

IQWiG-Berichte – Nr. 675

# **Interstitielle Low-Dose-Rate- Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom**

## **Rapid Report**

Auftrag: N17-04  
Version: 1.0  
Stand: 19.10.2018

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Interstitielle Low-Dose-Rate-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

08.02.2018

**Interne Auftragsnummer:**

N17-04

**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: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde ohne Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

**Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Christoph Mosch
- Daniel Fleer
- Marco Knelangen
- Sibylle Sturtz

**Schlagwörter:** Brachytherapie, Prostatatumoren, Nutzenbewertung, systematische Übersicht

**Keywords:** Brachytherapy, Prostatic Neoplasms, Benefit Assessment, Systematic Review

## **Kernaussage**

### ***Fragestellung***

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Aktualisierung der Nutzenbewertung einer Behandlung mit der interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie im Vergleich zu einer Behandlung mit der operativen Standardtherapie (radikale Prostatektomie), der perkutanen Strahlentherapie beziehungsweise im Vergleich zu beobachtenden Strategien (zum Beispiel Active Surveillance oder Watchful Waiting)

jeweils bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

### ***Fazit***

In der Aktualisierungsrecherche zu den vorangegangenen IQWiG-Nutzenbewertungen N04-02 und N10-01 konnten 2 weitere verwertbare Studien sowie eine verwertbare Folgepublikation zu einer bereits zuvor eingeschlossenen Studie identifiziert werden.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben fanden sich im Vergleich zur vorangegangenen IQWiG-Nutzenbewertung N10-01 keine weiteren Daten. Somit ergab sich in den beiden für die kurative Zielsetzung der Low-Dose-Rate-Brachytherapie zentralen Endpunkten weiterhin kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden im Vergleich zu allen untersuchten Behandlungsoptionen (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, beobachtende Strategien). Dies ist jedoch nicht mit einer Gleichwertigkeit der Interventionen gleichzusetzen.

Für das krankheitsfreie Überleben lagen weiterhin keine verwertbaren Daten vor und die Ergebnisse zum Surrogat PSA-basiertes rezidivfreies Überleben erlauben nach wie vor keine belastbare Aussage.

Alle weiteren untersuchten Endpunkte wurden als therapiebedingte Ereignisse eingestuft, aus denen sich isoliert kein Nutzen ergeben kann. Auch in diesem Bereich ergaben sich keine wesentlichen Änderungen gegenüber der vorangegangenen Nutzenbewertung.

Eine Abwägung der unerwünschten Therapienebenwirkungen der LDR-Brachytherapie gegen einen möglichen Nutzen hinsichtlich Gesamtüberleben oder krankheitsfreiem Überleben ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kernaussage</b> .....	<b>iii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>x</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>6</b>
<b>4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung</b> .....	<b>6</b>
<b>4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>6</b>
<b>4.3 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte</b> .....	<b>7</b>
<b>4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene</b> .....	<b>9</b>
<b>4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten</b> .....	<b>9</b>
4.5.1 Ergebnisse zum Gesamtüberleben.....	9
4.5.2 Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben .....	9
4.5.3 Ergebnisse zum PSA-basierten rezidivfreien Überleben .....	10
4.5.4 Ergebnisse zu allgemeiner gesundheitsbezogener Lebensqualität .....	10
4.5.5 Ergebnisse zu unerwünschten Therapieebenenwirkungen und Komplikationen... 10	
4.5.6 Ergebnisse zu Symptomen und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen.....	10
4.5.6.1 Ergebnisse zu Harntraktproblemen.....	10
4.5.6.2 Ergebnisse zu Harninkontinenzproblemen .....	11
4.5.6.3 Ergebnisse zu Darmproblemen.....	11
4.5.6.4 Ergebnisse zu sexuellen Problemen.....	12
4.5.7 Ergebnisse zu (Dauer von) Krankenhausaufenthalten .....	12
4.5.8 Ergebnisse zu Dauer und Notwendigkeit von Katheterisierung .....	12
4.5.9 Ergebnisse zu Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Harnblasen-, Harnröhren-, Sexual und Enddarmfunktion.....	13
<b>4.6 Übersicht der Effekte</b> .....	<b>13</b>
<b>5 Einordnung des Arbeitsergebnisses</b> .....	<b>15</b>
<b>6 Fazit</b> .....	<b>17</b>
<b>Details des Berichts</b> .....	<b>18</b>
<b>A1 Projektverlauf</b> .....	<b>18</b>
<b>A2 Details der Methoden</b> .....	<b>19</b>

<b>A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>19</b>
A2.1.1 Population.....	19
A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....	19
A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte .....	19
A2.1.4 Studientypen .....	20
A2.1.5 Studiendauer .....	20
A2.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	20
A2.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	21
<b>A2.2 Umfassende Informationsbeschaffung</b> .....	<b>22</b>
A2.2.1 Primäre Informationsquellen .....	22
A2.2.1.1 Bibliografische Datenbanken.....	22
A2.2.1.2 Studienregister .....	22
A2.2.1.3 Dokumente von Herstellerfirmen .....	22
A2.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken .....	23
A2.2.2.1 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden .....	23
A2.2.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente.....	23
A2.2.2.3 Weitere Suchtechniken .....	23
A2.2.2.4 Autorenanfragen .....	23
A2.2.3 Selektion relevanter Studien.....	23
<b>A2.3 Informationsbewertung</b> .....	<b>24</b>
<b>A2.4 Informationssynthese und -analyse</b> .....	<b>26</b>
A2.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	26
A2.4.2 Metaanalysen .....	26
A2.4.3 Aussagen zur Beleglage .....	27
A2.4.4 Sensitivitätsanalysen .....	28
A2.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	28
<b>A3 Details der Ergebnisse</b> .....	<b>30</b>
<b>A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung</b> .....	<b>30</b>
A3.1.1 Primäre Informationsquellen.....	30
A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken.....	30
A3.1.1.2 Studienregister .....	31
A3.1.1.3 Dokumente von Herstellerfirmen .....	32
A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken .....	32
A3.1.2.1 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden .....	32
A3.1.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente.....	32
A3.1.2.3 Anwendung weiterer Suchtechniken .....	33
A3.1.2.4 Autorenanfragen .....	33

A3.1.3 Resultierender Studienpool .....	34
A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	35
<b>A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>37</b>
A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	37
A3.2.2 Einschätzung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials .....	43
<b>A3.3 Patientenrelevante Endpunkte.....</b>	<b>44</b>
A3.3.1 Gesamtüberleben (einschließlich krankheitsspezifisches Überleben).....	44
A3.3.1.1 Ergebnisse aus der Aktualisierungsrecherche.....	44
A3.3.1.2 Ergebnisse aus dem Rapid Report N10-01 .....	44
A3.3.1.3 Zusammenfassende Bewertung .....	44
A3.3.2 Krankheitsfreies Überleben .....	45
A3.3.2.1 Ergebnisse aus der Aktualisierungsrecherche.....	45
A3.3.2.2 Ergebnisse aus dem Rapid Report N10-01 .....	45
A3.3.2.3 Zusammenfassende Bewertung .....	45
A3.3.3 PSA-basiertes rezidivfreies Überleben.....	45
A3.3.3.1 Ergebnisse aus der Aktualisierungsrecherche.....	45
A3.3.3.2 Ergebnisse aus dem Rapid Report N10-01 .....	45
A3.3.3.3 Zusammenfassende Bewertung .....	45
A3.3.4 Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	45
A3.3.4.1 Ergebnisse aus der Aktualisierungsrecherche.....	45
A3.3.4.2 Ergebnisse aus dem Rapid Report N10-01 .....	48
A3.3.4.3 Zusammenfassende Bewertung .....	48
A3.3.5 Unerwünschte Therapieebenenwirkungen und -komplikationen.....	48
A3.3.5.1 Ergebnisse aus der Aktualisierungsrecherche.....	48
A3.3.5.2 Ergebnisse aus dem Rapid Report N10-01 .....	48
A3.3.5.3 Zusammenfassende Bewertung .....	48
A3.3.6 Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen .....	48
A3.3.6.1 Harntraktprobleme .....	54
A3.3.6.1.1 Ergebnisse aus der Aktualisierungsrecherche.....	54
A3.3.6.1.2 Ergebnisse aus dem Rapid Report N10-01 .....	54
A3.3.6.1.3 Zusammenfassende Bewertung.....	55
A3.3.6.2 Harninkontinenzprobleme .....	55
A3.3.6.2.1 Ergebnisse aus der Aktualisierungsrecherche.....	55
A3.3.6.2.2 Ergebnisse aus dem Rapid Report N10-01 .....	56
A3.3.6.2.3 Zusammenfassende Bewertung.....	56
A3.3.6.3 Darmprobleme .....	56
A3.3.6.3.1 Ergebnisse aus der Aktualisierungsrecherche.....	56

A3.3.6.3.2	Ergebnisse aus dem Rapid Report N10-01 .....	56
A3.3.6.3.3	Zusammenfassende Bewertung.....	56
A3.3.6.4	Sexuelle Probleme .....	57
A3.3.6.4.1	Ergebnisse aus der Aktualisierungsrecherche.....	57
A3.3.6.4.2	Ergebnisse aus dem Rapid Report N10-01 .....	57
A3.3.6.4.3	Zusammenfassende Bewertung.....	57
A3.3.7	Krankenhausaufenthalte beziehungsweise Dauer von Krankenhausaufenthalten .....	58
A3.3.7.1	Ergebnisse aus der Aktualisierungsrecherche.....	58
A3.3.7.2	Ergebnisse aus dem Rapid Report N10-01 .....	58
A3.3.7.3	Zusammenfassende Bewertung .....	58
A3.3.8	Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung.....	58
A3.3.8.1	Ergebnisse aus der Aktualisierungsrecherche.....	58
A3.3.8.2	Ergebnisse aus dem Rapid Report N10-01 .....	58
A3.3.8.3	Zusammenfassende Bewertung .....	58
A3.3.9	Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Harnblasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion, Enddarmfunktion....	58
A3.3.9.1	Ergebnisse aus der Aktualisierungsrecherche.....	58
A3.3.9.2	Ergebnisse aus dem Rapid Report N10-01 .....	59
A3.3.9.3	Zusammenfassende Bewertung .....	59
<b>A4</b>	<b>Kommentare.....</b>	<b>60</b>
<b>A4.1</b>	<b>Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten.....</b>	<b>60</b>
<b>A4.2</b>	<b>Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien .....</b>	<b>60</b>
<b>A5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>62</b>
<b>A6</b>	<b>Studienlisten.....</b>	<b>67</b>
<b>A6.1</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>67</b>
<b>A6.2</b>	<b>Liste der gesichteten systematischen Übersichten .....</b>	<b>68</b>
<b>A6.3</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen .....</b>	<b>69</b>
<b>A6.4</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA     übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen .....</b>	<b>78</b>
<b>A7</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>80</b>
<b>A7.1</b>	<b>Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....</b>	<b>80</b>
<b>A7.2</b>	<b>Suche in Studienregistern.....</b>	<b>84</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte der neu identifizierten Studien und Dokumente .....	8
Tabelle 2: Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte .....	14
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	21
Tabelle 4: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	28
Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	32
Tabelle 6: Übersicht über Autorenanfragen .....	33
Tabelle 7: Studienpool der Nutzenbewertung.....	34
Tabelle 8: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse .....	36
Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien.....	37
Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien.....	39
Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den Studien.....	40
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	41
Tabelle 13: Berücksichtigung relevanter Einflussfaktoren: Adjustierung beziehungsweise Vergleichbarkeit zwischen Behandlungsgruppen .....	42
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (RCTs).....	43
Tabelle 15: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (prospektive vergleichende Kohortenstudien).....	44
Tabelle 16: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	46
Tabelle 17: Ergebnisse zur allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Low-Dose-Rate-Brachytherapie versus radikale Prostatektomie).....	47
Tabelle 18: Ergebnisse zur allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Low-Dose-Rate-Brachytherapie versus perkutane Strahlentherapie).....	47
Tabelle 19: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen .....	49
Tabelle 20: Ergebnisse zu Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen – EPIC (Low-Dose-Rate-Brachytherapie versus radikale Prostatektomie) .....	50
Tabelle 21: Ergebnisse zu Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen – EPIC (Low-Dose-Rate-Brachytherapie versus perkutane Strahlentherapie) .....	52

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	31

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EBRT	External Beam Radiotherapy (perkutane Strahlentherapie)
EPIC	Expanded Prostate Cancer Index Composite
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
LDR-Brachytherapie	Low-Dose-Rate-Brachytherapie
PCS	Physical Component Summary
PSA	prostataspezifisches Antigen
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
(R)RP	(retropubische) radikale Prostatektomie
SF-36	Short-Form-36
SÜ	systematische Übersicht
TNM	Tumor-Nodus-Metastasis (Klassifikation maligner Tumoren)

## 1 Hintergrund

Das Prostatakarzinom ist eine bösartige Veränderung der Prostata (Vorsteherdrüse), die mit Fortschreiten der Erkrankung das unmittelbar benachbarte Gewebe (Samenblasen, Harnblase, Dickdarm) infiltrieren und Fernmetastasen bilden kann. Gemessen an der Neuerkrankungsrate stellt das Prostatakarzinom in Deutschland mit 23,0 % aller Krebserkrankungen die häufigste Tumorerkrankung des Mannes dar. Nach einer Schätzung des Robert Koch-Instituts wurde im Jahr 2014 in Deutschland bei ca. 57 370 Männern die Diagnose erstmals gestellt [1]. Als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms wird das Alter angesehen [1,2]. So tritt das Prostatakarzinom mit einem medianen Erkrankungsalter von 72 Jahren überwiegend im fortgeschrittenen Lebensalter in Erscheinung, wohingegen es vor dem 45. bis 50. Lebensjahr kaum auftritt [1].

Sofern sich der Primärtumor ausschließlich auf die Prostatakapsel begrenzt und sich keine Metastasen in den umliegenden Lymphknoten, Knochen oder anderen Organen gebildet haben, liegt ein sogenanntes lokal begrenztes Prostatakarzinom vor. Dies entspricht in der Tumor-Nodus-Metastasis(TNM)-Klassifikation dem Stadium T1 oder T2 (N0, M0) [2]. Neben dem Stadium seiner Ausbreitung hängt die Prognose der Erkrankung entscheidend von der feingeweblichen Typisierung des Tumors hinsichtlich des Zelltyps, Entartungsgrads der Tumorzellen und der Veränderungen der Zellstruktur (häufig bewertet anhand des Gleason-Scores) ab. So lässt sich das lokal begrenzte Prostatakarzinom anhand des TNM-Status, des Gleason-Scores sowie des Ausgangswerts des prostataspezifischen Antigens (PSA) in 3 Risikogruppen (niedriges, mittleres / intermediäres und hohes Risiko) einteilen [2-4], wodurch die Diagnostik und Therapieauswahl bestimmt werden.

Die sogenannte permanente interstitielle Low-Dose-Rate(LDR)-Brachytherapie wird unter den stadienadäquaten Therapieoptionen für das lokal begrenzte Prostatakarzinom als Alternative zur operativen Behandlung – der radikalen Prostatektomie – und zur perkutanen Bestrahlung gesehen. Im Unterschied zur perkutanen Bestrahlung wird bei der interstitiellen LDR-Brachytherapie die Strahlenquelle (in der Regel Jod<sup>125</sup> oder Palladium<sup>103</sup>) in das zu bestrahlende Organ selbst in Form reiskorngroßer Körnchen, sogenannter Seeds, eingebracht [5]. Durch gezielte Verteilung der dauerhaft in der Prostata verbleibenden Seeds soll ein größtmöglicher Bestrahlungseffekt im Tumorgewebe bei gleichzeitiger größtmöglicher Schonung der umgebenden Organe (insbesondere Rektum und Harnblase) erreicht werden. Insbesondere im Hinblick auf das Auftreten von Harninkontinenz und erektiler Dysfunktion soll dieses Vorgehen im Vergleich zu einer operativen Behandlung zu weniger Therapienebenwirkungen führen [4,6].

Neben den genannten Therapieoptionen besteht auch die Möglichkeit, unter regelmäßiger Beobachtung die weitere Entwicklung der Erkrankung abzuwarten (Active Surveillance, Watchful Waiting) und erst bei Hinweisen auf ein Fortschreiten der Erkrankung oder dem Auftreten von Beschwerden Therapiemaßnahmen einzuleiten. Dieser zurückhaltende Umgang mit einer kurativen Therapieempfehlung für eine im Grunde maligne Erkrankung stützt sich auf

die Beobachtung, dass insbesondere Prostatakarzinome, die in einem frühen Stadium entdeckt werden, zumeist ein langsames Wachstum aufweisen, überwiegend symptomfrei sind und mit langen Überlebenszeiten einhergehen [2,7].

Die aktuellen Leitlinienempfehlungen aus Deutschland legen keine bestimmte Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms als derzeit gültigen Therapiestandard fest. Vielmehr werden die unterschiedlichen kurativen Therapieansätze gleichermaßen benannt. So empfiehlt die in 2016 und 2017 aktualisierte S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie [2,8] sowohl die radikale Prostatektomie (RP) als auch die perkutane Strahlentherapie (EBRT) als primäre Therapieoptionen für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, unabhängig von dem vorliegenden Tumor-Risikoprofil. Für lokal begrenzte Tumoren mit einem niedrigen Risikoprofil empfehlen die Leitlinienautoren überdies die alleinige interstitielle LDR-Brachytherapie und für Tumoren mit einem mittleren (intermediären) oder hohen Risikoprofil eine kombinierte Behandlung aus High-Dose-Rate-Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie. Als Alternative zu den genannten kurativen Therapien weist die Leitlinie zudem auf die Möglichkeit von beobachtenden Strategien wie beispielsweise der Active Surveillance hin.

## 2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Aktualisierung der Nutzenbewertung einer Behandlung mit der interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie im Vergleich zu einer Behandlung mit der operativen Standardtherapie (radikale Prostatektomie), der perkutanen Strahlentherapie beziehungsweise im Vergleich zu beobachtenden Strategien (zum Beispiel Active Surveillance oder Watchful Waiting)

jeweils bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Der vorliegende Rapid Report ergänzt die Ergebnisse der vorangegangenen Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) N04-02 [9] und N10-01 [10] durch eine Aktualisierungsrecherche und neu identifizierte Daten.

### 3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom. Die Prüfintervention bildete die interstitielle LDR-Brachytherapie. Als Vergleichsintervention galten die operative Standardbehandlung (radikale Prostatektomie), die perkutane Strahlentherapie sowie beobachtende Strategien (z. B. Active Surveillance oder Watchful Waiting).

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtüberleben (einschließlich krankheitsspezifisches Überleben),
- krankheitsfreies Überleben,
- (Surrogat: PSA-basiertes rezidivfreies Überleben),
- allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- unerwünschte Ereignisse (z. B. Harninkontinenz oder erektile Dysfunktion),
- Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen
- Krankenhausaufenthalte beziehungsweise Dauer von Krankenhausaufenthalten,
- Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung,
- Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Blasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion, Enddarmfunktion.

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

Es wurden primär randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Da aus den vorangegangenen Bewertungen hervorging, dass die Studienlage auf Basis von RCTs nicht ausreichend war, wurden auch prospektive vergleichende Kohortenstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und ohne Randomisierung eingeschlossen. Voraussetzung hierfür war, dass in den Studien eine adäquate Kontrolle potenziell relevanter Störgrößen (insbesondere initialer TNM-Status, PSA-Wert und Gleason-Score) erfolgt war.

Eingeschlossen wurden Studien mit einer Mindeststudiendauer von 12 Monaten.

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur 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. Die Literaturrecherche knüpfte dabei an die Recherche der vorangegangenen IQWiG-Berichte N04-02 und N10-01 an.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Dokumente von Herstellerfirmen, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) übermittelte Dokumente sowie Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Reviewerinnen oder Reviewern unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewerinnen oder Reviewern aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, sollten die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst werden.

Gesamtüberleben oder krankheitsspezifisches Überleben sind bei einer kurativen Therapiezielsetzung Endpunkte von zentraler Bedeutung. Für diese Endpunkte sollte eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen werden: 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 (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Waren für die oben genannten Endpunkte mit kurativer Therapiezielsetzung keine Nutzensaussagen möglich, so erfolgte für die übrigen Endpunkte, welche in erster Linie therapiebedingte Ereignisse abbilden (zum Beispiel Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen) lediglich eine Aussage zu statistisch signifikanten Effektunterschieden zwischen den Behandlungsoptionen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Die aktuelle Informationsbeschaffung identifizierte 1 weitere randomisierte kontrollierte Studie (2 Dokumente), 3 prospektive vergleichende Kohortenstudien (3 Dokumente) sowie 4 weitere Dokumente zu einer bereits in den Rapid Report N10-01 eingeschlossenen Studie als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung.

Es wurden 3 laufende Studien (davon 2 RCTs) identifiziert. Des Weiteren wurden 3 abgebrochene RCTs und 2 nicht randomisierte Studien mit unklarem Status ohne jeweils berichtete Ergebnisse zur LDR-Brachytherapie identifiziert. Die letzte Suche fand am 20.03.2018 statt.

### 4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Die neu identifizierte RCT (SPIRIT [11]) untersuchte die LDR-Brachytherapie gegen die RP ohne berichtete Begleittherapien bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil. Nach dem Einschluss von 34 randomisiert zugeteilten Patienten und weiteren 156 Patienten mit freier Therapiewahl wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. Gemäß Studienregistereintrag war ursprünglich eine Rekrutierung von 1980 randomisierten Patienten vorgesehen. Aufgrund von relevanten Baselineunterschieden blieben die nicht randomisierten Patienten aus SPIRIT für die vorliegende Nutzenbewertung unberücksichtigt. Die Nachbeobachtungsdauer dieser RCT lag bei 5,2 Jahren.

Von den neu eingeschlossenen 3 prospektiven vergleichenden Kohortenstudien konnten für den vorliegenden Rapid Report nur die Ergebnisse aus 1 Studie (van Tol-Geerdink 2013 [12]) herangezogen werden. Darin wurde die LDR-Brachytherapie mit der RP und der EBRT verglichen. Die Ergebnisse der übrigen 2 Studien (Boettcher 2012 [13], Chien 2017 [14]) blieben unberücksichtigt, da weniger als 70 % der eingeschlossenen Patienten in die Auswertung einbezogen wurden. Daher werden sie im weiteren Berichtsverlauf nicht mehr dargestellt. In van Tol-Geerdink 2013 wurden bei einer Nachbeobachtungsdauer von 12 Monaten insgesamt 240 Patienten mit überwiegend intermediärem Risikoprofil eingeschlossen. Eine genaue Zuordnung dieser Patienten zu einem Risikoprofil (niedrig, intermediär oder hoch) war aufgrund der Einschlusskriterien nicht möglich. Von den 4 neu identifizierten Dokumenten der bereits im Rapid Report N10-01 eingeschlossenen Studie Ferrer 2008 war nur eines für die Bewertung verwendbar [15]. Die Studie untersuchte anhand von Patienten ohne Einschränkung des Risikoprofils den Vergleich der LDR-Brachytherapie mit der RP und der EBRT. Zur Darstellung der Studiencharakteristika und der Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde auch die bereits im Rahmen des Vorgängerberichtes N10-01 identifizierte Publikation berücksichtigt [16]. Die neu identifizierte Analyse zeichnet sich vor allem durch 2 Unterschiede von der bereits im Bericht N10-01 berücksichtigten aus. Von den 614 eingeschlossenen Patienten wurden hierbei nur diejenigen ohne (neo-)adjuvante Hormontherapie ausgewertet und die Nachbeobachtungszeit war mit 36 Monaten mehr als 1 Jahr länger.

### 4.3 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte

Aus beiden verwertbaren Studien (1 RCT und 1 prospektive vergleichende Kohortenstudie) und dem zusätzlichen Dokument zu der bereits zuvor eingeschlossenen Studie (Ferrer 2008) konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden (siehe Tabelle 1). In keinem der neuen Dokumente wurden jedoch Daten zu den einzigen Endpunkten mit kurativer Zielsetzung, d. h. zum Gesamtüberleben und zum krankheitsfreien Überleben berichtet. Gleiches gilt für das PSA-basierte rezidivfreie Überleben. Da das lokal begrenzte Prostatakarzinom zumeist asymptomatisch verläuft, war der überwiegende Teil der Ereignisse die in allen weiteren Endpunkten abgebildet werden, als therapiebedingt einzustufen. Daher wäre ein möglicher Vorteil einer der Behandlungsoptionen allenfalls als geringerer Schaden der jeweiligen Intervention zu werten.

Aktuelle Ergebnisse zu allgemeiner gesundheitsbezogener Lebensqualität fanden sich in dem zusätzlichen Dokument zu Ferrer 2008. Neue Daten zu Symptomen und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen wurden in SPIRIT, van Tol-Geerdink 2013 sowie in dem neuen Dokument zu Ferrer 2008 berichtet. Dieser Endpunkt umfasste Harntrakt-, Harninkontinenz-, Darm- und sexuelle Probleme. Darüber hinaus fanden sich keine aktuellen Ergebnisse zu unerwünschten Therapienebenwirkungen und -komplifikationen, zu (der Dauer von) Krankenhausaufenthalten, der Dauer und Notwendigkeit von Katheterisierungen sowie zur Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Harnblasen-, Harnröhren-, Sexual- und Enddarmfunktion.

Einige der berichteten Ergebnisse konnten für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. In der RCT SPIRIT fanden sich beispielsweise für mehrere Dimensionen der Symptome, Funktionsstörungen und Beeinträchtigungen (z. B. zum Bowel Summary des Expanded Prostate Cancer Index Composite [EPIC]) keine separaten Ergebnisse für die randomisierten Patienten. Daten, in denen auch die nicht randomisierten Patienten miteingeschlossen waren, konnten für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. In dem neu identifizierten Dokument zur Kohortenstudie Ferrer 2008 waren zahlreiche Ergebnisse nicht verwertbar, da trotz bedeutsamer Baselineunterschiede in den potenziell relevanten Störgrößen (PSA-Wert, Gleason-Score und TNM-Status) keine Adjustierung der Ergebnisse erfolgte. Aufgrund der Unsicherheit in Bezug auf die Validität der Ergebnisse wurde in diesen Fällen auf eine Extraktion der Daten verzichtet.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte der neu identifizierten Studien und Dokumente

Studie (Kontrolle)	Endpunkte							
	Mortalität	Therapiebedingte Ereignisse						
	Gesamt- / krankheitsfreies / PSA-basiertes rezidivfreies Überleben	Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Therapieebenenwirkungen und Komplikationen	Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen (Harntrakt-, Harninkontinenz-, Darm- und sexuelle Probleme)	(Dauer von) Krankenhausaufenthalte(n)	Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung	Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bzgl. Harnblasen-, Harnröhren-, Sexual- und Enddarmfunktion	
SPIRIT (RP)	-	-	-	● <sup>a</sup>	-	-	-	
Ferrer 2008 <sup>b</sup> (RP und EBRT)	-	●	-	●	-	-	-	
van Tol-Geerdink 2013 (EBRT)	-	-	-	●	-	-	-	

● Daten wurden berichtet und waren verwertbar.  
 ○ Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.  
 - Der Endpunkt wurde nicht erhoben.  
 a: Von den insgesamt 268 eingeschlossenen Patienten wurden nur 34 randomisiert der LDR-BT oder RP zugeteilt. Für diese 34 Patienten wurden die Ergebnisse zum Endpunkt Darmtraktfunktionsstörungen nicht separat berichtet.  
 b: Die Studie Ferrer 2008 war bereits in den vorangegangenen IQWiG-Rapid Report N10-01 eingeschlossen. Für den vorliegenden Bericht wurde ein zusätzliches Dokument mit den Ergebnissen nach 36 Monaten identifiziert.  
 EBRT: perkutane Strahlentherapie; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; LDR-BT: Low-Dose-Rate-Brachytherapie; RP: radikale Prostatektomie

#### **4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wurde für beide neu eingeschlossenen Studien SPIRIT und van Tol-Geerdink 2013 sowie für die bereits bekannte Studie Ferrer 2008 als hoch eingestuft. Bei der RCT lag dies insbesondere an den fehlenden Angaben zur verdeckten Gruppenzuteilung sowie an der fehlenden Verblindung der Patienten und behandelnden Personen. Zudem ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung zweifelhaft, da im Studienregistereintrag ausschließlich Endpunkte aufgeführt werden, die in der Ergebnispublikation nicht berichtet werden. Das Verzerrungspotenzial der beiden Kohortenstudien wurde bereits bedingt durch den Studientyp und die damit einhergehende fehlende randomisierte Zuteilung als hoch bewertet.

Unter Berücksichtigung des hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials wiesen sämtliche Studien auch endpunktspezifisch ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Diese Einschätzung wurde gestützt durch einen meist hohen (> 10 %) Anteil von Patienten, die in der Auswertung unberücksichtigt blieben, durch teils nicht berichtete Subskalen von Fragebögen oder auch durch die fehlende Verblindung der Endpunkterheber. Darüber hinaus wichen in den beiden herangezogenen Publikationen zu Ferrer 2008 [15,16] die Studienpopulationen und Analysekrterien teilweise voneinander ab, sodass eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht sicher gewährleistet war.

Die qualitative Ergebnissicherheit der RCT (SPIRIT) war daher für alle Endpunkte als mäßig und die qualitative Ergebnissicherheit der beiden prospektiven vergleichenden Kohortenstudien (Ferrer 2008 und van Tol-Geerdink 2013) als gering einzustufen.

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

##### **4.5.1 Ergebnisse zum Gesamtüberleben**

Keine der neu identifizierten Studien und Dokumente berichtete Ergebnisse zum Gesamtüberleben (inklusive des krankheitsspezifischen Überlebens).

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse des vorangegangenen Rapid Reports N10-01 lag für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den anderen Behandlungsoptionen vor.

##### **4.5.2 Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben**

Keine der neu identifizierten Studien und Dokumente berichtete Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben (definiert als Überleben ohne Krankheitssymptome).

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse des vorangegangenen Rapid Reports N10-01 lagen auch weiterhin keine Daten zu diesem Endpunkt vor.

#### **4.5.3 Ergebnisse zum PSA-basierten rezidivfreien Überleben**

Keine der neu identifizierten Studien und Dokumente berichtete Ergebnisse zum PSA-basierten rezidivfreien Überleben.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse des vorangegangenen Rapid Reports N10-01 und der mangelhaften Interpretierbarkeit dieses Surrogats konnte für diesen Endpunkt keine belastbare Aussage hinsichtlich eines Vor- oder Nachteils der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den anderen Behandlungsoptionen getroffen werden.

#### **4.5.4 Ergebnisse zu allgemeiner gesundheitsbezogener Lebensqualität**

Lediglich in dem neu identifizierten Dokument zu der bereits zuvor eingeschlossenen Kohortenstudie Ferrer 2008 (endpunktspezifisch hohes Verzerrungspotenzial) fanden sich aktuelle Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Darin zeigte sich im Physical Component Score (PCS) des Short-Form(SF)-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der LDR-Brachytherapie versus RP beziehungsweise der LDR-Brachytherapie versus EBRT. Weitere verwertbare Daten lagen nicht vor.

Somit ergab sich keine Änderung gegenüber der Bewertung des vorangegangenen Rapid Reports N10-01 und es kann zu diesem Endpunkt keine Aussage zu Unterschieden der LDR-Brachytherapie im Vergleich mit den anderen Behandlungsoptionen abgeleitet werden.

#### **4.5.5 Ergebnisse zu unerwünschten Therapienebenwirkungen und Komplikationen**

Keine der neu identifizierten Studien und Dokumente berichtete Ergebnisse zu unerwünschten Therapienebenwirkungen und Komplikationen.

Somit ergab sich für diesen Endpunkt keine Änderung gegenüber der Bewertung des vorangegangenen Rapid Reports N10-01 zur LDR-Brachytherapie. Darin lagen 3 Studien mit statistisch signifikanten Unterschieden zuungunsten der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur EBRT vor hinsichtlich des Risikos einer späten urogenitalen Toxizität Grad 2–3.

#### **4.5.6 Ergebnisse zu Symptomen und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen**

Zur Bewertung der Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen lagen in den neu identifizierten Studien und Dokumenten ausschließlich Daten des Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) vor.

##### **4.5.6.1 Ergebnisse zu Harntraktproblemen**

Für den Vergleich LDR-Brachytherapie versus RP zeigte sich im Hinblick auf Harntraktprobleme nach 5,2 Jahren in den EPIC-Ergebnissen der RCT SPIRIT und der Kohortenstudie van Tol-Geerdink 2013 nach 12 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der LDR-Brachytherapie. Dieser wurde jedoch nur für die Studie SPIRIT als klinisch relevant eingestuft. In der Kohortenstudie Ferrer 2008 zeigte sich hinsichtlich des Auftretens von Harntraktirritationen nach 36 Monaten hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied

zugunsten der RP. Die klinische Relevanz dieses Effekts blieb jedoch unklar. Für den Vergleich LDR-Brachytherapie versus EBRT fanden sich in den Ergebnissen des EPIC weder nach 12 (van Tol-Geerdink 2013) noch nach 36 Monaten (Ferrer 2008) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Der vorangegangenen Rapid Report N10-01 zeigte überwiegend statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur RP hinsichtlich der Beeinträchtigung durch Harntraktfunktionsstörungen. Dieses Ergebnis basierte auf Daten von insgesamt 6 Kohortenstudien und verschiedenen Erhebungsinstrumenten. Vor dem Hintergrund, dass dabei die Studie Ferrer 2008 bereits in Form der damals identifizierten Publikation berücksichtigt wurde, fanden sich bezüglich des Unterschiedes zuungunsten der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur RP hinsichtlich der Beeinträchtigung durch Harnfunktionsstörungen keine neuen Daten. Demgegenüber zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur RP im Hinblick auf Harntraktprobleme in 2 neu identifizierten Studien. Da die Ergebnisse auf verschiedenen Erhebungsinstrumenten und durchweg auf Studien mit hohem Verzerrungspotenzial basieren, ließ sich im Hinblick auf Harntraktprobleme aufgrund der heterogenen Datenlage keine Aussage zu einem Unterschied der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur RP ableiten. Gleiches gilt für die Vergleiche mit allen anderen Behandlungsoptionen.

#### **4.5.6.2 Ergebnisse zu Harninkontinenzproblemen**

Für den Vergleich LDR-Brachytherapie versus RP fanden sich lediglich in den Kohortenstudien Ferrer 2008 und van Tol-Geerdink 2013 verwertbare Ergebnisse zu Harninkontinenzproblemen. Hierbei zeigte sich in beiden Studien nach 12 beziehungsweise 36 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der LDR-Brachytherapie. Dieser ließ sich jedoch nur für die Studie van Tol-Geerdink 2013 als klinisch relevant einstufen, während dies in der Studie Ferrer 2008 unklar blieb. Für den Vergleich LDR-Brachytherapie versus EBRT fanden sich in den Ergebnissen des EPIC weder nach 12 (van Tol-Geerdink 2013) noch nach 36 Monaten (Ferrer 2008) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Somit ergab sich keine Änderung gegenüber der Bewertung des vorangegangenen Rapid Reports N10-01 hinsichtlich Harninkontinenzprobleme.

#### **4.5.6.3 Ergebnisse zu Darmproblemen**

Für den Vergleich LDR-Brachytherapie versus RP fanden sich lediglich in den Kohortenstudien Ferrer 2008 und van Tol-Geerdink 2013 verwertbare Ergebnisse zu Darmproblemen. Hierbei zeigte sich in beiden Studien nach 12 beziehungsweise 36 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Vergleich LDR-Brachytherapie versus EBRT lag hinsichtlich der Darmprobleme nach 12 Monaten (van Tol-Geerdink 2013) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Nach 36

Monaten (Ferrer 2008) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der LDR-Brachytherapie. Die klinische Relevanz dieses Effekts blieb jedoch unklar.

Da die Ergebnisse der Studie Ferrer 2008 zugunsten der LDR-Brachytherapie versus EBRT bereits in Form der Analyse inkl. der Patienten mit (neo-)adjuvanter Hormontherapie im Bericht N10-01 berücksichtigt wurden, ergab sich bei diesem Endpunkt keine Änderung gegenüber der Bewertung des vorangegangenen Rapid Reports N10-01.

#### **4.5.6.4 Ergebnisse zu sexuellen Problemen**

Für den Vergleich LDR-Brachytherapie versus RP zeigte sich hinsichtlich sexueller Probleme in der neu identifizierten RCT SPIRIT nach 5,2 Jahren ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der LDR-Brachytherapie. Der Effekt wurde jedoch als nicht klinisch relevant bewertet. In der Folgepublikation zu Ferrer 2008 zeigte sich nach 36 Monaten in der Sexual Summary-Subskala ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur RP. Die klinische Relevanz dieses Effekts blieb jedoch unklar. In der Kohortenstudie van Tol-Geerdink 2013 zeigte sich für die Subskala Sexual Summary nach 12 Monaten ein statistisch signifikanter und zugleich klinisch relevanter Unterschied zugunsten der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur RP.

Für den Vergleich LDR-Brachytherapie versus EBRT fanden sich weder nach 12 (van Tol-Geerdink 2013) noch nach 36 Monaten (Ferrer 2008) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse der Studie Ferrer 2008 zugunsten der LDR-Brachytherapie wurden bereits in Form der Analyse inkl. der Patienten mit (neo-)adjuvanter Hormontherapie im Bericht N10-01 berücksichtigt. Zusammenfassend ergab sich bei diesem Endpunkt keine Änderung gegenüber der Bewertung des vorangegangenen Rapid Reports N10-01.

#### **4.5.7 Ergebnisse zu (Dauer von) Krankenhausaufenthalten**

Keine der neu identifizierten Studien und Dokumente berichtete Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten oder deren Dauer.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse des vorangegangenen Rapid Reports N10-01 lagen auch weiterhin keine Daten zu diesem Endpunkt vor.

#### **4.5.8 Ergebnisse zu Dauer und Notwendigkeit von Katheterisierung**

Keine der neu identifizierten Studien und Dokumente berichtete Ergebnisse zur Dauer oder Notwendigkeit von Katheterisierung.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse des vorangegangenen Rapid Reports N10-01 zeigte sich bei diesem Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur EBRT. Für den Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen lagen weiterhin keine Daten vor.

#### **4.5.9 Ergebnisse zu Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Harnblasen-, Harnröhren-, Sexual und Enddarmfunktion**

Keine der neu identifizierten Studien und Dokumente berichtete Ergebnisse zur Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Harnblasen-, Harnröhren-, Sexual- oder Enddarmfunktion.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse des vorangegangenen Rapid Reports N10-01 lagen auch weiterhin keine Daten zu diesem Endpunkt vor.

#### **4.6 Übersicht der Effekte**

Die folgende Tabelle 2 zeigt die Übersicht der Effekte in den eingeschlossenen Studien in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte. Grundlage sind die Ergebnisse aus dem vorangegangenen Rapid Report N10-01 und den neu identifizierten Dokumenten.

Tabelle 2: Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

	Mortalität			Therapiebedingte Ereignisse					
	Gesamt- über- leben	Krank- heits- freies Über- leben	PSA- basiertes rezidiv- freies Über- leben	Allgemeine gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Unerwünschte Therapie- neben- wirkungen und Kompl- kationen	Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchti- gungen (Harntrakt- / Harninkontinenz- / Darmtrakt- / sexuelle Probleme)	(Dauer von) Krankenhaus- aufenthalte(n)	Dauer und Notwendig- keit von Katheteri- sierung	Häufigkeit erforderlicher Nachunter- suchungen bezüglich Harnblasen-, Harnröhren-, Sexual- und Enddarmfunktion
<b>LDR-BT vs. RP</b>	↔ <sup>a</sup>	-	- <sup>b</sup>	↔	↔	↔ <sup>c</sup> / ↗ / ↔ / ↗	-	-	-
<b>LDR-BT vs. EBRT</b>	↔ <sup>a</sup>	-	- <sup>a</sup>	↔	↘ <sup>d</sup>	↔ / ↔ / ↗ / ↔	-	↘	-
<b>LDR-BT vs. B/A</b>	↔ <sup>a</sup>	-	-	↔	↔	↔ / - / ↔ / ↔	-	-	-

↔: kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur Kontrolle  
 ↗: statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur Kontrolle  
 ↘: statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur Kontrolle  
 ↔: keine Aussage zum Unterschied der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur Kontrolle ableitbar  
 -: keine Daten berichtet  
 a: Ergebnisse nicht interpretierbar  
 b: Bereits im vorangegangenen Rapid Report N10-01 wurde der Endpunkt für das lokal begrenzte Prostatakarzinom als ein nicht validiertes und insbesondere nicht für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen konzipiertes Surrogat eingestuft. Daher waren die vorhandenen Daten zu diesem Endpunkt nicht sinnvoll interpretierbar und es war keine belastbare Aussage hinsichtlich eines Vor- oder Nachteils der LDR-BT im Vergleich zu den Behandlungsoptionen möglich.  
 c: heterogene Datenlage  
 d: bedingt durch ein höheres Risiko einer späten urogenitalen Toxizität Grad 2-3  
 B/A: beobachtendes Abwarten; EBRT: perkutane Strahlentherapie; LDR-BT: Low-Dose-Rate-Brachytherapie; PSA: Prostataspezifisches Antigen; RP: radikale Prostatektomie; vs.: versus

## 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Durch die neu identifizierten Studien und Dokumente konnte die bisherige Datenlage zur LDR-Brachytherapie aus den vorangegangenen IQWiG-Berichten nur eingeschränkt erweitert werden. Insgesamt ist die Datenlage nach wie vor als wenig aussagekräftig zu bewerten. Insbesondere für die Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben, die bei einem kurativen Therapieziel von zentraler Bedeutung sind, fanden sich keine neuen Ergebnisse. Daher ist der Nutzen oder Schaden der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu allen anderen Behandlungsoptionen nach wie vor unklar. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich lediglich im Bereich therapiebedingter Ereignisse. Ein möglicher Vorteil einer der Behandlungsoptionen wäre allenfalls als geringerer Schaden der jeweiligen Intervention zu werten. Da das lokal begrenzte Prostatakarzinom in den meisten Fällen asymptomatisch verläuft, könnte jedoch eine Nutzen- oder Schadenaussage auf Basis dieser Endpunkte nur dann erfolgen, wenn für die zentralen Mortalitäts-Endpunkte eine Nichtunterlegenheit oder gar Überlegenheit der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den sonstigen Behandlungsoptionen gezeigt werden würde. Dies ist in den bisherigen Studien jedoch nicht der Fall. Daher wurde kein Vergleich der Varianten der LDR-Brachytherapie durchgeführt.

Mit der im vorangegangenen Rapid Report N10-01 eingeschlossenen RCT Giberti 2009 lag über alle betrachteten Vergleiche hinweg nur 1 vollständig abgeschlossene RCT vor. Im Hinblick auf die langsame Progredienz der Erkrankung wären weitere RCTs mit sehr viel längeren Nachbeobachtungsdauern notwendig, um insbesondere eine Aussage zur krankheitsspezifischen Mortalität zu ermöglichen. Die vorzeitig abgebrochenen RCTs PREFERE [17,18], SABRE [19,20], SPIRIT [11] und START [21] verdeutlichen die Herausforderungen, die sich bereits in der Rekrutierung und Gruppenzuteilung geeigneter Patienten stellen (siehe Abschnitt A3.1.4). Selbst ein präferenzbasiertes Studiendesign wie in der PREFERE-Studie, in dem die Patienten Einfluss auf die möglichen Interventionen nehmen konnten, erhöhte nicht die Bereitschaft zur Teilnahme bzw. die studienprotokollkonforme Zuteilung von Patienten in einer Studie mit randomisierter Behandlungsallokation. Diese Problematik zeigt sich offensichtlich auch in einer aktuell laufenden prospektiven vergleichenden Kohortenstudie [22]. In der Auswertung der 36-Monats-Daten wurden die Ergebnisse der Brachytherapiegruppe nicht dargestellt, da für diese Behandlung gemäß den Autoren keine ausreichende Anzahl von Patienten eingeschlossen werden konnte [23]. Mögliche Ursachen für die zu geringe Rekrutierungsrate wurden nicht genannt. In einer Autorenantwort wurde lediglich darauf hingewiesen, dass diese Patienten in der Auswertung nach 5 Jahren berücksichtigt werden sollen (siehe Abschnitt A3.1.2.4). Inwieweit die hohe Anzahl an abgebrochenen RCTs und Studien ohne berichtete Ergebnisse Hinweise darauf gibt, dass ein Publication Bias hinsichtlich der Ergebnisse zur Bewertung der LDR-Brachytherapie vorliegen könnte, konnte anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilt werden.

Entgegen den vorangegangenen IQWiG-Nutzenbewertungen N04-02 und N10-01 wurden bei der Aktualisierung in Form des vorliegenden Rapid Reports keine retrospektiven

vergleichenden Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien herangezogen. Da für die Ergebnisse dieser Studiendesigns in der Regel keine adäquate Kontrolle relevanter Störgrößen möglich ist, können daraus keine Nutzen- oder Schadenaussagen abgeleitet werden.

## 6 Fazit

In der Aktualisierungsrecherche zu den vorangegangenen IQWiG-Nutzenbewertungen N04-02 und N10-01 konnten 2 weitere verwertbare Studien sowie eine verwertbare Folgepublikation zu einer bereits zuvor eingeschlossenen Studie identifiziert werden.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben fanden sich im Vergleich zur vorangegangenen IQWiG-Nutzenbewertung N10-01 keine weiteren Daten. Somit ergab sich in den beiden für die kurative Zielsetzung der Low-Dose-Rate-Brachytherapie zentralen Endpunkten weiterhin kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden im Vergleich zu allen untersuchten Behandlungsoptionen (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, beobachtende Strategien). Dies ist jedoch nicht mit einer Gleichwertigkeit der Interventionen gleichzusetzen.

Für das krankheitsfreie Überleben lagen weiterhin keine verwertbaren Daten vor und die Ergebnisse zum Surrogat PSA-basiertes rezidivfreies Überleben erlauben nach wie vor keine belastbare Aussage.

Alle weiteren untersuchten Endpunkte wurden als therapiebedingte Ereignisse eingestuft, aus denen sich isoliert kein Nutzen ergeben kann. Auch in diesem Bereich ergaben sich keine wesentlichen Änderungen gegenüber der vorangegangenen Nutzenbewertung.

Eine Abwägung der unerwünschten Therapienebenwirkungen der LDR-Brachytherapie gegen einen möglichen Nutzen hinsichtlich Gesamtüberleben oder krankheitsfreiem Überleben ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

## **Details des Berichts**

### **A1 Projektverlauf**

Der G-BA hat am 08.02.2018 das IQWiG im Zuge der Wiederaufnahme der Beratungsverfahren mit der erneuten Bewertung der interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom beauftragt. Dieser Aktualisierung waren frühere Bewertungen des IQWiG vorausgegangen (Aufträge N04-02 [9] und N10-01 [10]).

In die Bearbeitung des Projekts wurden keine externe Sachverständige eingebunden.

Auf Basis einer Projektskizze wurde der Rapid Report erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

## **A2 Details der Methoden**

### **A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

#### **A2.1.1 Population**

In die Bewertung wurden Studien mit Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom aufgenommen. Das lokal begrenzte Prostatakarzinom umfasste die Tumorklassifikationsstufen T1 bis T2, die keine Lymphknotenmetastasen (N0) und keine Fernmetastasen (M0) aufwiesen. Als lokal begrenztes Prostatakarzinom galten zudem alle weiteren Definitionen, bei welchen kein Anhalt dafür bestand, dass lokal oder systemisch fortgeschrittene Stadien inbegriffen waren.

#### **A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die Prüfintervention war die Behandlung mit einer interstitiellen LDR-Brachytherapie.

Vergleichsbehandlungen waren die operative Standardbehandlung (radikale Prostatektomie), die perkutane Strahlentherapie sowie beobachtende Strategien (z. B. Active Surveillance oder Watchful Waiting). Mögliche Begleitbehandlungen (z. B. zusätzliche perkutane Bestrahlung oder Hormontherapie) mussten zwischen der Prüf- und Vergleichsinterventionsgruppe vergleichbar sein.

#### **A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtüberleben (einschließlich krankheitsspezifisches Überleben),
- krankheitsfreies Überleben,
- (Surrogat: PSA-basiertes rezidivfreies Überleben),
- allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- unerwünschte Ereignisse (z. B. Harninkontinenz oder erektile Dysfunktion),
- Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen
- Krankenhausaufenthalte beziehungsweise Dauer von Krankenhausaufenthalten,
- Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung,
- Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Blasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion, Enddarmfunktion.

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

### **A2.1.4 Studientypen**

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 A2.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und grundsätzlich durchführbar. Daher sollten für den zu erstellenden Bericht primär RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Da aus den vorangegangenen Bewertungen hervorging, dass die Studienlage auf Basis von RCTs nicht ausreichend war, wurden auch prospektive vergleichende Kohortenstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und ohne Randomisierung eingeschlossen. Voraussetzung hierfür war, dass in den Studien eine adäquate Kontrolle potenziell relevanter Störgrößen erfolgt war. Lagen in prospektiven vergleichenden Kohortenstudien zu Studienbeginn – insbesondere im Hinblick auf die relevanten Störgrößen (initialer TNM-Status, PSA-Wert und Gleason-Score) – statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor, so wurden die zugehörigen Ergebnisse nur bei adäquater Adjustierung extrahiert und in die Nutzenbewertung einbezogen.

### **A2.1.5 Studiendauer**

Eingeschlossen wurden Studien mit einer Mindeststudiendauer von 12 Monaten.

### **A2.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss**

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

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit einer interstitiellen LDR-Brachytherapie (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit einer radikalen Prostatektomie, einer perkutanen Strahlentherapie sowie ein kontrolliertes Zuwarten ohne kurative Behandlung (Active Surveillance oder Watchful Waiting) (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4	vergleichbare Begleitbehandlungen wie in Abschnitt A2.1.2 formuliert
E5	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E6	randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) und ggf. prospektiv vergleichende Studien ohne Randomisierung mit adäquater Kontrolle wesentlicher Störgrößen wie in Abschnitt A2.1.4 formuliert
E7	Mindeststudiendauer von 12 Monaten wie in Abschnitt A2.1.5 formuliert
E8	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [24], TREND- [25] oder STROBE-Statements [26] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

### **A2.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen**

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten diese Kriterien erfüllt waren. Lagen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1, E2 oder E3 bei weniger als 80 % erfüllt war, wurden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen.

## **A2.2 Umfassende Informationsbeschaffung**

### **A2.2.1 Primäre Informationsquellen**

#### **A2.2.1.1 Bibliografische Datenbanken**

Die systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials,
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database.

Die bibliografische Recherche knüpfte an diejenigen der vorangegangenen Nutzenbewertungen N04-02 und N10-01 an.

#### **A2.2.1.2 Studienregister**

Die folgenden Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal.

#### **A2.2.1.3 Dokumente von Herstellerfirmen**

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland erhältlichen Seed-Implantate war es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien der Hersteller unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, wurden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten [27].

Die Hersteller wurden darum gebeten, die Informationen in einem 2-stufigen Prozess zu übermitteln. Dieser Prozess folgte dem regelhaften Vorgehen zur Anforderung von Herstellerdaten. In der 1. Stufe sollten die Unternehmen eine vollständige Übersicht über die Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung stellen. Aus diesen Übersichten sollte das IQWiG die für die Nutzenbewertung potenziell relevanten Studien identifizieren. In einer 2. Stufe sollte das IQWiG dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den potenziell relevanten Studien anfragen (in der Regel den vollständigen Studienbericht). Voraussetzung für die Anforderung detaillierter Studieninformationen war außer dem Abschluss einer Vertraulichkeitsvereinbarung, dass auch die Stufe 1 dieser Vereinbarung erfüllt wurde.

Bei folgenden Herstellern wurde angefragt:

- Best Medical International Inc.,
- C. R. BARD GmbH,
- Eckert und Ziegler – Bebig GmbH,
- IsoAid,
- IsoRay,
- Theragenics.

### **A2.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, wurden weitere Quellen beziehungsweise Suchtechniken berücksichtigt.

#### **A2.2.2.1 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden**

Zusätzlich wurde nach öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden gesucht.

- Food and Drug Administration (FDA). Website. URL: <http://www.fda.gov>

#### **A2.2.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente**

Dokumente, die im Zuge des Einschätzungsverfahrens gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA [28] eingereicht worden waren, wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien beziehungsweise Dokumente gesichtet.

#### **A2.2.2.3 Weitere Suchtechniken**

Systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien beziehungsweise Dokumente gesichtet.

#### **A2.2.2.4 Autorenanfragen**

Es wurden Anfragen an Autorinnen und Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten ließen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen waren und keine Sponsoren – in der Regel die Hersteller einer der geprüften Therapieoptionen – zu einer Studie identifizierbar waren.

### **A2.2.3 Selektion relevanter Studien**

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

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer wurden 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 wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Reviewerinnen oder Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Suchquellen**

Informationen aus den folgenden Suchquellen wurden von 2 Reviewerinnen oder Reviewern unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Dokumente.

Informationen aus den folgenden Suchquellen wurden von 1 Reviewerin oder 1 Reviewer auf Studien gesichtet, die oder der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertete; eine 2. Reviewerin oder ein 2. Reviewer überprüfte den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- Dokumente von Herstellerfirmen,
- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden,
- identifizierte systematische Übersichten.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

### **A2.3 Informationsbewertung**

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wurde für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

### **Datenextraktion**

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu

wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

**A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene**

- 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 des Patienten sowie der behandelnden Person (bei randomisierten Studien)
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

**B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene**

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

Für randomisierte Studien wurde anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung war zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

Für nicht randomisierte vergleichende Studien wurde in der Regel keine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte durchgeführt, da die Ergebnisse dieser Studien aufgrund der fehlenden Randomisierung generell ein hohes Verzerrungspotenzial besaßen.

## **A2.4 Informationssynthese und -analyse**

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

### **A2.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben. Wurden in einer Studie mehrere Auswertungszeitpunkte berichtet, so wurden die Ergebnisse des jeweils ersten und letzten Auswertungszeitpunkts herangezogen.

In bestimmten Fällen wurden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies traf insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten waren. Ergebnisse flossen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basierten, das heißt, wenn der Anteil der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt worden waren, größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [29].

Ausnahmen von dieser Regel wurden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben worden waren und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [30].

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

### **A2.4.2 Metaanalysen**

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien sollten mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Für Metaanalysen sollten im Fall von mindestens 5 Studien Modelle mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp-Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule-Mandel [31] eingesetzt werden. Eine mögliche Heterogenität sollten dabei anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [32] geschätzt werden. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p \geq 0,05$  für Heterogenitätstest), sollte der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollten nur das Prädiktionsintervall dargestellt werden. Außerdem sollten untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären konnten. Dazu zählten methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.4.5). Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich

geschätzt werden konnte, sollte bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet werden. Ansonsten sollte nur eine qualitative Zusammenfassung erfolgen. In bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung konnten Alternativen wie z. B. bayessche Verfahren, generalisierte lineare Modelle eingesetzt werden. Bei binären Daten kam insbesondere das Beta-Binomial-Modell infrage [33].

#### **A2.4.3 Aussagen zur Beleglage**

Gesamtüberleben oder krankheitsspezifisches Überleben sind bei einer kurativen Therapiezielsetzung Endpunkte von zentraler Bedeutung. Für diese Endpunkte wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) 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 (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die Aussagesicherheit richtete sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit war abhängig vom Design der Studie zu beurteilen. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial hatten eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien hatten eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 4 zu entnehmen.

Waren für die oben genannten Endpunkte, mit kurativer Therapiezielsetzung keine Nutzensaussagen möglich, so erfolgte für die übrigen Endpunkte, welche in erster Linie therapiebedingte Ereignisse abbilden (zum Beispiel Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen) lediglich eine Aussage zu statistisch signifikanten Effektunterschieden zwischen den Behandlungsoptionen.

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 <sup>a</sup>		
				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.						

#### A2.4.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bildeten sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgten unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit eines beobachteten Effekts bewertet wurde.

Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen konnte die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt konnte zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wurde.

#### A2.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussten, untersucht. Dies konnten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A2.4.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte war die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren wurden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalteten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgten eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen

umfasste und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten waren. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Alter,
- Schweregrad der Erkrankung.

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

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

### **A3 Details der Ergebnisse**

#### **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 für den Studieneinschluss. Der Recherchezeitraum für die vorliegende Bewertung wurde auf den Zeitraum seit der letzten bibliografischen Recherche zu dem Bericht N10-01 (Datum der damaligen Recherche: 14.06.2010) eingeschränkt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 14.03.2018 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

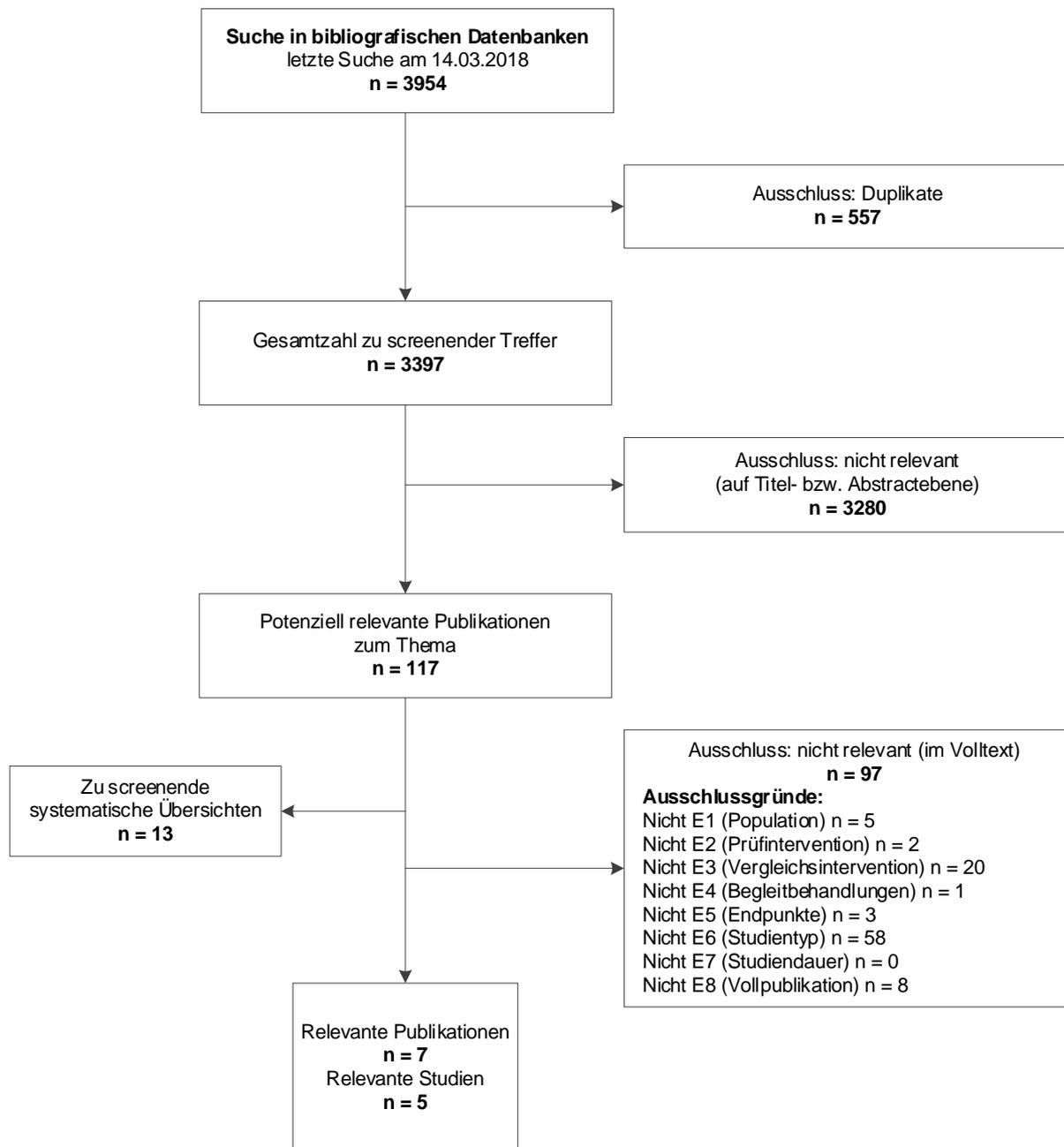


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

### A3.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (siehe Tabelle 5):

Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studienregister-ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT01492751 <sup>a</sup>	Ferrer 2008	ClinicalTrials.gov [34]	nein
NCT00023686	SPIRIT	ClinicalTrials.gov [35]	nein

a: Im Studienregistereintrag wird als geplantes Studienende Dezember 2018 angegeben. Daher scheint es möglich, dass in der Folge 10-Jahres-Daten publiziert werden.

In den Studienregistern wurden 3 laufende Studien (davon 2 RCTs) und 3 abgebrochene RCTs sowie 2 nicht randomisierte Studien mit unklarem Status ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 20.03.2018 statt.

### A3.1.1.3 Dokumente von Herstellerfirmen

C. R. BARD GmbH und Best Medical International Inc. unterschrieben die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung. Eckert und Ziegler – Bebig GmbH, IsoAid, IsoRay und Theragenics unterschrieben diese nicht.

Aus den übermittelten Dokumenten wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert.

### A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

#### A3.1.2.1 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Auf der Website der FDA wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten.

#### A3.1.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Die im Rahmen der Volltextsichtung als nicht relevant ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.4.

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

### A3.1.2.3 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.2. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

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

### A3.1.2.4 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (siehe Tabelle 6). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 6: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
ASCENDE-RT	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Liegen separate Auswertungen der Ergebnisse für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom vor?</li> <li>▪ Falls nicht, können die Rohdaten (IPD) für eigene Analysen zur Verfügung gestellt werden?</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abgesehen von Kaplan-Meier-Kurven zum biochemischen progressionsfreien Überleben können keine separaten Auswertungen zur Verfügung gestellt werden.</li> <li>▪ Zum jetzigen Zeitpunkt können keine IPD zur Verfügung gestellt werden.</li> </ul>
CEASAR	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wie viele Patienten, die mit einer LDR-BT behandelt worden waren, wurden bis zum Abbruch des Studienarms eingeschlossen?</li> <li>▪ Wurden Ergebnisse der mit einer LDR-BT behandelten Patienten veröffentlicht oder können diese Ergebnisse zur Verfügung gestellt werden?</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ In der Auswertung der 36-Monats-Daten blieben die Patienten mit Brachytherapie unberücksichtigt. Die genaue Anzahl dieser Patienten kann aktuell nicht genannt werden.</li> <li>▪ Aktuell können keine Daten oder Ergebnisse der brachytherapeutisch behandelten Patienten zur Verfügung gestellt werden. Eine Publikation der 5-JahresErgebnisse wird innerhalb der kommenden 12 Monate erwartet.</li> </ul>
PREFERE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Liegen bereits Ergebnisse der vor Studienabbruch eingeschlossenen Patienten vor?</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Es liegen aktuell keine Daten vor, die zur Verfügung gestellt werden können.</li> </ul>
START	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wie viele Patienten wurden bis zum Abbruch der Studie eingeschlossen?</li> <li>▪ Wurden Ergebnisse der eingeschlossenen Patienten veröffentlicht oder können diese Ergebnisse zur Verfügung gestellt werden?</li> </ul>	nein	(entfällt)
IPD: Individual Participant Data; LDR-BT: Low-Dose-Rate-Brachytherapie			

Keine Autorenanfragen erfolgten zu Studien ohne berichtete Ergebnisse (siehe Tabelle 8), für die Publikationen ohne verwertbare Daten vorlagen und somit keine weiteren Publikationen zu erwarten sind (SABRE) oder die im Studienregistereintrag einen unklaren Status aufwiesen (ACOSOG-Z0071 und POP-ART).

### A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 4 relevante Studien (5 Dokumente) sowie 4 Dokumente zu einer bereits in den vorangegangenen Berichten eingeschlossenen Studie (Ferrer 2008) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 7). Die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1.

Tabelle 7: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Studientyp	Verfügbare Dokumente		
		Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Studienregister-eintrag	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)
<b>Eingeschlossene und berücksichtigte Studien mit verwertbaren Ergebnissen</b>				
Ferrer 2008 <sup>a</sup>	prospektive vergleichende Kohortenstudie	ja [15,36,37] <sup>b</sup>	ja [34]	nein
SPiRiT	RCT	ja [11]	ja [35]	nein
van Tol-Geerdink 2013	prospektive vergleichende Kohortenstudie	ja [12]	nein	nein
<b>Eingeschlossene, jedoch unberücksichtigte Studien ohne verwertbare Ergebnisse</b>				
Boettcher 2012	prospektive vergleichende Kohortenstudie	ja [13]	nein	nein
Chien 2017	prospektive vergleichende Kohortenstudie	ja [14]	nein	nein
a: Die Studie wurde im vorangegangenen IQWiG-Bericht N10-01 anhand 1 Dokuments [16] bereits eingeschlossen. b: Die Ergebnisse der Folgepublikationen Avila 2015 [36] und Ferrer 2013 [37] wurden nicht herangezogen, da die Daten als nicht verwertbar eingestuft wurden [15,16]. RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Insgesamt 2 Studien (Boettcher 2012 [13], Chien 2017 [14]) blieben für den vorliegenden Bericht unberücksichtigt, da jeweils weniger als 70 % der eingeschlossenen Patienten in der Auswertung berücksichtigt wurden.

Darüber hinaus wurden 2 Dokumente (Avila 2015 [36] und Ferrer 2013 [37]) mit 5-Jahres-Ergebnissen der Studie Ferrer 2008 aus verschiedenen Gründen nicht herangezogen. Die darin beschriebenen Verfahren zur Adjustierung der potenziell relevanten Einflussfaktoren wichen

von dem Vorgehen in den früheren Publikationen (Ferrer 2008 [16] und Pardo 2010 [15]) ab. Somit war unklar, ob die Vergleichbarkeit der Auswertungen gewährleistet war. In der Studie Avila 2015 wurden zudem ausschließlich Patientenpräferenzen und Zahlungsbereitschaft erhoben, also keine für diese Bewertung relevanten Endpunkte. Die Publikation Ferrer 2013 wies darüber hinaus nicht erklärbare Diskrepanzen hinsichtlich der Zahl der eingeschlossenen Patienten gegenüber der Publikation Ferrer 2008 auf. Da der Großteil der in der Analyse Ferrer 2013 erhobenen Daten (SF-36, EPIC) letztlich keine Relevanz für das Fazit dieses Berichts hatte, wurde vor dem Hintergrund der oben genannten Unklarheiten auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Die Publikation Ferrer 2013 beinhaltete zwar auch Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und PSA-basiertes rezidivfreies Überleben für den Vergleich LDR-Brachytherapie versus RP. Jedoch auch diese Ergebnisse waren nicht relevant für das Fazit, da der Unterschied in beiden Endpunkten statistisch nicht signifikant war.

Zur Darstellung der Studiencharakteristika und der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studie Ferrer 2008 wurde auch die bereits im Rahmen des Vorgängerberichtes N10-01 identifizierte Publikation berücksichtigt [16].

#### **A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse**

In Tabelle 8 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 8: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID, Zitat	Studientyp, geplante Fallzahl	Vergleichsinterventionen	Status (ggf. geplantes Studienende)
<b>Randomisierte Studien</b>				
GETUGP05	Studienregistereintrag, NCT02271659, [38]	RCT, 298	EBRT + LDR- oder HDR-BT-Boost vs. EBRT	laufend (Juni 2021)
IMVI-RT	Studienregistereintrag, NCT00407875, [39]	RCT, 50	LDR-BT vs. EBRT	laufend (März 2020)
PREFERE	Studienregistereintrag, NCT01717677, [17] und DRKS00004405, [18]	RCT, 7600	LDR-BT vs. RP, EBRT oder AS	abgebrochen
SABRE	Studienregistereintrag, NCT01098331, [20] und ISRCTN88144169, [19]	RCT, 400	LDR-BT vs. RP	abgebrochen <sup>a</sup>
START	Studienregistereintrag, NCT00499174, [21]	RCT, 180	LDR-BT vs. RP, EBRT oder AS	abgebrochen
<b>Nicht randomisierte Studien</b>				
ACOSOG-Z0071 <sup>b</sup>	Studienregistereintrag, NCT00052481, [40]	prospektiv vergleichende Kohortenstudie, 500	LDR-BT vs. RP	unklar (April 2004) <sup>c</sup>
CEASAR	Studienregistereintrag, NCT01326286, [22]	prospektiv vergleichende Kohortenstudie, 3265	LDR-BT vs. RP, RAP, EBRT, AS, kombinierte Therapie aus EBRT und BT, diverse andere Behandlungen	laufend (September 2018) (Status der BT-Gruppe unklar) <sup>d</sup>
POP-ART	Studienregistereintrag, ACTRN12606000157572, [41]	prospektiv vergleichende Kohortenstudie, 78	LDR-BT vs. EBRT, HDR-BT + EBRT	unklar <sup>e</sup>
<p>a: Es wurden Ergebnisse [42] publiziert, die jedoch für die vorliegende Fragestellung nicht verwertbar waren.</p> <p>b: Hierbei handelt es sich um eine Begleitstudie zu der Studie SPIRIT [11].</p> <p>c: Obwohl das Studienende für April 2004 geplant war, konnten bisher keine publizierten Studienergebnisse identifiziert werden.</p> <p>d: In dieser Studie blieben die Patienten, die mittels Brachytherapie behandelt worden waren, in der Auswertung nach 3 Jahren aufgrund der geringen Anzahl von rekrutierten Patienten unberücksichtigt [23]. Die genaue Anzahl der Patienten mit LDR-BT konnte in einer Autorenanfrage nicht geklärt werden (siehe Tabelle 6). Ebenso blieb unklar, ob diese Patienten aktuell noch nachbeobachtet werden und in der geplanten Auswertung nach 5 Jahren, die laut Studienautoren innerhalb der kommenden 12 Monate publiziert werden soll, berücksichtigt werden.</p> <p>e: Laut Studienregistereintrag erfolgte seit Mai 2006 keine Änderung des Eintrages.</p> <p>AS: Active Surveillance; EBRT: perkutane Strahlentherapie; HDR- / LDR-BT: High- / Low-Dose-Rate-Brachytherapie; RAP: roboterassistierte Prostatektomie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RP: radikale Prostatektomie; vs.: versus</p>				

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

#### A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Patientenzahl (eingeschlossen) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
Ferrer 2008 <sup>b</sup>	prospektive vergleichende Kohortenstudie	614 <sup>c</sup>	LDR-BT	RRP oder EBRT	Spanien (10 Kliniken); 04/2003–03/2005	Nachbeobachtungs- dauer: ≥ 2 Jahre	<b>primär:</b> allgemeine gesundheits- bezogene Lebensqualität, Symptome und Funk- tionsstörungen sowie Beeinträchtigungen <b>sekundär:</b> k. A.
SPIRIT	RCT	34 <sup>d</sup>	LDR-BT	RP	Nordamerika (31 Kliniken); 09/2002–07/2005	mediane Nachbeobachtungs- dauer: 5,2 Jahre [3,2; 6,5] <sup>e, f</sup>	<b>primär:</b> k. A. <b>sekundär:</b> Symptome und Funk- tionsstörungen sowie Beeinträchtigungen
van Tol- Geerdink 2013	prospektive vergleichende Kohortenstudie	240	LDR-BT	RP oder EBRT <sup>g</sup>	Niederlande (3 Kliniken); 03/2008–02/2011	Nachbeobachtungs- dauer: 12 Monate	<b>primär:</b> k. A. <b>sekundär:</b> Symptome und Funk- tionsstörungen sowie Beeinträchtigungen

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl (eingeschlossen) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Eingeschlossene Studien, deren Ergebnisse nicht herangezogen wurden</b>							
Boettcher 2012 <sup>h</sup>	prospektive vergleichende Kohortenstudie	389	LDR-BT	RP	Deutschland (1 Klinik); 11/1999– 12/2006	Nachbeobachtungs- dauer: 3 Jahre	<b>primär:</b> k. A. <b>sekundär:</b> allgemeine gesundheits- bezogene Lebensqualität, Symptome und Funk- tionsstörungen sowie Beeinträchtigungen
Chien 2017 <sup>i</sup>	prospektive vergleichende Kohortenstudie	3029	LDR-BT	RP oder EBRT oder AS	USA (14 Kliniken); 02/2011–11/2014	Nachbeobachtungs- dauer: 24 Monate	<b>primär:</b> k. A. <b>sekundär:</b> Symptome und Funk- tionsstörungen sowie Beeinträchtigungen
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Die Studie wurde bereits in die vorangegangene IQWiG-Bewertung N10-01 eingeschlossen. Für den vorliegenden Rapid Report wurden weitere Folgepublikationen identifiziert.</p> <p>c: Entgegen der ersten Publikation aus 2008 wurden in der neu identifizierten Publikation aus 2010 [15] Patienten mit (neo-)adjuvanter Hormontherapie explizit aus der Analyse ausgeschlossen. Hierdurch reduzierte sich die Anzahl ausgewerteter Patienten auf 435.</p> <p>d: Für den berichteten Vergleich LDR-BT versus RP waren insgesamt 190 Patienten eingeschlossen worden, von denen jedoch nur 34 randomisiert zugeteilt worden waren. Die übrigen 156 Patienten blieben für die vorliegende Nutzenbewertung aufgrund von relevanten Baselineunterschieden unberücksichtigt.</p> <p>e: [Minimum; Maximum]</p> <p>f: Die Angabe bezieht sich auf die gesamte Studienpopulation inklusive der 156 nicht randomisierten Patienten, die für den vorliegenden Bericht unberücksichtigt blieben.</p> <p>g: Die Patienten, die mithilfe einer Kryotherapie behandelt worden waren, blieben unberücksichtigt.</p> <p>h: Die Studie wurde nicht herangezogen, da nur von 99 der 389 eingeschlossenen Patienten (25,4 %) in die Auswertung einbezogen wurden.</p> <p>i: Die Studie wurde nicht herangezogen, da zu allen Auswertungszeitpunkten Daten von &lt; 70 % der eingeschlossenen Patienten vorliegen.</p> <p>AS: beobachtendes Abwarten (Active Surveillance); EBRT: perkutane Strahlentherapie; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; k. A.: keine Angabe; LDR-BT: Low-Dose-Rate-Brachytherapie; MW: Mittelwert; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R(R)P: radikale (retropubische) Prostatektomie; TNM: Tumor-Nodus-Metastasis; vs.: versus</p>							

Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>RCT</b>		
SPiRiT	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prostatakarzinom im Tumorstadium T1c bis T2aN0M0, Gleason-Score ≤ 6, PSA-Level ≤ 10 ng/ml</li> <li>▪ Prostatavolumen &lt; 60 ml</li> <li>▪ Diagnosestellung innerhalb der vergangenen 120 Tage</li> <li>▪ Alter ≤ 75 Jahre bei Diagnosestellung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ beidseitiger Befall der Prostata</li> <li>▪ noch nicht abgeschlossene neoadjuvante Hormontherapie oder mit Therapiedauer von &gt; 120 Tagen</li> <li>▪ frühere operative Behandlung eines malignen oder benignen Prostatatumors (schließt u. a. TUR-P / -B und Kryotherapie ein)</li> <li>▪ frühere Bestrahlung des Beckens</li> <li>▪ bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankung oder maligne Erkrankung innerhalb der vergangenen 5 Jahre</li> </ul>
<b>Prospektive vergleichende Kohortenstudien</b>		
Ferrer 2008 <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinisch lokal begrenztes Prostatakarzinom im Tumorstadium T1 oder T2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ frühere TUR-P</li> <li>▪ neoadjuvante oder adjuvante Hormontherapie<sup>b</sup></li> </ul>
van Tol-Geerdink 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ primäres lokal begrenztes Prostatakarzinom im Tumorstadium T1 bis T3aN0M0</li> <li>▪ Indikation zur Behandlung mittels RP und EBRT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kontraindikation für OP (z. B. wegen kardiovaskulärer Erkrankungen) oder EBRT (z. B. wegen Morbus Crohn)</li> <li>▪ mentale oder kognitive Einschränkungen</li> <li>▪ Präferenz von beobachtendem Abwarten</li> </ul> <p>für LDR-BT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ geringes oder großes Prostatavolumen (&lt; 20 ml oder &gt; 50 ml), PSA &gt; 15 ng/ml, Gleason-Score &gt; 7</li> <li>▪ schwere Symptomatik der Harnwege (erforderliche Medikation, IPSS &gt; 12 und / oder maximale Harnflussrate &lt; 15 ml/Sek.</li> </ul>
<p>a: Die Studie wurde bereits in die vorangegangene IQWiG-Bewertung N10-01 eingeschlossen.  b: Entgegen der ersten Publikation aus 2008 wurden in der neu identifizierten Publikation aus 2010 [15] Patienten mit (neo-)adjuvanter Hormontherapie aus der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>EBRT: perkutane Strahlentherapie; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; IPSS: International Prostate Symptom Score; k. A.: keine Angabe; LDR-BT: Low-Dose-Rate-Brachytherapie; OP: Operation; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RP: radikale Prostatektomie; TNM: Tumor-Nodus-Metastasis; TUR-B / -P: transurethrale Resektion der Harnblase / Prostata</p>		

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den Studien

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
<b>RCTs</b>			
SPiRiT	<b>LDR-BT</b> keine näheren Angaben zur Implantationstechnik verwendete Isotope: Implantation von Jod <sup>125</sup> oder Palladium <sup>103</sup>	<b>RP</b> radikale Prostatektomie ohne nähere Angaben zur Operationstechnik	keine Begleittherapien berichtet
<b>Prospektive vergleichende Kohortenstudien</b>			
Ferrer 2008 <sup>a</sup>	<b>LDR-BT</b> keine näheren Angaben zur Implantationstechnik verwendete Isotope: Implantation von Jod <sup>125</sup> (144 Gy); D90: 152 Gy; V100: 93 %	<b>RP</b> radikale retropubische Prostatektomie (Einsatz einer nervenschonenden Technik lag im Ermessen des Chirurgen)  <b>EBRT</b> 3D-CRT; mittlere Dosis für das Prostata- zielvolumen: 74 Gy; Bestrahlung mit 1,8– 2 Gy/Tag an 5 Tagen/Woche	neoadjuvante Hormontherapie (Antiandrogene und / oder LHRH-Analoga) bei 31,6 % der LDR-BT- Gruppe, bei 8,2 % der RP-Gruppe und bei 33,7 % der EBRT-Gruppe
van Tol-Geerdink 2013	<b>LDR-BT</b> keine näheren Angaben zur Implantationstechnik verwendete Isotope: k. A.	<b>RP</b> roboterassistiert, laparoskopisch (60 %), laparoskopisch (25 %) und laparotomisch (15 %), nervenschonende Technik (81 %)  <b>EBRT</b> intensitätsmodulierte Strahlentherapie (Äquivalenzdosis: 78 Gy); bei 116/123 der Patienten erfolgte die Bestrahlung mit Einsatz eines endorektalen Ballons	<b>LDR-BT-Gruppe:</b> keine Begleittherapien berichtet  <b>RP-Gruppe:</b> keine postoperative Strahlentherapie innerhalb von 1 Jahr  <b>EBRT-Gruppe:</b> 5 der 123 Patienten (4,1 %) erhielten eine adjuvante ADT
<p>a: Die Studie wurde bereits in die vorangegangene IQWiG-Bewertung N10-01 eingeschlossen. Für den vorliegenden Rapid Report wurden weitere Folgepublikationen identifiziert.</p> <p>3D-CRT: dreidimensionale konformale Strahlentherapie; ADT: Androgendeprivationstherapie; D90: mittlere Dosis, die 90 % der Prostata umschließt; EBRT: perkutane Strahlentherapie („external beam radiotherapy“); Gy: Gray; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; LDR-BT: Low-Dose-Rate-Brachytherapie; LHRH: luteinisierendes Hormon-releasing-Hormon („luteinizing hormone-releasing hormone“); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RP: radikale Prostatektomie; V100: Volumen der Prostata, das mit 100 % der Zieldosis bestrahlt wurde</p>			

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppen	N	Alter [Jahre] MW (SD)	TNM-Klassifikation			Gleason-Score MW (SD)	PSA-Wert [ng/ml] MW (SD)	Pat. mit (neo-) adjuvanter Hormontherapie N (%)	Studien- / Therapie- abbrucher n (%)
			T1 N (%)	T2 N (%)	> T2 N (%)				
<b>RCTs</b>									
SPIRIT									
LDR-BT	17	61,4 (6,2) <sup>a</sup>	k. A.	k. A.	0 <sup>b</sup>	≤ 6 <sup>b</sup>	5,5 (2,1) <sup>a</sup>	k. A.	2 (11,8) <sup>c</sup>
RP	17	59,4 (5,9) <sup>a</sup>	k. A.	k. A.	0 <sup>b</sup>	≤ 6 <sup>b</sup>	5,3 (2,8) <sup>a</sup>	k. A.	2 (11,8) <sup>c</sup>
<b>Prospektive vergleichende Kohortenstudien</b>									
Ferrer 2008 <sup>d</sup>									
LDR-BT	275	66,9 (6,5)	224 (81,5)	51 (18,5)	0	5,7 (4,4)	6,9 (2,3)	87 (31,6)	35 <sup>e</sup> . <sup>e</sup> (12,7) <sup>c</sup> . <sup>e</sup>
RP	134	64,0 (5,5)	88 (65,7)	46 (34,3)	0	6,8 (6,2)	7,9 (3,3)	11 (8,2)	12 <sup>e</sup> . <sup>e</sup> (9) <sup>c</sup> . <sup>e</sup>
EBRT	205	69,2 (5,5)	106 (51,7)	95 (46,3)	k. A. <sup>f</sup>	6,0 (1,1)	10,1 (7,9)	69 (33,7)	26 <sup>e</sup> . <sup>e</sup> (12,7) <sup>c</sup> . <sup>e</sup>
van Tol-Geerdink 2013									
LDR-BT	28	64 (5)	k. A.	k. A.	0	k. A. (100 % ≤ 7)	k. A. (100 % ≤ 20)	k. A.	3 <sup>c</sup> (11)
RP	170	64 (5)	k. A.	k. A.	15 <sup>c</sup> (9)	k. A. (97 % ≤ 7)	k. A. (94 % ≤ 20)	k. A.	27 <sup>c</sup> (16)
EBRT	42	65 (6)	k. A.	k. A.	7 <sup>c</sup> (16)	k. A. (91 % ≤ 7)	k. A. (91 % ≤ 20)	5 (17,9) <sup>c</sup>	6 <sup>c</sup> (14)
<p>a: Für den vorliegenden Bericht wurden nur die Patienten berücksichtigt, die den Behandlungsarmen randomisiert zugeteilt wurden (N = 34). Die Baselinedaten wurden jedoch ausschließlich für die gesamte Studienpopulation von N = 190 (inklusive der Patienten mit freier Therapiewahl) zum Vergleich LDR-BT versus RP berichtet.</p> <p>b: aus den Einschlusskriterien abgeleitet</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: Die Studie wurde bereits in die vorangegangene IQWiG-Bewertung N10-01 eingeschlossen. Die Angaben in dieser Tabelle beziehen sich auf die Studienpopulation aus der ersten Ergebnispublikation aus 2008 [16].</p> <p>e: Rücklaufquote der Fragebögen nach 24 Monaten</p> <p>f: Für 4 (2 %) Patienten war das Tumorstadium unbekannt.</p> <p>EBRT: perkutane Strahlentherapie; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; LDR-BT: Low-Dose-Rate-Brachytherapie; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RP: radikale Prostatektomie; SD: Standardabweichung</p>									

Tabelle 13: Berücksichtigung relevanter Einflussfaktoren: Adjustierung beziehungsweise Vergleichbarkeit zwischen Behandlungsgruppen

Nr.	Studienkürzel	Alter	TNM-Stadium	PSA	Gleason-Score	Prostatagröße	Begleit- erkrankung	Lebensqualität (Baselinewert)
<b>RCTs</b>								
1	SPIRIT	-	-	-	-	-	-	-
<b>Prospektive vergleichende Kohortenstudien</b>								
2	Ferrer 2008 <sup>a</sup>	●	●	●	●	○	○	●
3	van Tol-Geerdink 2013	○	○	○	○	○	○	-
<p>●: Adjustierung; ○: Vergleichbarkeit zwischen Behandlungsgruppen; ○: keine Berücksichtigung; -: nicht relevant</p> <p>a: Die Studie wurde bereits in die vorangegangene IQWiG-Bewertung N10-01 eingeschlossen. Die Angaben in dieser Tabelle beziehen sich auf die Studienpopulation aus den Ergebnispublikationen aus 2008 [16] und 2010 [15].</p> <p>EBRT: perkutane Strahlentherapie; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; LDR-BT: Low-Dose-Rate-Brachytherapie; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RP: radikale Prostatektomie; TNM: Tumor-Nodus-Metastasis; vs.: versus</p>								

### A3.2.2 Einschätzung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials ist getrennt nach Studientyp (RCTs und prospektive vergleichende Kohortenstudien) in den beiden folgenden Tabellen (Tabelle 14 und Tabelle 15) dargestellt.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (RCTs)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung			Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung		
SPIRIT <sup>a</sup>	unklar <sup>b</sup>	unklar	nein	nein	nein <sup>c</sup>	nein <sup>d</sup>	hoch
<p>a: Die Einstufungen beziehen sich auf die Angaben zu den randomisierten Patienten.  b: Es wurden keine Details zur Erzeugung der Randomisierungssequenz berichtet.  c: Im Studienregistereintrag werden ausschließlich Endpunkte aufgeführt, die in der Ergebnispublikation nicht berichtet werden.  d: Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen. Anstelle der geplanten 1980 Patienten wurden nur 190 Patienten eingeschlossen. Nur 34 dieser Patienten wurden den Behandlungsarmen randomisiert zuteilt.  RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (prospektive vergleichende Kohortenstudien)

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
Ferrer 2008 <sup>a</sup>	ja	ja	nein	nein	unklar <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	hoch <sup>d</sup>
van Tol-Geerdink 2013	ja	nein <sup>e</sup>	nein	nein	unklar <sup>f</sup>	ja	hoch <sup>d</sup>

a: Die Studie wurde bereits in die vorangegangene IQWiG-Bewertung N10-01 eingeschlossen.  
b: Im Studienregistereintrag werden Endpunkte aufgeführt, die nicht für alle Auswertungszeitpunkte berichtet werden.  
c: In den beiden ersten Ergebnispublikationen [15,16] werden abweichende Studienpopulationen betrachtet. Zudem weichen die präsentierten Analysen der Publikationen voneinander ab.  
d: Das Verzerrungspotenzial ist bereits durch das Studiendesign und die fehlende randomisierte Gruppenzuteilung als hoch einzustufen.  
e: Für den Vergleich LDR-BT versus EBRT lag ein statistisch signifikanter Baselineunterschied im Anteil der Patienten mit Tumorstadium  $\leq 2$  vor. Da sich in allen anderen Baselineparametern kein statistisch signifikanter Unterschied, wurde eine Adjustierung als verzichtbar eingeschätzt.  
f: Die geplanten Endpunkte waren unklar, da kein Studienregistereintrag, Studienprotokoll oder keine Designpublikation verfügbar war.

EBRT: perkutane Strahlentherapie; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; LDR-BT: Low-Dose-Rate-Brachytherapie

### A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

#### A3.3.1 Gesamtüberleben (einschließlich krankheitsspezifisches Überleben)

##### A3.3.1.1 Ergebnisse aus der Aktualisierungsrecherche

In der Aktualisierungsrecherche des aktuellen Rapid Reports wurden keine verwertbaren Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben (einschließlich krankheitsspezifisches Überleben) identifiziert.

##### A3.3.1.2 Ergebnisse aus dem Rapid Report N10-01

Im Rapid Report N10-01 wurden die Daten zum Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben als nicht interpretierbar klassifiziert und festgestellt, dass „weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Vorteil oder Nachteil“ der Brachytherapie im Vergleich zu den anderen Behandlungsoptionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens vorlag.

##### A3.3.1.3 Zusammenfassende Bewertung

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse des vorangegangenen Rapid Reports N10-01 lagen zum Endpunkt Gesamtüberleben weiterhin keine verwertbaren Daten vor.

### **A3.3.2 Krankheitsfreies Überleben**

#### **A3.3.2.1 Ergebnisse aus der Aktualisierungsrecherche**

In der Aktualisierungsrecherche des aktuellen Rapid Reports wurden keine verwertbaren Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben (definiert als Überleben ohne Krankheitssymptome) identifiziert.

#### **A3.3.2.2 Ergebnisse aus dem Rapid Report N10-01**

Im Rapid Report N10-01 wurden keine Daten zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben identifiziert.

#### **A3.3.2.3 Zusammenfassende Bewertung**

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse des vorangegangenen Rapid Reports N10-01 lagen zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben weiterhin keine Daten vor.

### **A3.3.3 PSA-basiertes rezidivfreies Überleben**

#### **A3.3.3.1 Ergebnisse aus der Aktualisierungsrecherche**

In der Aktualisierungsrecherche des aktuellen Rapid Reports wurden keine verwertbaren Ergebnisse zum Endpunkt PSA-basiertes rezidivfreies Überleben identifiziert.

#### **A3.3.3.2 Ergebnisse aus dem Rapid Report N10-01**

Im Rapid Report N10-01 wurde der Endpunkt PSA-basiertes rezidivfreies Überleben als ein (zumindest für das lokal begrenzte Prostatakarzinom) nicht validiertes und insbesondere ein nicht für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen konzipiertes Surrogat eingestuft. Aufgrund der mangelhaften Interpretierbarkeit der Ergebnisse für den Vergleich der Behandlungsgruppen ließen sich keine ausreichend belastbaren Schlussfolgerungen im Hinblick auf einen Vor- oder Nachteil der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den anderen Behandlungsoptionen ziehen.

#### **A3.3.3.3 Zusammenfassende Bewertung**

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse des vorangegangenen Rapid Reports N10-01 konnte für den Endpunkt PSA-basiertes rezidivfreies Überleben keine belastbare Aussage hinsichtlich eines Vor- oder Nachteils der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den anderen Behandlungsoptionen getroffen werden.

### **A3.3.4 Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### **A3.3.4.1 Ergebnisse aus der Aktualisierungsrecherche**

In der Aktualisierungsrecherche des vorliegenden Rapid Reports wurden zum Endpunkt allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität weitere Daten in 1 Dokument zu einer bereits in die IQWiG-Bewertung N10-01 eingeschlossenen Studie (Ferrer 2008) identifiziert.

Endpunktspezifisch wies die Studie wie bereits endpunktübergreifend ein hohes Verzerrungspotenzial auf (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>RCTs</b>						
SPIRIT			Endpunkt nicht erhoben			
<b>Prospektive vergleichende Kohortenstudien</b>						
Ferrer 2008 <sup>a</sup>	hoch	nein	nein <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	ja	hoch
van Tol-Geerdink 2013			Endpunkt nicht erhoben			
a: Die Bewertung bezieht sich auf die für den vorliegenden Rapid Report neu identifizierten Ergebnisse der Auswertung nach 36 Monaten [15]. b: hoher Anteil von Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden c: Die Studienpopulationen und Analyse Kriterien wichen in den einzelnen Publikationen teilweise voneinander ab. ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

In dem Dokument fanden sich für die Vergleiche LDR-Brachytherapie versus RP (siehe Tabelle 17) und versus EBRT (siehe Tabelle 18) ausschließlich verwertbare Ergebnisse des PCS des SF-36 nach 36 Monaten.

Tabelle 17: Ergebnisse zur allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Low-Dose-Rate-Brachytherapie versus radikale Prostatektomie)

Studie Gruppen	Zeitpunkt (Monate)	N	PCS	MCS
<b>Ferrer 2008<sup>a</sup></b>				
LDR-BT	Baseline	185	54,2 (4,9)	53,3 (6,7)
RP		123	53,1 (6,2)	54,1 (5,9)
LDR-BT	36	155	k. A. <sup>b</sup>	k. A. <sup>b</sup>
RP		109	k. A. <sup>b</sup>	k. A. <sup>b</sup>
p-Wert <sup>c</sup>			0,544	k. A.
<p>SF-36: Wertebereich 0–100 (höhere Werte zeigen eine geringere Beeinträchtigung und somit eine höhere allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität an)</p> <p>a: Dargestellt werden die Mittelwerte (Standardabweichung). Bei den für die Baseline angegebenen Werten handelt es sich um die Patienten, die keine Hormontherapie erhalten hatten und für die Auswertung nach 36 Monaten herangezogen wurden [15].</p> <p>b: Es wurden nur nicht adjustierte HRQoL-Werte berichtet. Diese werden im Bericht nicht dargestellt.</p> <p>c: GEE-Modell adjustiert nach Alter, Prostatavolumen, Risikogruppe (basierend auf TNM-Status, PSA-Wert, Gleason-Score)</p> <p>GEE: Generalized Estimating Equations; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; k. A.: keine Angabe; LDR-BT: Low-Dose-Rate-Brachytherapie; MCS: Mental Component Score; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PCS: Physical Component Score; PSA: prostataspezifisches Antigen; RP: radikale Prostatektomie; SF-36: Short-Form-36; TNM: Tumor-Nodus-Metastasis</p>				

Tabelle 18: Ergebnisse zur allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Low-Dose-Rate-Brachytherapie versus perkutane Strahlentherapie)

Studie Gruppen	Zeitpunkt (Monate)	N	PCS	MCS
<b>Ferrer 2008<sup>a</sup></b>				
LDR-BT	Baseline	185	54,2 (4,9)	53,3 (6,7)
EBRT		127	52,4 (5,8)	54,6 (5,2)
LDR-BT	36	155	k. A. <sup>b</sup>	k. A. <sup>b</sup>
EBRT		100	k. A. <sup>b</sup>	k. A. <sup>b</sup>
p-Wert <sup>c</sup>			0,467	k. A.
<p>SF-36: Wertebereich 0–100 (höhere Werte zeigen eine geringere Beeinträchtigung und somit eine höhere allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität an)</p> <p>a: Dargestellt werden die Mittelwerte (Standardabweichung). Bei den für die Baseline angegebenen Werten handelt es sich um die Patienten, die keine Hormontherapie erhalten hatten und für die Auswertung nach 36 Monaten herangezogen wurden [15].</p> <p>b: Es wurden nur nicht adjustierte HRQoL-Werte berichtet. Diese werden im Bericht nicht dargestellt.</p> <p>c: GEE-Modell adjustiert nach Alter, Prostatavolumen, Risikogruppe (basierend auf TNM-Status, PSA-Wert, Gleason-Score)</p> <p>EBRT: perkutane Strahlentherapie; GEE: Generalized Estimating Equations; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; k. A.: keine Angabe; LDR-BT: Low-Dose-Rate-Brachytherapie; MCS: Mental Component Score; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PCS: Physical Component Score; PSA: prostataspezifisches Antigen; TNM: Tumor-Nodus-Metastasis</p>				

Für beide Vergleiche zeigte sich für den PCS nach 36 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### **A3.3.4.2 Ergebnisse aus dem Rapid Report N10-01**

Im Rapid Report N10-01 lag hinsichtlich der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität „weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Vor- oder Nachteil“ der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den untersuchten Behandlungsoptionen vor. Die Bewertung stützte sich auf insgesamt 6 Kohortenstudien mit nur wenigen statistisch signifikanten und heterogenen Effekten.

#### **A3.3.4.3 Zusammenfassende Bewertung**

Da sich auch in den neu identifizierten Ergebnissen zu Ferrer 2008 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte, ergab sich keine Änderung gegenüber der Bewertung des vorangegangenen Rapid Reports N10-01.

#### **A3.3.5 Unerwünschte Therapienebenwirkungen und -komplikationen**

##### **A3.3.5.1 Ergebnisse aus der Aktualisierungsrecherche**

In der Aktualisierungsrecherche des aktuellen Rapid Reports wurden keine weiteren Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Therapienebenwirkungen und -komplikationen identifiziert.

##### **A3.3.5.2 Ergebnisse aus dem Rapid Report N10-01**

Im Rapid Report N10-01 ergab sich „ein Hinweis auf einen Nachteil“ der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur EBRT. Der Entscheidung gründete auf 3 Kohortenstudien mit statistisch signifikanten Unterschieden zuungunsten der LDR-Brachytherapie hinsichtlich des Risikos einer späten urogenitalen Toxizität Grad 2–3. Zudem lag für den Vergleich mit der EBRT in 1 Studie ein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von Harnröhrenstrikturen zuungunsten der LDR-Brachytherapie vor.

Für alle weiteren Ereignisse lag „weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Vor- oder Nachteil“ der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den übrigen untersuchten Behandlungsoptionen vor.

##### **A3.3.5.3 Zusammenfassende Bewertung**

Aufgrund fehlender neuer Daten für den Endpunkt unerwünschte Therapienebenwirkungen und -komplikationen ergab sich keine Änderung gegenüber der Bewertung des vorangegangenen Rapid Reports N10-01.

#### **A3.3.6 Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen**

Analog zur Vorgehensweise im Rapid Report N10-01 wurden die Ergebnisse zu den Symptomen und Funktionsstörungen sowie zur krankheitsspezifischen Lebensqualität (Beeinträchtigungen) in diesem Abschnitt gemeinsam dargestellt. In der Aktualisierungsrecherche des vorliegenden Rapid Reports fanden sich verwertbare Daten in den beiden neu identifizierten Studien SPIRIT und van Tol-Geerdink 2013 sowie in der neu identifizierten Folgepublikation

zu Ferrer 2008. Endpunktspezifisch wiesen alle 3 Studien ein hohes Verzerrungspotenzial auf (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>RCTs</b>						
SPIRIT	hoch	nein	nein <sup>a</sup>	unklar <sup>b, c</sup>	ja	hoch
<b>Prospektive vergleichende Kohortenstudien</b>						
Ferrer 2008 <sup>d</sup>	hoch	nein	nein <sup>a</sup>	nein <sup>e</sup>	ja	hoch
van Tol-Geerdink 2013	hoch	nein	nein <sup>a</sup>	ja	nein <sup>f</sup>	hoch
<p>a: hoher Anteil von Patienten (&gt; 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden</p> <p>b: Für die randomisierten Patienten wurden nur die EPIC-Subskalen Urinary Summary Score und Sexual Summary Score berichtet.</p> <p>c: Die Ergebnisse zu Darmfunktion und -symptomen waren nicht verwertbar, da hierfür keine separaten Ergebnisse für die randomisiert zugeordneten Patienten berichtet wurden.</p> <p>d: Die Bewertung bezieht sich auf die Ergebnisse des EPIC der für den vorliegenden Rapid Report neu identifizierten Auswertung nach 36 Monaten [15].</p> <p>e: Die Studienpopulationen und Analyse Kriterien wichen in den einzelnen Publikationen teilweise voneinander ab.</p> <p>f: Zu Studienbeginn zeigte sich für mehrere Subskalen des EPIC-Fragebogens zu den Harntraktfunktionen und -symptomen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>EPIC: Expanded Prostate Cancer Index Composite; ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Die neu identifizierten Daten zu den Symptomen und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen wurden allesamt anhand 1 Fragebogens (EPIC) erhoben. Die entsprechenden Ergebnisse zu den Mittelwerten, dargestellt in Tabelle 20 und Tabelle 21, werden in den nachfolgenden Abschnitten aufgeteilt nach Harntrakt-, Harninkontinenz-, Darm- und sexuelle Probleme bewertet.

Tabelle 20: Ergebnisse zu Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen – EPIC (Low-Dose-Rate-Brachytherapie versus radikale Prostatektomie)

Studie Gruppen	Zeitpunkt (Monate)	N	Urinary summary	Urinary incontinence	Urinary irritative	Bowel summary	Sexual summary	Hormonal summary
<b>RCTs</b>								
<b>SPIRIT<sup>a</sup></b>								
LDR-BT	Baseline <sup>b</sup>	16	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
RP		16	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
LDR-BT	5,2 Jahre <sup>c</sup>	15	93,37 (3,36)	k. A.	k. A.	k. A.	61,1 (25,72)	k. A.
RP	[3,2; 6,5]	15	82,87 (12,05)	k. A.	k. A.	k. A.	38,54 (28,86)	k. A.
Differenz			10,50				22,56	
[95 %-KI]			[3,88; 17,12]				[2,11; 43,01]	
(p-Wert) <sup>d</sup>			0,003 <sup>e</sup>				0,032 <sup>f</sup>	
<b>Prospektive vergleichende Kohortenstudien</b>								
<b>Ferrer 2008<sup>g</sup></b>								
LDR-BT	Baseline	185	k. A.	96,1 (11,1)	94,4 (11,1)	96,5 (7,2)	55,9 (23,3)	95,5 (8,0)
RP		123	k. A.	94,5 (15,1)	93,4 (11,1)	97,9 (3,7)	59,0 (23,5)	94,0 (9,1)
LDR-BT	36	155	k. A. <sup>h</sup>	k. A. <sup>h</sup>	k. A. <sup>h</sup>	k. A. <sup>h</sup>	k. A. <sup>h</sup>	k. A. <sup>h</sup>
RP		109	k. A. <sup>h</sup>	k. A. <sup>h</sup>	k. A. <sup>h</sup>	k. A. <sup>h</sup>	k. A. <sup>h</sup>	k. A. <sup>h</sup>
p-Wert <sup>i</sup>			k. A.	< 0,001 <sup>j</sup>	0,003 <sup>k</sup>	0,239	< 0,001 <sup>j</sup>	0,234
<b>van Tol-Geerdink 2013<sup>l</sup></b>								
LDR-BT	Baseline	28	93 <sup>m</sup> (8)	96 (12)	92 (7)	98 <sup>n</sup> (3)	56 <sup>o</sup> (23)	k. A.
RP		160	87 <sup>m</sup> (12)	93 (16)	85 (13)	96 <sup>n</sup> (7)	60 <sup>o</sup> (21)	k. A.
LDR-BT	12	25	90 <sup>p</sup> (10)	95 (16)	88 (10)	95 <sup>q</sup> (6)	46 <sup>r, s</sup> (23)	k. A.
RP		143	82 <sup>p</sup> (15)	69 (28)	91 (9)	95 <sup>q</sup> (7)	29 <sup>r, s</sup> (17)	k. A.
MD [95%-KI];			8,00 [1,84;14,16];	26,00 [14,61;37,39];	-3,00 [-6,92;0,92];	0,00 [-2,94;2,94];	17 [9,14;24,86]	k. A.
p-Wert <sup>t</sup>			0,011 <sup>u</sup>	< 0,001 <sup>v</sup>	0,132	> 0,999	< 0,001 <sup>w</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ergebnisse zu Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen – EPIC (Low-Dose-Rate-Brachytherapie versus radikale Prostatektomie) (Fortsetzung)

EPIC: Wertebereich 0–100 (höhere Werte zeigen eine geringere Beeinträchtigung)

a: Ergebnisse wurden als Mittelwert (Standardabweichung) angegeben

b: Die Baselinedaten wurden ausschließlich für die gesamte Studienpopulation inklusive der nicht randomisierten Patienten angegeben.

c: Mediane Nachbeobachtungsdauer [Minimum; Maximum] der gesamten Studienkohorte. Eine separate Angabe der Nachbeobachtungsdauer der randomisierten Patienten wurde nicht gemacht.

d: Effekt, KI und p-Wert: eigene Berechnung (t-Test)

e: Hedges' g: 1,15 [0,37; 1,94]

f: Hedges' g: 0,80 [0,05; 1,55]

g: Dargestellt werden die Mittelwerte (Standardabweichung). Bei den für die Baseline angegebenen Werten handelt es sich um die Patienten, die für die neu identifizierte Auswertung nach 36 Monaten herangezogen wurden [15].

h: Es wurden nur nicht adjustierte HRQoL-Werte berichtet. Diese werden im Bericht nicht dargestellt.

i: GEE-Modell adjustiert nach Alter, Prostatavolumen, Risikogruppe (basierend auf TNM-Status, PSA-Wert, Gleason-Score), Hormonbehandlung

j: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der LDR-BT; klinische Relevanz des Effekts unklar

k: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der RP; klinische Relevanz des Effekts unklar

l: Dargestellt werden die Mittelwerte (Standardabweichung).

m: Zusätzlich wurden die Ergebnisse getrennt nach Function Score (LDR-BT: 97 [7] / RP: 93 [11]) und Bother Score (LDR-BT: 91 [9] / RP: 83 [15]) berichtet.

n: Zusätzlich wurden die Ergebnisse getrennt nach Function Score (LDR-BT: 97 [4] / RP: 95 [8]) und Bother Score (LDR-BT: 99 [3] / RP: 97 [6]) berichtet.

o: Zusätzlich wurden die Ergebnisse getrennt nach Function Score (LDR-BT: 50 [25] / RP: 52 [21]) und Bother Score (LDR-BT: 70 [26] / RP: 78 [25]) berichtet.

p: Zusätzlich wurden die Ergebnisse getrennt nach Function Score (LDR-BT: 96 [10] / RP: 81 [18]) und Bother Score (LDR-BT: 87 [12] / RP: 83 [14]) berichtet.

q: Zusätzlich wurden die Ergebnisse getrennt nach Function Score (LDR-BT: 94 [6] / RP: 94 [8]) und Bother Score (LDR-BT: 96 [7] / RP: 96 [7]) berichtet.

r: Zusätzlich wurden die Ergebnisse getrennt nach Function Score (LDR-BT: 39 [23] / RP: 22 [17]) und Bother Score (LDR-BT: 62 [28] / RPT: 43 [26]) berichtet.

s: Die Fragen zu sexuellen Symptomen und Funktionsstörungen blieben von insgesamt 8 zusätzlichen Patienten (3,3 % aller eingeschlossenen Patienten) unbeantwortet, deren Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht berichtet wurde. Zur eigenen Berechnung der p-Werte wurde angenommen, dass die Antworten von 1 (LDR-BT) und 6 (RP) Patienten fehlen.

t: eigene Berechnung (t-Test)

u: Hedges' g: 0,55 [0,12; 0,98]

v: Hedges' g: 0,97 [0,54; 1,41]

w: Hedges' g: 0,94 [0,49; 1,34]

EPIC: Expanded Prostate Cancer Index Composite; GEE: Generalized Estimating Equations; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LDR-BT: Low-Dose-Rate-Brachytherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RP: radikale Prostatektomie; TNM: Tumor-Nodus-Metastasis

Tabelle 21: Ergebnisse zu Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen – EPIC (Low-Dose-Rate-Brachytherapie versus perkutane Strahlentherapie)

Studie Gruppen	Zeitpunkt (Monate)	N	Urinary summary	Urinary incontinence	Urinary irritative	Bowel summary	Sexual summary	Hormonal summary
<b>Ferrer 2008<sup>a, b</sup></b>								
LDR-BT	Baseline	185	k. A.	96,1 (11,1)	94,4 (11,1)	96,5 (7,2)	55,9 (23,3)	95,5 (8,0)
EBRT		127	k. A.	96,3 (9,9)	95,5 (9,5)	97,8 (4,5)	54,1 (23,2)	95,7 (8,4)
LDR-BT	36	155	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>
EBRT		100	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>
p-Wert <sup>d</sup>			k. A.	0,798	0,981	0,04 <sup>e</sup>	0,689	0,112
<b>van Tol-Geerdink 2013<sup>a</sup></b>								
LDR-BT	Baseline	28	93 <sup>f</sup> (8)	96 (12)	92 (7)	98 <sup>g</sup> (3)	56 <sup>h</sup> (23)	k. A.
EBRT		42	85 <sup>f</sup> (13)	92 (14)	82 (14)	95 <sup>g</sup> (8)	58 <sup>h</sup> (24)	k. A.
LDR-BT	12	25	90 <sup>i</sup> (10)	95 (16)	88 (10)	95 <sup>i</sup> (6)	46 <sup>k,1</sup> (23)	k. A.
EBRT		36	88 <sup>i</sup> (13)	86 (19)	89 (11)	94 <sup>i</sup> (10)	52 <sup>k,1</sup> (26)	k. A.
MD [95%-KI]; p-Wert <sup>m</sup>			2,00 [-4,18; 8,18]; 0,520	9,00 [-0,29; 18,29]; 0,057	-1,00 [-6,52; 4,52]; 0,718	1,00 [-3,48; 5,48]; 0,657	-6,00 [-19,18; 7,18]; 0,366	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ergebnisse zu Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen – EPIC (Low-Dose-Rate-Brachytherapie versus perkutane Strahlentherapie) (Fortsetzung)

EPIC: Wertebereich 0–100 (höhere Werte zeigen eine geringere Beeinträchtigung)

a: Dargestellt wurden die Mittelwerte (Standardabweichung).

b: Bei den für die Baseline angegebenen Werten handelte es sich um die Patienten, die für die neu identifizierte Auswertung nach 36 Monaten herangezogen wurden [15].

c: Es wurden nur nicht adjustierte HRQoL-Werte berichtet. Diese werden im Bericht nicht dargestellt.

d: GEE-Modell adjustiert nach Alter, Prostatavolumen, Risikogruppe (basierend auf TNM-Status, PSA-Wert, Gleason-Score), Hormonbehandlung

e: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der LDR-BT; klinische Relevanz des Effekts unklar

f: Zusätzlich wurden die Ergebnisse getrennt nach Function Score (LDR-BT: 97 [7] / EBRT: 91 [4]) und Bother Score (LDR-BT: 91 [9] / EBRT: 82 [15]) berichtet.

g: Zusätzlich wurden die Ergebnisse getrennt nach Function Score (LDR-BT: 97 [4] / EBRT: 95 [8]) und Bother Score (LDR-BT: 99 [3] / EBRT: 96 [8]) berichtet.

h: Zusätzlich wurden die Ergebnisse getrennt nach Function Score (LDR-BT: 50 [25] / EBRT: 49 [26]) und Bother Score (LDR-BT: 70 [26] / EBRT: 78 [28]) berichtet.

i: Zusätzlich wurden die Ergebnisse getrennt nach Function Score (LDR-BT: 96 [10] / EBRT: 91 [13]) und Bother Score (LDR-BT: 87 [12] / EBRT: 85 [14]) berichtet.

j: Zusätzlich wurden die Ergebnisse getrennt nach Function Score (LDR-BT: 94 [6] / EBRT: 92 [12]) und Bother Score (LDR-BT: 96 [7] / EBRT: 94 [11]) berichtet.

k: Zusätzlich wurden die Ergebnisse getrennt nach Function Score (LDR-BT: 39 [23] / EBRT: 43 [27]) und Bother Score (LDR-BT: 62 [28] / EBRT: 73 [32]) berichtet.

l: Die Fragen zu sexuellen Symptomen und Funktionsstörungen blieben von insgesamt 8 zusätzlichen Patienten (3,3 % aller eingeschlossenen Patienten) unbeantwortet, deren Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht berichtet wurde. Zur eigenen Berechnung der p-Werte wurde angenommen, dass pro Behandlungsgruppe die Antworten von jeweils 1 der ausgewerteten Patienten fehlen.

m: eigene Berechnung (t-Test)

EBRT: perkutane Strahlentherapie; EPIC: Expanded Prostate Cancer Index Composite; GEE: Generalized Estimating Equations; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LDR-BT: Low-Dose-Rate-Brachytherapie; MD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PSA: prostataspezifisches Antigen; TNM: Tumor-Nodus-Metastasis

Zum Vergleich LDR-Brachytherapie versus RP oder EBRT berichtete 1 Studie (van Tol-Geerdink 2013) neben den Mittelwerten des EPIC auch Ergebnisse einer Responderanalyse. Aus dieser Analyse waren für den vorliegenden Bericht jedoch nur die Ergebnisse zu den Dimensionen Bowel Summary, Sexual Summary und Urinary Incontinence verwertbar, da die (verteilungsbasierten) MIDs dieser Dimensionen durch eine aktuelle Validierungsstudie [43] gestützt wurden. Auf Basis der Responderanalysen zeigte sich nach 12 Monaten für den Vergleich LDR-Brachytherapie versus RP für die Dimensionen Sexual Summary [p-Wert < 0,001] und Urinary Incontinence [p-Wert = 0,012] ein statistisch signifikanter Unterschied, nicht aber in der Dimension Bowel Summary. Im Vergleich der LDR-Brachytherapie mit der EBRT zeigte sich für keine der 3 Dimensionen in den Responderanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied.

### **A3.3.6.1 Harntraktprobleme**

#### **A3.3.6.1.1 Ergebnisse aus der Aktualisierungsrecherche**

Die Bewertung des Endpunkts Harntraktprobleme basiert auf Ergebnissen aus den EPIC-Subskalen Urinary Summary und Urinary Irritative. Für den Vergleich LDR-Brachytherapie versus RP zeigte sich im Hinblick auf Harntraktprobleme in der RCT SPIRIT nach 5,2 Jahren in den Ergebnissen des EPIC (Urinary Summary) ein statistisch signifikanter und zugleich klinisch relevanter Unterschied (Hedges' g: 1,15 [0,37; 1,94]) zugunsten der LDR-Brachytherapie (siehe Tabelle 20). Verwertbare Daten zur Subskala Urinary Irritative wurden in dieser Studie nicht berichtet.

In der Kohortenstudie Ferrer 2008 zeigte sich für die Subskala Urinary Irritative nach 36 Monaten hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der RP (siehe Tabelle 20). Die klinische Relevanz dieses Effekts blieb jedoch unklar. Verwertbare Daten zur Subskala Urinary Summary waren in dieser Studie nicht verfügbar.

In der Kohortenstudie van Tol-Geerdink 2013 zeigte sich für die Subskala Urinary Summary nach 12 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur RP. Der Effekt wurde jedoch als nicht klinisch relevant bewertet (Hedges' g: 0,55 [0,12; 0,98]). (siehe Tabelle 20). Für die Subskala Urinary Summary zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der LDR-Brachytherapie und der RP.

Für den Vergleich LDR-Brachytherapie versus EBRT fanden sich in den entsprechenden Ergebnissen des EPIC weder nach 12 (van Tol-Geerdink 2013) noch nach 36 Monaten (Ferrer 2008) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 21).

#### **A3.3.6.1.2 Ergebnisse aus dem Rapid Report N10-01**

Im Rapid Report N10-01 lag „ein Hinweis auf einen Nachteil“ der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur RP hinsichtlich der Beeinträchtigung durch Harntraktfunktionsstörungen vor. Diese Bewertung stützte sich auf die Ergebnisse von insgesamt 6 Kohortenstudien und

verschiedenen Erhebungsinstrumenten: University of California Los Angeles prostate cancer index (Davis 2001 [44], Kobuke 2009 [45], Smith 2009 [46]), International prostate symptom score (Kobuke 2009), International Continence Society für Männer (Kirschner-Hermanns 2008 [47]), American Urological Association Symptom Score (Bradley 2004 [48]) und EPIC (Ferrer 2008 [16]). Im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen ergab sich „weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Vor- oder Nachteil“ der LDR-Brachytherapie.

### **A3.3.6.1.3 Zusammenfassende Bewertung**

Die Ergebnisse der Studie Ferrer 2008 zuungunsten der LDR-Brachytherapie wurden bereits in Form der Analyse inkl. der Patienten mit (neo-)adjuvanter Hormontherapie im Bericht N10-01 berücksichtigt. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse des vorangegangenen Rapid Reports N10-01 zeigt sich eine heterogene Datenlage. Bezüglich des Unterschiedes zuungunsten der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur RP hinsichtlich der Beeinträchtigung durch Harnfunktionsstörungen wurden keine neuen Daten identifiziert. Demgegenüber zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur RP im Hinblick auf Harntraktprobleme in 2 neu identifizierten Studien. Da die Ergebnisse auf verschiedenen Erhebungsinstrumenten und durchweg auf Studien mit hohem Verzerrungspotenzial basieren, ließ sich hinsichtlich Harntraktprobleme aufgrund der heterogenen Datenlage keine Aussage zu einem Unterschied der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur RP ableiten. Gleiches gilt für die Vergleiche mit allen anderen Behandlungsoptionen.

### **A3.3.6.2 Harninkontinenzprobleme**

#### **A3.3.6.2.1 Ergebnisse aus der Aktualisierungsrecherche**

Die Bewertung des Endpunkts Harninkontinenzprobleme basiert auf Ergebnissen aus der EPIC-Subskala Urinary Incontinence. Für den Vergleich LDR-Brachytherapie versus RP konnten in der RCT SPIRIT allerdings keine entsprechenden Daten identifiziert werden. In der Kohortenstudie Ferrer 2008 zeigte sich nach 36 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der LDR-Brachytherapie (siehe Tabelle 20,). Die klinische Relevanz dieses Effekts blieb jedoch unklar.

In der Kohortenstudie van Tol-Geerdink 2013 zeigte sich für die Subskala Urinary Incontinence nach 12 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur RP. Da auch die zusätzlich vorliegende Responderanalyse einen statistisch signifikanten Unterschied zeigte (siehe Abschnitt A3.3.6), wurde der Effekt als klinisch relevant bewertet.

Für den Vergleich LDR-Brachytherapie versus EBRT fanden sich in den Ergebnissen des EPIC weder nach 12 (van Tol-Geerdink 2013) noch nach 36 Monaten (Ferrer 2008) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 21).

### **A3.3.6.2.2 Ergebnisse aus dem Rapid Report N10-01**

Im Rapid Report N10-01 ergab sich hinsichtlich Harninkontinenzprobleme „ein Hinweis auf einen Vorteil“ der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur RP. Im Vergleich zur EBRT oder dem beobachtenden Abwarten lagen „kein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil der LDR-Brachytherapie“ beziehungsweise keine Daten vor.

### **A3.3.6.2.3 Zusammenfassende Bewertung**

Die Ergebnisse der Studie Ferrer 2008 zugunsten der LDR-Brachytherapie wurden bereits in Form der Analyse inkl. der Patienten mit (neo-)adjuvanter Hormontherapie im Bericht N10-01 berücksichtigt. Da die neu identifizierte Studie van Tol-Geerdink 2013 in die gleiche Richtung weist, ergab sich hinsichtlich Harninkontinenzprobleme keine Änderung gegenüber der Bewertung des vorangegangenen Rapid Reports N10-01.

### **A3.3.6.3 Darmprobleme**

#### **A3.3.6.3.1 Ergebnisse aus der Aktualisierungsrecherche**

Die Bewertung des Endpunkts Darmprobleme basiert auf Ergebnissen aus der EPIC-Subskala Bowel Summary. Für den Vergleich LDR-Brachytherapie versus RP aus der RCT SPIRIT konnten allerdings keine entsprechenden Daten herangezogen werden. In der Kohortenstudien van Tol-Geerdink 2013 und Ferrer 2008 zeigte sich nach 12 und 36 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 20).

Für den Vergleich LDR-Brachytherapie versus EBRT lag hinsichtlich Darmprobleme nach 12 Monaten (van Tol-Geerdink 2013) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor (siehe Tabelle 21). Nach 36 Monaten (Ferrer 2008) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der LDR-Brachytherapie. Die klinische Relevanz dieses Effekts blieb jedoch unklar.

#### **A3.3.6.3.2 Ergebnisse aus dem Rapid Report N10-01**

Im Rapid Report N10-01 lag hinsichtlich der Darmprobleme „kein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil“ der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur RP oder dem beobachtenden Abwarten vor. Im Vergleich zur EBRT ergab sich ein „Hinweis auf einen Vorteil“ der LDR-Brachytherapie.

#### **A3.3.6.3.3 Zusammenfassende Bewertung**

Die Ergebnisse der Studie Ferrer 2008 zugunsten der LDR-Brachytherapie wurden bereits in Form der Analyse inkl. der Patienten mit (neo-)adjuvanter Hormontherapie im Bericht N10-01 berücksichtigt. Somit ergab sich hinsichtlich Darmprobleme keine Änderung gegenüber der Bewertung des vorangegangenen Rapid Reports N10-01.

### **A3.3.6.4 Sexuelle Probleme**

#### **A3.3.6.4.1 Ergebnisse aus der Aktualisierungsrecherche**

Für den Vergleich LDR-Brachytherapie versus RP zeigte sich hinsichtlich sexueller Probleme in der RCT SPIRIT nach 5,2 Jahren ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der LDR-Brachytherapie (siehe Tabelle 20, EPIC-Subskala Sexual Summary). Der Effekt wurde jedoch als nicht klinisch relevant bewertet (Hedges'  $g$ : 0,80 [0,05; 1,55]). Für die EPIC-Subskala Hormonal Summary (z. B. Hitzewallungen oder Veränderungen des Körpergewichts) wurden keine separaten Daten berichtet.

In der neu identifizierten Folgepublikation zu Ferrer 2008 zeigte sich nach 36 Monaten in der Sexual Summary-Subskala ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur RP. Die klinische Relevanz dieses Effekts blieb jedoch unklar. Für die Subskala Hormonal Summary war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in dieser Studie nicht statistisch signifikant.

In der Kohortenstudie van Tol-Geerdink 2013 zeigte sich für die Subskala Sexual Summary nach 12 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur RP. Da auch die zusätzlich vorliegende Responderanalyse einen statistisch signifikanten Unterschied zeigte (siehe Abschnitt A3.3.6) wurde der Effekt als klinisch relevant bewertet.

Für den Vergleich LDR-Brachytherapie versus EBRT fanden sich in den entsprechenden Ergebnissen des EPIC weder nach 12 (van Tol-Geerdink 2013) noch nach 36 Monaten (Ferrer 2008) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 21).

#### **A3.3.6.4.2 Ergebnisse aus dem Rapid Report N10-01**

Im Rapid Report N10-01 ergab sich hinsichtlich sexueller Funktionsstörung „ein Hinweis auf einen Vorteil“ der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur RP. Im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen ergab sich „weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Vor- oder Nachteil“ der LDR-Brachytherapie.

#### **A3.3.6.4.3 Zusammenfassende Bewertung**

Die Ergebnisse der Studie Ferrer 2008 zugunsten der LDR-Brachytherapie wurden bereits in Form der Analyse inkl. der Patienten mit (neo-)adjuvanter Hormontherapie im Bericht N10-01 berücksichtigt. Da die neu identifizierte Studie van Tol-Geerdink 2013 in die gleiche Richtung weist, ergab sich hinsichtlich sexueller Probleme keine Änderung gegenüber der Bewertung des vorangegangenen Rapid Reports N10-01.

### **A3.3.7 Krankenhausaufenthalte beziehungsweise Dauer von Krankenhausaufenthalten**

#### **A3.3.7.1 Ergebnisse aus der Aktualisierungsrecherche**

In der Aktualisierungsrecherche des aktuellen Rapid Reports wurden keine verwertbaren Ergebnisse zum Endpunkt Krankenhausaufenthalte beziehungsweise Dauer von Krankenhausaufenthalten identifiziert.

#### **A3.3.7.2 Ergebnisse aus dem Rapid Report N10-01**

Im Rapid Report N10-01 wurden keine Daten zum Endpunkt Krankenhausaufenthalte beziehungsweise Dauer von Krankenhausaufenthalten identifiziert.

#### **A3.3.7.3 Zusammenfassende Bewertung**

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse des vorangegangenen Rapid Reports N10-01 lagen zum Endpunkt (Dauer von) Krankenhausaufenthalte(n) auch weiterhin keine Daten vor.

### **A3.3.8 Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung**

#### **A3.3.8.1 Ergebnisse aus der Aktualisierungsrecherche**

Da das lokal begrenzte Prostatakarzinom zumeist asymptomatisch verläuft, wurden im Rahmen dieser Bewertung Katheterisierungen als therapiebedingte Ereignisse eingestuft. In der Aktualisierungsrecherche des aktuellen Rapid Reports wurden keine verwertbaren Ergebnisse zum Endpunkt Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung identifiziert.

#### **A3.3.8.2 Ergebnisse aus dem Rapid Report N10-01**

Im Rapid Report N10-01 wurde 1 Studie zum Endpunkt Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung identifiziert. Diese zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur EBRT. Für den Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen lagen keine Daten vor.

#### **A3.3.8.3 Zusammenfassende Bewertung**

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse des vorangegangenen Rapid Reports N10-01 zeigte sich bei dem Endpunkt Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur EBRT. Für den Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen lagen weiterhin keine Daten vor.

### **A3.3.9 Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Harnblasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion, Enddarmfunktion**

#### **A3.3.9.1 Ergebnisse aus der Aktualisierungsrecherche**

Nachuntersuchungen bezüglich Harnblasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion, Enddarmfunktion wurden als therapiebedingte Ereignisse eingestuft. In der Aktualisierungsrecherche des aktuellen Rapid Reports wurden keine verwertbaren Ergebnisse

zum Endpunkt Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Harnblasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion, Enddarmfunktion identifiziert.

#### **A3.3.9.2 Ergebnisse aus dem Rapid Report N10-01**

Im Rapid Report N10-01 wurden keine Daten zum Endpunkt Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Harnblasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion, Enddarmfunktion identifiziert.

#### **A3.3.9.3 Zusammenfassende Bewertung**

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse des vorangegangenen Rapid Reports N10-01 lagen zum Endpunkt Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Harnblasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion, Enddarmfunktion weiterhin keine Daten vor.

## A4 Kommentare

### A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Die im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten systematischen Übersichten (SÜs) wichen vom methodischen Vorgehen des vorliegenden Rapid Reports ab. Neben RCTs und vergleichenden Kohortenstudien wurden darin teils auch nicht vergleichende Studiendesigns sowie Ergebnisse aus Studien ohne zeitlich parallele Kontrollgruppen oder ohne jegliche Kontrolle relevanter Störgrößen herangezogen (z. B. Awad 2017 [49] oder Lardas 2017 [50]). Somit sind die Ergebnisse dieser SÜs für einen Vergleich mit den Ergebnissen des vorliegenden Berichts nur sehr eingeschränkt geeignet. Daher wird im Nachfolgenden nur die umfangreichste und methodisch aufwändigste SÜ, das Health Technology Assessment (HTA) des National Institute for Health Research (Ramsay 2015 [51]), diskutiert. Darin wurden nahezu alle Studien, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurden, identifiziert und ausgewertet. Lediglich van Tol-Geerdink 2013 war aufgrund des frühen Recherchedatums nicht enthalten. Durch die Berücksichtigung von retrospektiven und 1-armigen Studien sowie weiteren Kontrollinterventionen (zum Beispiel Kryotherapie oder sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie) war der Studienpool dieses HTA mit insgesamt 41 Studien umfangreicher. Analog zum vorliegenden Bericht fanden sich auch in diesem HTA nur unzureichend Daten zur Bewertung der Mortalität. Im Hinblick auf die Harninkontinenz wurde für den Vergleich der LDR-Brachytherapie gegen die RP ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Brachytherapie nach 1, 3 und 5 Jahren festgestellt, was konsistent zu den Ergebnissen des vorliegenden Berichts ist. Für den Vergleich LDR-Brachytherapie versus EBRT konnte der HTA-Bericht hinsichtlich der Harninkontinenz analog zu dieser Bewertung keinen statistisch signifikanten Unterschied feststellen. Hinsichtlich der Sexualfunktionen und -symptome ergab sich in der Metaanalyse von Ramsay 2015 ein statistisch signifikanter Vorteil der LDR-Brachytherapiepatienten im Vergleich zu den RP-Patienten für das Auftreten einer erektilen Dysfunktion nach 3 und 5 Jahren. Auch dieses Ergebnis ist konsistent zu den Ergebnissen des vorliegenden Berichts beim Endpunkt sexuelle Probleme. Für die unerwünschten Ereignisse berichtete das HTA für die LDR-Brachytherapiegruppe ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Miktionsbeschwerden (LDR-Brachytherapie versus RP), Harnverhaltungen und Harnröhrenstrikturen (beide LDR-Brachytherapie versus EBRT). Es zeigten sich jedoch auch statistisch signifikante Vorteile zugunsten der LDR-Brachytherapie für das Auftreten von rektalen Schmerzen (versus EBRT) und von Harnröhrenstrikturen (versus RP).

### A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

Zur interstitiellen LDR-Brachytherapie fanden sich in den Leitlinien für die jeweiligen Risikoprofile (niedriges, mittleres / intermediäres und hohes Risikoprofil) zumeist separate Empfehlungen oder Statements.

Für Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil (PSA-Wert  $\leq 10$  ng/ml, Gleason-Score 6 und cT-Kategorie bis 2a) wird die LDR-Brachytherapie als Monotherapie in diversen Leitlinien als

eine von mehreren primären Behandlungsoptionen aufgeführt [2,52-54]. Dabei wird die Indikation teils auf Patienten mit einem Prostatavolumen von < 45 oder < 50 ml beziehungsweise einem International Prostate Symptom Score von < 12 [2,52] eingeschränkt. Anders als die Ergebnisse des vorliegenden Berichts basieren diese Empfehlungen oder Statements überwiegend auf Ergebnissen zum nicht validierten Surrogatendpunkt PSA-basiertes rezidivfreies Überleben sowie zu Symptomen, Funktionsstörungen, Beeinträchtigungen und zu den unerwünschten Therapienebenwirkungen und Komplikationen. Zudem wurden als Datenquelle zumeist retrospektive Beobachtungsstudien herangezogen. Trotz wiederholter Aktualisierung der Leitlinien finden die Ergebnisse aus Giberti 2009 oder SPIRIT kaum oder gar keine Beachtung; vielmehr weisen mehrere Leitlinien auf das Fehlen von Daten aus randomisierten Studien hin [2,52,53].

Für Patienten mit einem intermediären / mittleren Risikoprofil finden sich unterschiedliche Einschätzungen. Während die deutsche S3-Leitlinie aufgrund der heterogenen Datenlage keine Aussage trifft, wird die alleinige LDR-Brachytherapie als Behandlungsoption seitens der europäischen Fachgesellschaften [52] und des National Comprehensive Cancer Network [54] auch für Patienten mit einem prognostisch günstigen intermediären Risiko empfohlen. Eine exakte Definition für eine günstige Prognose findet sich hierbei nicht.

Für Patienten mit hohem Risikoprofil wird die LDR-Monotherapie explizit nicht empfohlen [2,53,54]. Für diese Risikogruppe kann die LDR-Brachytherapie gemäß den Leitlinien ergänzend zu einer Kombination aus perkutaner Strahlentherapie und Androgendeprivations-therapie erwogen werden [52,54].

## A5 Literatur

1. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: RKI; 2017.
2. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0 [online]. 04.2018 [Zugriff: 13.06.2018]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata\\_5\\_0/LL\\_Prostata\\_Langversion\\_5.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Langversion_5.0.pdf).
3. 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.
4. Raabe NK, Normann M, Lilleby W. Low-dose-rate brachytherapy for low-grade prostate cancer. Tidsskr Nor Laegeforen 2015; 135(6): 548-552.
5. Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, Kouloulis V. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. Adv Urol 2009; 2009: 327945.
6. Buron C, Le Vu B, Cosset JM, Pommier P, Peiffert D, Delannes M et al. Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: results of a French multicenter prospective medico-economic study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67(3): 812-822.
7. Morash C, Tey R, Agbassi C, Klotz L, McGowan T, Srigley J et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: guideline recommendations. Can Urol Assoc J 2015; 9(5-6): 171-178.
8. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms: Langversion 4.0 [online]. 12.2016 [Zugriff: 26.02.2018]. URL: [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata\\_4\\_0/LL\\_Prostata\\_Langversion\\_4.0.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_4_0/LL_Prostata_Langversion_4.0.pdf).
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom: Abschlussbericht; Auftrag N04-02 [online]. 17.01.2007 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 15). URL: [http://www.iqwig.de/download/N04-02\\_Abschlussbericht\\_Brachytherapie.pdf](http://www.iqwig.de/download/N04-02_Abschlussbericht_Brachytherapie.pdf).

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom: Update; Rapid Report; Auftrag N10-01 [online]. 13.12.2010 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 79). URL: [https://www.iqwig.de/download/N10-01\\_Rapid\\_Report\\_Brachytherapie\\_beim\\_Prostatakarzinom.pdf](https://www.iqwig.de/download/N10-01_Rapid_Report_Brachytherapie_beim_Prostatakarzinom.pdf).
11. Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: surgical prostatectomy versus interstitial radiation intervention trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(4): 362-368.
12. Van Tol-Geerdink JJ, Leer JWH, Van Oort IM, Van Lin EJNT, Weijerman PC, Vergunst H et al. Quality of life after prostate cancer treatments in patients comparable at baseline. *Br J Cancer* 2013; 108(9): 1784-1789.
13. Boettcher M, Haselhuhn A, Jakse G, Brehmer B, Kirschner-Hermanns R. Overactive bladder syndrome: an underestimated long-term problem after treatment of patients with localized prostate cancer? *BJU Int* 2012; 109(12): 1824-1830.
14. Chien GW, Slezak JM, Harrison TN, Jung H, Gelfond JS, Zheng C et al. Health-related quality of life outcomes from a contemporary prostate cancer registry in a large diverse population. *BJU Int* 2017; 120(4): 520-529.
15. Pardo Y, Guedea F, Aguilo F, Fernandez P, Macias V, Marino A et al. Quality-of-life impact of primary treatments for localized prostate cancer in patients without hormonal treatment. *J Clin Oncol* 2010; 28(31): 4687-4696.
16. Ferrer M, Suarez JF, Guedea F, Fernandez P, Macias V, Marino A et al. Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(2): 421-432.
17. Association of Urologic Oncology (AUO). Evaluation of four treatment modalities in prostate cancer with low or "early intermediate" risk (PREFERE): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 08.02.2017 [Zugriff: 24.04.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717677>.
18. Klinik für Urologie und Kinderurologie der Universität des Saarlandes. Präferenzbasierte randomisierte Studie zur Evaluation von vier Behandlungsmodalitäten beim Prostatakarzinom mit niedrigem oder "frühem intermediären" Risiko [online]. In: *Deutsches Register Klinischer Studien*. [Zugriff: 24.04.2018]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00004405>.
19. Southampton University Hospitals NHS Trust (UK). SABRE 1: surgery against brachytherapy; a randomised evaluation [online]. In: *ISRCTN Registry*. 08.02.2016 [Zugriff: 24.04.2018]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN88144169>.
20. University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. Implant radiation therapy or surgery in treating patients with prostate cancer: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 21.02.2011 [Zugriff: 24.04.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098331>.

21. NCIC Clinical Trials Group. Observation or radical treatment in patients with prostate cancer: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.10.2015 [Zugriff: 24.04.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499174>.
22. Vanderbilt University. Comparative effectiveness analysis of surgery and radiation (CEASAR) for localized prostate cancer (CEASAR): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.09.2017 [Zugriff: 24.04.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326286>.
23. Barocas DA, Alvarez J, Resnick MJ, Koyama T, Hoffman KE, Tyson MD et al. Association between radiation therapy, surgery, or observation for localized prostate cancer and patient-reported outcomes after 3 years. JAMA 2017; 317(11): 1126-1140.
24. 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.
25. 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.
26. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 14.11.2017 [Zugriff: 17.02.2018]. URL: [https://www.iqwig.de/download/2017-11-14\\_Vereinbarung\\_IQWiG-Medizinprodukteherstellern.pdf](https://www.iqwig.de/download/2017-11-14_Vereinbarung_IQWiG-Medizinprodukteherstellern.pdf).
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
29. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.
30. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? Drug Inf J 2001; 35(3): 881-891.
31. 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.
32. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327(7414): 557-560.

33. 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.
34. Fundacion IMIM. Effectiveness of localized prostate cancer treatments (E-PROSTCaT): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 11.05.2018 [Zugriff: 31.08.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492751>.
35. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Surgery versus internal radiation in treating patients with stage II prostate cancer: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 06.07.2016 [Zugriff: 24.04.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00023686>.
36. Avila M, Becerra V, Guedea F, Suarez JF, Fernandez P, Macias V et al. Estimating preferences for treatments in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91(2): 277-287.
37. Ferrer M, Guedea F, Suarez JF, De Paula B, Macias V, Marino A et al. Quality of life impact of treatments for localized prostate cancer: cohort study with a 5 year follow-up. *Radiother Oncol* 2013; 108(2): 306-313.
38. Hospices Civils de Lyon. Medical and economic evaluation for intermediate-risk prostate cancer (GETUGP05): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 13.09.2016 [Zugriff: 24.04.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02271659>.
39. British Columbia Cancer Agency. Intensity modulated versus interstitial: radiation therapy; study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.10.2009 [Zugriff: 24.04.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00407875>.
40. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Quality of life in patients undergoing surgery or brachytherapy for stage II prostate cancer: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 06.07.2016 [Zugriff: 24.04.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00052481>.
41. St George Hospital, Radiation Oncology Unit. Prospective outcomes-analysis for localised prostate adenocarcinoma after radiotherapy treatment, including external beam radiotherapy alone, high dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy or seed implant brachytherapy [online]. In: *Australien New Zealand Clinical Trials Registry*. 03.05.2006 [Zugriff: 24.04.2018]. URL: <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000157572.aspx>.
42. Eccles BK, Cross W, Rosario DJ, Doble A, Parker C, Logue J et al. SABRE 1 (surgery against brachytherapy: a randomised evaluation); feasibility randomised controlled trial (RCT) of brachytherapy vs radical prostatectomy in low-intermediate risk clinically localised prostate cancer. *BJU Int* 2013; 112(3): 330-337.
43. Umbehr MH, Bachmann LM, Poyet C, Hammerer P, Steurer J, Puhan MA et al. The German version of the Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC): translation, validation and minimal important difference estimation. *Health Qual Life Outcomes* 2018; 16(1): 36.

44. Davis JW, Kuban DA, Lynch DF, Schellhammer PF. Quality of life after treatment for localized prostate cancer: differences based on treatment modality. *J Urol* 2001; 166(3): 947-952.
45. Kobuke M, Saika T, Nakanishi Y, Ebara S, Manabe D, Uesugi T et al. Prospective longitudinal comparative study of health-related quality of life in patients treated with radical prostatectomy or permanent brachytherapy for prostate cancer. *Acta Med Okayama* 2009; 63(3): 129-135.
46. Smith DP, King MT, Egger S, Berry MP, Stricker PD, Cozzi P et al. Quality of life three years after diagnosis of localised prostate cancer: population based cohort study. *BMJ* 2009; 339: b4817.
47. Kirschner-Hermanns R, Brehmer B, Borchers H, Kahle C, Eble MJ, Reineke T et al. Do patients with urodynamically proven infravesical obstruction and detrusor overactivity have a higher risk for long-term bothersome symptoms after brachytherapy in comparison to patients treated with radical prostatectomy for localized prostate cancer? *Curr Urol* 2008; 2(3): 135-141.
48. Bradley EB, Bissonette EA, Theodorescu D. Determinants of long-term quality of life and voiding function of patients treated with radical prostatectomy or permanent brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int* 2004; 94(7): 1003-1009.
49. Awad MA, Gaither TW, Osterberg EC, Murphy GP, Baradaran N, Breyer BN. Prostate cancer radiation and urethral strictures: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 02.01.2018 [Epub ahead of print].
50. Lardas M, Liew M, Van den Bergh RC, De Santis M, Bellmunt J, Van den Broeck T et al. Quality of life outcomes after primary treatment for clinically localised prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2017; 72(6): 869-885.
51. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jayakody S et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015; 19(49): 1-490.
52. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer; part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017; 71(4): 618-629.
53. National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and treatment [online]. 01.2014 [Zugriff: 20.03.2018]. (NICE Clinical Guideline; Band 175). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175/evidence/full-guideline-pdf-191710765>.
54. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer; version 1.2018 [online]. 14.02.2018. URL: <https://www.nccn.org>.

## A6 Studienlisten

### A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

#### **Boettcher 2012**

Boettcher M, Haselhuhn A, Jakse G, Brehmer B, Kirschner-Hermanns R. Overactive bladder syndrome: an underestimated long-term problem after treatment of patients with localized prostate cancer? *BJU Int* 2012; 109(12): 1824-1830.

#### **Chien 2017**

Chien GW, Slezak JM, Harrison TN, Jung H, Gelfond JS, Zheng C et al. Health-related quality of life outcomes from a contemporary prostate cancer registry in a large diverse population. *BJU Int* 2017; 120(4): 520-529.

#### **Ferrer 2008**

Avila M, Becerra V, Guedea F, Suarez JF, Fernandez P, Macias V et al. Estimating preferences for treatments in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91(2): 277-287.

Ferrer M, Guedea F, Suarez JF, De Paula B, Macias V, Marino A et al. Quality of life impact of treatments for localized prostate cancer: cohort study with a 5 year follow-up. *Radiother Oncol* 2013; 108(2): 306-313.

Fundacion IMIM. Effectiveness of localized prostate cancer treatments (E-PROSTCaT): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 26.02.2016 [Zugriff: 24.04.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492751>.

Pardo Y, Guedea F, Aguilo F, Fernandez P, Macias V, Marino A et al. Quality-of-life impact of primary treatments for localized prostate cancer in patients without hormonal treatment. *J Clin Oncol* 2010; 28(31): 4687-4696.

Ferrer M, Suarez JF, Guedea F, Fernandez P, Macias V, Marino A et al. Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(2): 421-432.

(Publikation identifiziert in Vorgängerbericht N10-01)

#### **SPIRIT**

Alliance for Clinical Trials in Oncology. Surgery versus internal radiation in treating patients with stage II prostate cancer: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 06.07.2016 [Zugriff: 24.04.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00023686>.

Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: surgical prostatectomy versus interstitial radiation intervention trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(4): 362-368.

**Van Tol-Geerdink 2013**

Van Tol-Geerdink JJ, Leer JWH, Van Oort IM, Van Lin EJNT, Weijerman PC, Vergunst H et al. Quality of life after prostate cancer treatments in patients comparable at baseline. *Br J Cancer* 2013; 108(9): 1784-1789.

**A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten**

1. Awad MA, Gaither TW, Osterberg EC, Murphy GP, Baradaran N, Breyer BN. Prostate cancer radiation and urethral strictures: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 02.01.2018 [Epub ahead of print].
2. Baydoun A, Traughber B, Morris N, Abi Zeid Daou M, McGraw M, Podder TK et al. Outcomes and toxicities in patients treated with definitive focal therapy for primary prostate cancer: systematic review. *Future Oncol* 2017; 13(7): 649-663.
3. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Interstitial brachytherapy in localized prostate cancer: update; executive summary [online]. 13.12.2010 [Zugriff: 24.05.2018]. URL: [https://www.iqwig.de/download/N10-01\\_executive-Summary\\_Brachytherapy\\_in\\_prostate\\_cancer.pdf](https://www.iqwig.de/download/N10-01_executive-Summary_Brachytherapy_in_prostate_cancer.pdf).
4. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Interstitial brachytherapy in localised prostate cancer: executive summary [online]. 17.01.2007 [Zugriff: 24.05.2018]. URL: [https://www.iqwig.de/download/N04-02\\_Executive\\_summary\\_Brachytherapy.pdf](https://www.iqwig.de/download/N04-02_Executive_summary_Brachytherapy.pdf).
5. Lardas M, Liew M, Van den Bergh RC, De Santis M, Bellmunt J, Van den Broeck T et al. Quality of life outcomes after primary treatment for clinically localised prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2017; 72(6): 869-885.
6. Lawrie TA, Green JT, Beresford M, Wedlake L, Burden S, Davidson SE et al. Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiotherapy for primary pelvic cancers. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; (1): CD012529.
7. Peinemann F, Grouven U, Bartel C, Sauerland S, Borchers H, Pinkawa M et al. Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with localised prostate cancer: a systematic review of randomised and nonrandomised controlled clinical trials. *Eur Urol* 2011; 60(5): 881-893.
8. Peinemann F, Grouven U, Hemkens LG, Bartel C, Borchers H, Pinkawa M et al. Low-dose rate brachytherapy for men with localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (7): CD008871.
9. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jayakody S et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015; 19(49): 1-490.
10. Rodrigues G, Yao X, Loblaw DA, Brundage M, Chin JL. Low-dose rate brachytherapy for patients with low- or intermediate-risk prostate cancer: a systematic review. *Can Urol Assoc J* 2013; 7(11-12): 463-470.

11. Smit Duijzentkunst DA, Peters M, Van der Voort van Zyp JRN, Moerland MA, Van Vulpen M. Focal salvage therapy for local prostate cancer recurrences after primary radiotherapy: a comprehensive review. *World J Urol* 2016; 34(11): 1521-1531.
12. Wallis CJD, Saskin R, Choo R, Herschorn S, Kodama RT, Satkunasivam R et al. Surgery versus radiotherapy for clinically-localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 70(1): 21-30.
13. Wolff RF, Ryder S, Bossi A, Briganti A, Crook J, Henry A et al. A systematic review of randomised controlled trials of radiotherapy for localised prostate cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51(16): 2345-2367.

### **A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen**

#### **Nicht E1**

1. Dosani M, Morris WJ, Tyldesley S, Pickles T. The relationship between hot flashes and testosterone recovery after 12 months of androgen suppression for men with localised prostate cancer in the ASCENDE-RT trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017; 29(10): 696-701.
2. Eisemann N, Nolte S, Schnoor M, Katalinic A, Rohde V, Waldmann A. The ProCaSP study: quality of life outcomes of prostate cancer patients after radiotherapy or radical prostatectomy in a cohort study. *BMC Urol* 2015; 15: 28.
3. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M et al. Androgen suppression combined with elective nodal and dose escalated radiation therapy (the ASCENDE-RT trial): an analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98(2): 275-285.
4. Rodda S, Morris WJ, Hamm J, Duncan G. ASCENDE-RT: an analysis of health-related quality of life for a randomized trial comparing low-dose-rate brachytherapy boost with dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98(3): 581-589.
5. Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, Keyes M, Halperin R, Pai H et al. ASCENDE-RT: an analysis of treatment-related morbidity for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost with a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98(2): 286-295.

#### **Nicht E2**

1. Barocas DA, Chen V, Cooperberg M, Goodman M, Graff JJ, Greenfield S et al. Using a population-based observational cohort study to address difficult comparative effectiveness research questions: the CEASAR study. *J Comp Eff Res* 2013; 2(4): 445-460.
2. Keyes M, Merrick G, Frank SJ, Grimm P, Zelefsky MJ. American Brachytherapy Society Task Group report: use of androgen deprivation therapy with prostate brachytherapy; a systematic literature review. *Brachytherapy* 2017; 16(2): 245-265.

**Nicht E3**

1. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (Ed). Tratamiento del cáncer de próstata localizado: prostatectomía radical robotizada versus braquiterapia prostática; revisión sistemática de la literatura y serie de casos. Sevilla: AETSA; 2013.
2. Blanchard P, Pugh TJ, Swanson DA, Mahmood U, Chen HC, Wang X et al. Patient-reported health-related quality of life for men treated with low-dose-rate prostate brachytherapy as monotherapy with 125-iodine, 103-palladium, or 131-cesium: results of a prospective phase II study. *Brachytherapy* 2018; 17(2): 265-276.
3. Bowes D, Gaztanaga M, Araujo C, Kim D, Parker B, Batchelar D et al. A randomized trial comparing seed displacement of coated seeds to regular loose seeds at 30 days postimplant. *Brachytherapy* 2013; 12(4): 362-367.
4. Cary KC, Singla N, Cowan JE, Carroll PR, Cooperberg MR. Impact of androgen deprivation therapy on mental and emotional well-being in men with prostate cancer: analysis from the CaPSURE registry. *J Urol* 2014; 191(4): 964-970.
5. Gastaldi E, Chiono L, Gallo F, Giberti C. Prostate I 125 brachytherapy: critical evaluation of mid term oncologic and functional results in 250 cases [Italienisch]. *Urologia* 2011; 78(2): 86-91.
6. Herbert C, Morris WJ, Hamm J, Lapointe V, McKenzie M, Pickles T et al. The effect of loose versus stranded seeds on biochemical no evidence of disease in patients with carcinoma of the prostate treated with iodine-125 brachytherapy. *Brachytherapy* 2011; 10(6): 442-448.
7. Ishiyama H, Satoh T, Kawakami S, Tsumura H, Komori S, Tabata K et al. A prospective quasi-randomized comparison of intraoperatively built custom-linked seeds versus loose seeds for prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90(1): 134-139.
8. Katayama N, Takemoto M, Takamoto A, Ihara H, Katsui K, Ebara S et al. Comparison of implant quality between intraoperatively built custom-linked seeds and loose seeds in permanent prostate brachytherapy using sector analysis. *J Radiat Res (Tokyo)* 2016; 57(4): 393-399.
9. Kollmeier MA, Pei X, Algur E, Yamada Y, Cox BW, Cohen GN et al. A comparison of the impact of isotope (125I vs. 103Pd) on toxicity and biochemical outcome after interstitial brachytherapy and external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Brachytherapy* 2012; 11(4): 271-276.
10. Konaka H, Egawa S, Saito S, Yorozu A, Takahashi H, Miyakoda K et al. Tri-modality therapy with I-125 brachytherapy, external beam radiation therapy, and short- or long-term hormone therapy for high-risk localized prostate cancer (TRIP): study protocol for a phase III, multicenter, randomized, controlled trial. *BMC Cancer* 2012; 12: 110.

11. Langley SEM, Uribe J, Uribe-Lewis S, Money-Kyrle J, Perna C, Khaksar S et al. Comparative analysis of clinical outcomes and procedural costs between the conventional two-stage technique and 4D brachytherapy for early prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2018; 30(1): 57-64.
12. Major T, Agoston P, Fröhlich G, Baricza K, Szabo Z, Jorgo K et al. Loose versus stranded seeds in permanent prostate brachytherapy: dosimetric comparison of intraoperative plans. *Phys Med* 2014; 30(8): 909-913.
13. Martin-Lopez JE, Rodriguez-Lopez R, Romero-Tabares A, Beltran-Calvo C, Molina-Lopez T, Baena-Gonzalez V. Quality of life after brachytherapy or robot-assisted radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Arch Esp Urol* 2015; 68(2): 142-151.
14. Matzkin H, Chen J, German L, Mabweesh NJ. Comparison between preoperative and real-time intraoperative planning 125I permanent prostate brachytherapy: long-term clinical biochemical outcome. *Radiat Oncol* 2013; 8: 288.
15. Niedermayr TR, Nguyen PL, Murciano-Goroff YR, Kovtun KA, Neubauer Sugar E, Cail DW et al. Placement of empty catheters for an HDR-emulating LDR prostate brachytherapy technique: comparison to standard intraoperative planning. *Brachytherapy* 2014; 13(4): 375-379.
16. Sarkar A, Donavanik V, Zhang I, Chen H, Koprowski C, Hanlon A et al. Prostate implant dosimetric outcomes and migration patterns between bio-absorbable coated and uncoated brachytherapy seeds. *Brachytherapy* 2013; 12(4): 356-361.
17. Srougi V, Barret E, Nunes-Silva I, Baghdadi M, Garcia-Barreras S, Pierrat N et al. Focal brachytherapy for localized prostate cancer: urinary toxicity depends on tumor location. *Brachytherapy* 2017; 16(5): 988-992.
18. Sylvester J, Grimm P, Naidoo D, Bilik J, Miller A, Wong J. First report on the use of a thinner 125I radioactive seed within 20-gauge needles for permanent radioactive seed prostate brachytherapy: evaluation of postimplant dosimetry and acute toxicity. *Brachytherapy* 2013; 12(4): 375-381.
19. Tomaszewski JJ, Smaldone MC, Makaroun S, Smith RP, Beriwal S, Benoit RM. Cesium 131 versus iodine 125 implants for prostate cancer: evaluation of early PSA response. *Can J Urol* 2010; 17(5): 5360-5364.
20. Wernicke AG, Shamis M, Yan W, Trichter S, Sabbas AM, Goltser Y et al. Role of isotope selection in long-term outcomes in patients with intermediate-risk prostate cancer treated with a combination of external beam radiotherapy and low-dose-rate interstitial brachytherapy. *Urology* 2012; 79(5): 1098-1104.

#### **Nicht E4**

1. Abugharib AE, Dess RT, Soni PD, Narayana V, Evans C, Gaber MS et al. External beam radiation therapy with or without low-dose-rate brachytherapy: analysis of favorable and unfavorable intermediate-risk prostate cancer patients. *Brachytherapy* 2017; 16(4): 782-789.

**Nicht E5**

1. Becerra V, Avila M, Jimenez J, Cortes-Sanabria L, Pardo Y, Garin O et al. Economic evaluation of treatments for patients with localized prostate cancer in Europe: a systematic review. *BMC Health Serv Res* 2016; 16(1): 541.
2. Hurwitz LM, Cullen J, Kim DJ, Elsamanoudi S, Hudak J, Colston M et al. Longitudinal regret after treatment for low- and intermediate-risk prostate cancer. *Cancer* 2017; 123(21): 4252-4258.
3. Minana B, Rodriguez-Antolin A, Gomez-Veiga F, Hernandez C, Suarez JF, Fernandez-Gomez JM et al. Treatment trends for clinically localised prostate cancer: national population analysis; GESCAP group. *Actas Urol Esp* 2016; 40(4): 209-216.

**Nicht E6**

1. Alemozaffar M, Regan MM, Cooperberg MR, Wei JT, Michalski JM, Sandler HM et al. Prediction of erectile function following treatment for prostate cancer. *JAMA* 2011; 306(11): 1205-1214.
2. Arvold ND, Chen MH, Moul JW, Moran BJ, Dosoretz DE, Banez LL et al. Risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy or brachytherapy in men with low or intermediate risk disease. *J Urol* 2011; 186(1): 91-96.
3. Chang P, Regan MM, Ferrer M, Guedea F, Patil D, Wei JT et al. Relief of urinary symptom burden after primary prostate cancer treatment. *J Urol* 2017; 197(2): 376-384.
4. Chen RC, Basak R, Meyer AM, Kuo TM, Carpenter WR, Agans RP et al. Association between choice of radical prostatectomy, external beam radiotherapy, brachytherapy, or active surveillance and patient-reported quality of life among men with localized prostate cancer. *JAMA* 2017; 317(11): 1141-1150.
5. Ciezki JP, Weller M, Reddy CA, Kittel J, Singh H, Tendulkar R et al. A comparison between low-dose-rate brachytherapy with or without androgen deprivation, external beam radiation therapy with or without androgen deprivation, and radical prostatectomy with or without adjuvant or salvage radiation therapy for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97(5): 962-975.
6. Coen JJ, Zietman AL, Rossi CJ, Grocela JA, Efstathiou JA, Yan Y et al. Comparison of high-dose proton radiotherapy and brachytherapy in localized prostate cancer: a case-matched analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(1): e25-e31.
7. Cozzi G, Musi G, Bianchi R, Bottero D, Brescia A, Cioffi A et al. Meta-analysis of studies comparing oncologic outcomes of radical prostatectomy and brachytherapy for localized prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2017; 9(11): 241-250.
8. De Cerqueira MA, Laranja WW, Sanches BC, Monti CR, Reis LO. Burden of focal cryoablation versus brachytherapy versus active surveillance in the treatment of very low-risk prostate cancer: a preliminary head-to-head comprehensive assessment. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2015; 24(6): 929-937.

9. Delouya G, Krishnan V, Bahary JP, Larrivee S, Taussky D. Analysis of the Cancer of the Prostate Risk Assessment to predict for biochemical failure after external beam radiotherapy or prostate seed brachytherapy. *Urology* 2014; 84(3): 629-633.
10. Delouya G, Lambert C, Bahary JP, Beauchemin MC, Barkati M, Menard C et al. Comparison of external beam radiotherapy versus permanent seed brachytherapy as monotherapy for intermediate-risk prostate cancer: a single center Canadian experience. *Can J Urol* 2017; 24(3): 8822-8826.
11. Dragicevic S. Evaluation of health-related quality of life in patients with prostate cancer after treatment with radical retropubic prostatectomy and permanent prostate brachytherapy. *Urol Int* 2010; 85(2): 173-179.
12. Dragicevic S. Erratum: "Evaluation of health-related quality of life in patients with prostate cancer after treatment with radical retropubic prostatectomy and permanent prostate brachytherapy" (*Urol Int* 2010; 85(2): 173-179). *Urol Int* 2011; 86(4): 387.
13. Dragicevic S. Erratum: "Evaluation of health-related quality of life in patients with prostate cancer after treatment with radical retropubic prostatectomy and permanent prostate brachytherapy" (*Urol Int* 2010; 85(2): 173-179). *Urol Int* 2013; 92(1): 124.
14. Dragicevic S. Erratum: "Evaluation of health-related quality of life in patients with prostate cancer after treatment with radical retropubic prostatectomy and permanent prostate brachytherapy" (*Urol Int* 2010; 85(2): 173-179). *Urol Int* 2014; 92(3): 372.
15. Evans JR, Zhao S, Daignault S, Sanda MG, Michalski J, Sandler HM et al. Patient-reported quality of life after stereotactic body radiotherapy (SBRT), intensity modulated radiotherapy (IMRT), and brachytherapy. *Radiother Oncol* 2015; 116(2): 179-184.
16. Ferreira AS, Guerra MR, Lopes HE, Lima UT, Vasconcelos YA, Teixeira MT. Brachytherapy and radical prostatectomy in patients with early prostate cancer. *Rev Assoc Med Bras* 2015; 61(5): 431-439.
17. Freiburger C, Berneking V, Vögeli TA, Kirschner-Hermanns R, Eble MJ, Pinkawa M. Quality of life up to 10 years after external beam radiotherapy and/or brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy* 26.02.2018 [Epub ahead of print].
18. Freiburger C, Berneking V, Vögeli TA, Kirschner-Hermanns R, Eble MJ, Pinkawa M. Long-term prognostic significance of rising PSA levels following radiotherapy for localized prostate cancer: focus on overall survival. *Radiat Oncol* 2017; 12(1): 98.
19. Gaither TW, Awad MA, Osterberg EC, Murphy GP, Allen IE, Chang A et al. The natural history of erectile dysfunction after prostatic radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2017; 14(9): 1071-1078.
20. Gay HA, Sanda MG, Liu J, Wu N, Hamstra DA, Wei JT et al. External beam radiation therapy or brachytherapy with or without short-course neoadjuvant androgen deprivation therapy: results of a multicenter, prospective study of quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98(2): 304-317.

21. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy: results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int* 2012; 109(Suppl 1): 22-29.
22. Haiyong D, Jun X, Jia Z. Permanent 125I seeds implantation brachytherapy for prostate cancer [Chinesisch]. *Nan Xing Xue Za Zhi* 2012; 26(8): 14-18.
23. Hampson LA, Cowan JE, Zhao S, Carroll PR, Cooperberg MR. Impact of age on quality-of-life outcomes after treatment for localized prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 68(3): 480-486.
24. Hashine K, Yuasa A, Shinomori K, Ninomiya I, Kataoka M, Yamashita N. Health-related quality of life after radical retropubic prostatectomy and permanent prostate brachytherapy: a 3-year follow-up study. *Int J Urol* 2011; 18(12): 813-819.
25. Jang JW, Drumm MR, Efstathiou JA, Paly JJ, Niemierko A, Ancukiewicz M et al. Long-term quality of life after definitive treatment for prostate cancer: patient-reported outcomes in the second posttreatment decade. *Cancer Med* 2017; 6(7): 1827-1836.
26. Johnson ME, Zaorsky NG, Martin JM, Ruth K, Greenberg RE, Uzzo RG et al. Patient reported outcomes among treatment modalities for prostate cancer. *Can J Urol* 2016; 23(6): 8535-8545.
27. Kerkmeijer LGW, Monninkhof EM, Van Oort IM, Van der Poel HG, De Meerleer G, Van Vulpen M. PREDICT: model for prediction of survival in localized prostate cancer. *World J Urol* 2016; 34(6): 789-795.
28. Lazzeri M, Guazzoni G. Focal therapy meets prostate cancer. *Lancet* 2010; 376(9746): 1036-1037.
29. Lee TK, Breau RH, Mallick R, Eapen L. A systematic review of expanded prostate cancer index composite (EPIC) quality of life after surgery or radiation treatment. *Can J Urol* 2015; 22(1): 7599-7606.
30. Lee YC, Hsieh CC, Li CY, Chuang JP, Lee JC. Secondary cancers after radiation therapy for primary prostate or rectal cancer. *World J Surg* 2016; 40(4): 895-905.
31. Martinez PF, Belisle DF, Cristallo C, Tobia I, Damia O, Villamil W et al. Comparison of the biochemical recurrence risk between radical prostatectomy and brachytherapy in the treatment of low- and intermediate-risk prostate cancer. *Arch Esp Urol* 2015; 68(8): 655-660.
32. Merrick GS, Wallner KE, Galbreath RW, Butler WM, Adamovich E. Is supplemental external beam radiation therapy essential to maximize brachytherapy outcomes in patients with unfavorable intermediate-risk disease? *Brachytherapy* 2016; 15(1): 79-84.
33. Miwa S, Mizokami A, Konaka H, Ueno S, Kitagawa Y, Koh E et al. Prospective longitudinal comparative study of health-related quality of life and treatment satisfaction in patients treated with hormone therapy, radical retropubic prostatectomy, and high or low dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Prostate Int* 2013; 1(3): 117-124.

34. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer; part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017; 71(4): 618-629.
35. Murray L, Henry A, Hoskin P, Siebert FA, Venselaar J. Second primary cancers after radiation for prostate cancer: a systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. *Radiother Oncol* 2014; 110(2): 213-228.
36. Parekh A, Graham PL, Nguyen PL. Cancer control and complications of salvage local therapy after failure of radiotherapy for prostate cancer: a systematic review. *Semin Radiat Oncol* 2013; 23(3): 222-234.
37. Peach MS, Trifiletti DM, Libby B. Systematic review of focal prostate brachytherapy and the future implementation of image-guided prostate HDR brachytherapy using MR-ultrasound fusion. *Prostate Cancer* 2016; 2016: 4754031.
38. Philippou Y, Parker RA, Volanis D, Gnanapragasam VJ. Comparative oncologic and toxicity outcomes of salvage radical prostatectomy versus nonsurgical therapies for radiorecurrent prostate cancer: a meta-regression analysis. *Eur Urol Focus* 2016; 2(2): 158-171.
39. Punnen S, Cooperberg MR, D'Amico AV, Karakiewicz PI, Moul JW, Scher HI et al. Management of biochemical recurrence after primary treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2013; 64(6): 905-915.
40. Putora PM, Engeler D, Haile SR, Graf N, Buchauer K, Schmid HP et al. Erectile function following brachytherapy, external beam radiotherapy, or radical prostatectomy in prostate cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2016; 192(3): 182-189.
41. Raabe NK, Normann M, Lilleby W. Low-dose-rate brachytherapy for low-grade prostate cancer. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2015; 135(6): 548-552.
42. Reeve BB, Chen RC, Moore DT, Deal AM, Usinger DS, Lyons JC et al. Impact of comorbidity on health-related quality of life after prostate cancer treatment: combined analysis of two prospective cohort studies. *BJU Int* 2014; 114(6b): E74-E81.
43. Rice K, Hudak J, Peay K, Elsamanoudi S, Travis J, Lockhart R et al. Comprehensive quality-of-life outcomes in the setting of a multidisciplinary, equal access prostate cancer clinic. *Urology* 2010; 76(5): 1231-1238.
44. Rodrigues G, Yao X, Loblaw DA, Brundage M, Chin JL. Evidence-based guideline recommendations on low-dose rate brachytherapy in patients with low- or intermediate-risk prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2013; 7(5-6): E411-E416.
45. Shah C, Lanni TB Jr, Ghilezan MI, Gustafson GS, Marvin KS, Ye H et al. Brachytherapy provides comparable outcomes and improved cost-effectiveness in the treatment of low/intermediate prostate cancer. *Brachytherapy* 2012; 11(6): 441-445.

46. Strom TJ, Cruz AA, Figura NB, Shrinath K, Nethers K, Mellon EA et al. Health-related quality-of-life changes due to high-dose-rate brachytherapy, low-dose-rate brachytherapy, or intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Brachytherapy* 2015; 14(6): 818-825.
47. Sutani S, Ohashi T, Sakayori M, Kaneda T, Yamashita S, Momma T et al. Comparison of genitourinary and gastrointestinal toxicity among four radiotherapy modalities for prostate cancer: conventional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and permanent iodine-125 implantation with or without external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2015; 117(2): 270-276.
48. Tanaka N, Asakawa I, Nakai Y, Miyake M, Anai S, Fujii T et al. Comparison of PSA value at last follow-up of patients who underwent low-dose rate brachytherapy and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *BMC Cancer* 2017; 17(1): 573.
49. Taussky D, Bedwani S, Meissner N, Bahary JP, Lambert C, Barkati M et al. A comparison of early prostate-specific antigen decline between prostate brachytherapy and different fractionation of external beam radiation-Impact on biochemical failure. *Brachytherapy* 2018; 17(2): 277-282.
50. Valerio M, Ahmed HU, Emberton M, Lawrentschuk N, Lazzeri M, Montironi R et al. The role of focal therapy in the management of localised prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014; 66(4): 732-751.
51. Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, Lepor H, Polascik TJ, Villers A et al. New and established technology in focal ablation of the prostate: a systematic review. *Eur Urol* 2017; 71(1): 17-34.
52. Vicini FA, Shah C, Kestin L, Ghilezan M, Krauss D, Ye H et al. Identifying differences between biochemical failure and cure: incidence rates and predictors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(4): e369-e375.
53. Wallis CJD, Mahar AL, Choo R, Herschorn S, Kodama RT, Shah PS et al. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 352: i851.
54. Whiting PF, Moore THM, Jameson CM, Davies P, Rowlands MA, Burke M et al. Symptomatic and quality-of-life outcomes after treatment for clinically localised prostate cancer: a systematic review. *BJU Int* 2016; 118(2): 193-204.
55. Zaorsky NG, Shaikh T, Murphy CT, Hallman MA, Hayes SB, Sobczak ML et al. Comparison of outcomes and toxicities among radiation therapy treatment options for prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2016; 48: 50-60.
56. Zdrojowy R, Dembowski J, Malkiewicz B, Tupikowski K, Krajewski W. Salvage local therapy for radiation-recurrent prostate cancer: where are we? *Cent European J Urol* 2016; 69(3): 264-270.

57. Zelefsky MJ, Poon BY, Eastham J, Vickers A, Pei X, Scardino PT. Longitudinal assessment of quality of life after surgery, conformal brachytherapy, and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2016; 118(1): 85-91.

58. Zelefsky MJ, Yamada Y, Pei X, Hunt M, Cohen G, Zhang Z et al. Comparison of tumor control and toxicity outcomes of high-dose intensity-modulated radiotherapy and brachytherapy for patients with favorable risk prostate cancer. *Urology* 2011; 77(4): 986-990.

### **Nicht E8**

1. Eccles BK, Cross W, Rosario DJ, Doble A, Parker C, Logue J et al. SABRE 1 (surgery against brachytherapy: a randomised evaluation); feasibility randomised controlled trial (RCT) of brachytherapy vs radical prostatectomy in low-intermediate risk clinically localised prostate cancer. *BJU Int* 2013; 112(3): 330-337.

2. Ohlmann CH, Bottke D, Stöckle M, Albers P, Schmidberger H, Härter C et al. Therapieoptionen für Patienten mit Niedrigrisiko-Prostatakarzinom: PREFERE-Studie. *Onkologie* 2015; 21(9): 787-796.

3. Ohlmann CH, Stöckle M, Albers P, Schmidberger H, Härter M, Kristiansen G et al. PREFERE-Studie im Aufwind. *Urologe A* 2016; 55(3): 313-317.

4. Rexer H, Bussar-Maatz R. Vergleich von vier Behandlungsoptionen beim Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko: präferenzbasierte randomisierte Studie zur Evaluation von vier Behandlungsmodalitäten beim Prostatakarzinom mit niedrigem oder „frühem intermediären“ Risiko (PREFERE); Studie AP 65/11 der AUO. *Urologe A* 2015; 54(5): 723-725.

5. Rodrigues G, Yao X, Loblaw DA, Brundage M, Chin JL. Low-dose rate brachytherapy for patients with low- or intermediate-risk prostate cancer: a systematic review. *Can Urol Assoc J* 2013; 7(11-12): E783-E787.

6. Stöckle M, Bussar-Maatz R. Organbegrenztes Prostatakarzinom: PREFERE-Studie. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2012; 106(5): 333-335.

7. Wiegel T, Albers P, Bussar-Maatz R, Gottberg A, Härter M, Kieser M et al. PREFERE: die Deutsche Prostatakrebsstudie; Fragen und Behauptungen rund um den Studienbeginn im Januar 2013. *Urologe A* 2013; 52(4): 576-579.

8. Wiegel T, Stöckle M, Bartkowiak D. PREFERE-ence-based randomized evaluation of treatment modalities in low or early intermediate-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 67(1): 1-2.

#### **A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen**

##### **Nicht E3**

1. Nurani R, Wallner K, Merrick G, Virgin J, Orio P, True LD. Optimized prostate brachytherapy minimizes the prognostic impact of percent of biopsy cores involved with adenocarcinoma. J Urol 2007; 178(5): 1968-1973.

##### **Nicht E6**

1. Arndt A. Untersuchung zum Migrationsverhalten von zwei verschiedenen Seedmodellen bei der permanenten Low-dose-rate-Therapie des Prostatakarzinoms [Dissertation]. Kiel: Christian-Albrecht-Universität; 2015.

2. Bublak R, Zimmermann J. Metaanalyse Prostatakrebs: Strahlentherapie effektiver als Operation? Im Focus Onkologie 2012; 15(5): 45-46.

3. Cozzarini C. Low-dose-rate brachytherapy, radical prostatectomy, or external-beam radiation therapy for localised prostate carcinoma: the growing dilemma. Eur Urol 2011; 60(5): 894-896.

4. Crook J. Optimal radiotherapy for unfavorable-risk prostate cancer. Eur Urol 2017; 72(5): 745-746.

5. Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, Kouloulis V. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. Adv Urol 2009; 2009: 327945.

6. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms: Langversion 0.5.0 (Konsultationsfassung) [online]. 09.2017 [Zugriff: 19.03.2018]. URL: [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata\\_5\\_0/LL\\_Prostata\\_Langversion\\_0\\_5\\_0.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Langversion_0_5_0.pdf).

7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer; version 1.2018 [online]. 14.02.2018. URL: <https://www.nccn.org>.

8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer; version 2.2018 [online]. 08.03.2018 [Zugriff: 10.04.2018]. URL: <https://www.nccn.org>.

9. Nguyen PL, D'Amico AV, Lee AK, Suh WW. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. Cancer 2007; 110(7): 1417-1428.

10. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline; part I: risk stratification, shared decision making, and care options. J Urol 2018; 199(3): 683-690.

11. Sanda MG, Chen RC, Crispino T, Freedland SJ, Greene K, Klotz LH et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline [online]. 04.2017 [Zugriff: 19.03.2018]. URL: <https://www.auanet.org/Documents/education/clinical-guidance/Clinically-Localized-Prostate-Cancer.pdf>.
12. Terk MD, Stock RG, Stone NN. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol* 1998; 160(4): 1379-1382.
13. Waterman FM, Dicker AP. Effect of post-implant edema on the rectal dose in prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(3): 571-576.

**Nicht E7**

1. Taylor KL, Luta G, Hoffman RM, Davis KM, Lobo T, Zhou Y et al. Quality of life among men with low-risk prostate cancer during the first year following diagnosis: the PREPARE prospective cohort study. *Transl Behav Med* 2018; 8(2): 156-165.

**Nicht E8**

1. Baydoun A, Traugher B, Morris N, McGraw M, Podder TK, Muzic RF et al. Outcomes and toxicities in patients treated with definitive focal therapy for primary prostate cancer: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96(2 Suppl): E268.
2. Nakai Y, Tanaka N, Asakawa I, Hasegawa M, Fujimoto K. Quality of life in patients who underwent intensity-modulated radiation therapy, 125I brachytherapy, and combined 125I brachytherapy plus three-dimensional conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99(2 Suppl): E256-E257.

## A7 Suchstrategien

### A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

#### 1. MEDLINE

##### *Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations March 13, 2018,
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to February Week 5 2018,
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update March 13, 2018,
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print March 13, 2018

#	Searches
1	exp PROSTATIC NEOPLASMS/
2	(prostat* adj3 (cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ab,ti.
3	or/1-2
4	BRACHYTHERAPY/
5	brachytherap*.ab,ti.
6	((interstit* or implant*) adj4 (radiation* or radiotherapy*)).ab,ti.
7	((seed* or permanent*) adj4 implant*).ab,ti.
8	or/4-7
9	3 and 8
10	9 not (exp animals/ not humans.sh.)
11	10 not (comment or editorial).pt.
12	11 and ("2010/06*" or "2010/07*" or "2010/08*" or "2010/09*" or "2010/1*" or "2011*" or "2012*" or "2013*" or "2014*" or "2015*" or "2016*" or "2017*" or "2018*").dt.

## 2. PubMed

### *Suchoberfläche: NLM*

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search prostat* [TIAB] AND (cancer* [TIAB] OR carcinom* [TIAB] OR tumor* [TIAB] OR tumour* [TIAB] OR neoplasm* [TIAB] OR adenocarcinom* [TIAB])
#2	Search brachytherap*[TIAB]
#3	Search ((interstit* [TIAB] OR implant* [TIAB]) AND (radiation* [TIAB] OR radiotherapy* [TIAB]))
#4	Search ((seed* [TIAB] OR permanent* [TIAB]) AND implant* [TIAB])
#5	Search (#2 OR #3 OR #4)
#6	Search (#1 AND #5)
#7	Search (#6 NOT Medline [SB])
#8	Search (("2010/06/13"[Date - Create]: "3000"[Date - Create]) AND #7)

**3. Embase*****Suchoberfläche: Ovid***

- Embase 1974 to 2018 March 13

#	Searches
1	exp prostate tumor/
2	(prostat* adj3 (cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ab,ti.
3	or/1-2
4	exp brachytherapy/
5	brachytherap*.ab,ti.
6	((interstit* or implant*) adj4 (radiation* or radiotherapy*)).ab,ti.
7	((seed* or permanent*) adj4 implant*).ab,ti.
8	or/4-7
9	and/3,8
10	9 not medline.cr.
11	10 not (exp animal/ not exp humans/)
12	11 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
13	12 and ("201006*" or "201007*" or "201008*" or "201009*" or "20101*" or "2011*" or "2012*" or "2013*" or "2014*" or "2015*" or "2016*" or "2017*" or "2018*").dc.

#### 4. The Cochrane Library

##### *Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 3 of 12, March 2018
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 2 of 12, February 2018

ID	Search
#1	[mh "PROSTATIC NEOPLASMS "]
#2	(prostat* near/3 (cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	[mh ^BRACHYTHERAPY ]
#5	brachytherap*:ti,ab
#6	((interstit* or implant*) near/4 (radiation* or radiotherapy*)):ti,ab
#7	((seed* or permanent*) near/4 implant*):ti,ab
#8	#4 or #5 or #6 or #7
#9	#3 and #8 Online Publication Date from May 2010 to Mar 2018, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#10	#3 and #8 Publication Year from 2010 to 2018, in Trials

#### 5. Health Technology Assessment Database

##### *Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination*

Line	Search
1	MeSH DESCRIPTOR PROSTATIC NEOPLASMS EXPLODE ALL TREES
2	(prostat* AND (cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*))
3	#1 OR #2
4	MeSH DESCRIPTOR BRACHYTHERAPY
5	(brachytherap*)
6	((interstit* or implant*) AND (radiation* or radiotherapy*))
7	((seed* or permanent*) AND implant*)
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7
9	#3 AND #8
10	(#9) IN HTA FROM 2010 TO 2018

## A7.2 Suche in Studienregistern

### 1. ClinicalTrials.gov

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
(prostatic neoplasms OR prostate cancer) AND (brachytherapy OR interstitial radiation OR interstitial radiatiotherapy OR seed implant OR seed implants OR seed implantation )

### 2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
prostate AND brachytherapy OR prostatic AND brachytherapy OR prostate AND interstitial radiation OR prostatic AND interstitial radiation OR prostate AND interstitial radiatiotherapy OR prostatic AND interstitial radiatiotherapy OR prostate AND seed implant OR prostatic AND seed implant OR prostate AND seed implants OR prostatic AND seed implants OR prostate AND seed implantation OR prostatic AND seed implantation OR prostate AND implants radiation OR prostatic AND implants radiation