj_Prostate_screening_1999.pdf.
11. 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>.
12. Stolzlechner M. Fusionsbiopsie der Prostata. *Journal für Urologie und Urogynäkologie/Schweiz* 2017; 24(4): 117-122.
13. Behrens S, Kachanov M, Budäus L. Ein neuer Goldstandard der Prostatakarzinomdiagnostik? Bedeutung der bildgebungsgestützten gezielten Biopsien. *Journal für Urologie und Urogynäkologie/Schweiz* 2018; 20(4): 121-127.

14. 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.
15. Schlenker B, Clevert DA, Salomon G. Sonographische Bildgebung der Prostata. Der Urologe 2014; 53(7): 1052-1060.
16. Schlemmer H-P. Multiparametrische MRT der Prostata: Wichtige radiologische Befunde für Urologen. Der Radiologe 2017; 57(8): 621-630.
17. Franiel T, Röhke M. Prostatadiagnostik nach PI-RADS 2.0. Der Radiologe 2017; 57(8): 665-678.
18. 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. Der Urologe 2017; 56(2): 208-216.
19. 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.
20. Buchberger B, Krabbe L, Pochopien N, Essener Forschungsinstitut für Medizinmanagement. 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.
21. 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>.
22. 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.
23. 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.
24. Cochran WG. The combination of estimates from different experiments. Biometrics 1954; 10: 101-129.
25. 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.
26. 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.
27. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press; 2015.
28. 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.
29. 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_version_5.pdf.

30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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, ehtical 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.
34. 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.
35. 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>
36. 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>

Anhang A – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Betroffenen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Betroffenen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Betroffenen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Potenzielle Interessenkonflikte der eingebundenen Betroffenen

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Anonym	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Anonym	nein						
Anonym	nein						

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 / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig beziehungsweise sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften und 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 (zum Beispiel als Gutachterin / Gutachter, Sachverständige / Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, 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 (zum Beispiel 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 zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten 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 Leitlinie oder 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 (zum Beispiel Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen beziehungsweise Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?