

Onderwerp:	Medische test PCA3 bij diagnostische interventies voor prostaatkanker
Samenvatting:	<p>Het CVZ heeft onderzocht of het toepassen van de gen expressietest PCA3 bij patiënten met verdenking op prostaatkanker en een negatieve eerste serie biopten als triage test voor het nemen van een besluit over het al dan niet verrichten van een tweede serie prostaatbiopten effectief is (klinisch nut) en voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk.</p> <p>Rechtstreeks bewijs ontbrak. Bij de analyse van het niet-rechtstreekse bewijs bleek de diagnostische accuratesse van de PCA3 test in vergelijking met de tweede serie biopten ernstig beperkt. Gegevens over gezondheidsgerelateerde effecten van de test-plus-behandeling-strategie ontbraken geheel.</p> <p>Op basis van het beschikbare bewijs concludeert het CVZ derhalve dat het toepassen van de PCA3 test-plus-behandeling-strategie bij patiënten met een eerste serie prostaatbiopten zonder kanker en een klinische verdenking op prostaatkanker niet aantoonbaar effectief is. De test-plus-behandeling-strategie voldoet niet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk en kan derhalve niet worden aangemerkt als een te verzekeren prestatie (geneeskundige zorg) krachtens de Zorgverzekeringswet en aanverwante regelgeving.</p>
Soort uitspraak:	SpZ = standpunt Zw
Datum:	22 augustus 2011
Uitgebracht aan:	VWS NZA DBC-O ZN NFU NVZ CZ NVMO OMS NVU NPCF KNMG NHG
Zorgvorm:	Geneeskundige zorg

Onderstaand de volledige tekst.

Standpunt	Medische test PCA3 bij diagnostische interventies voor prostaatkanker
Volgnummer Afdeling Auteurs	2011079038 ZORG-ZA mw. mr. B. Blekkenhorst, R. Dupree, M.Sc.
Doorkiesnummer	Tel. (020) 797 85 42

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
2	2. Beoordeling standpunt Zorgverzekeringswet
	2.a Wet- en regelgeving
	2.b. Plegen te bieden
	2.c Stand wetenschap en praktijk
5	3. Standpunt medische test PCA3
	3.a Beoordeling stand wetenschap en praktijk
	3.b Conclusie stand wetenschap en praktijk
	3.c. Conclusie te verzekeren prestatie
7	4. Vaststelling standpunt

Bijlage(n)

Achtergrondrapportage beoordeling medische test PCA3 bij
diagnostische interventies voor prostaatanker

Samenvatting

- Prostaatkanker** Prostaatkanker is, naast longkanker, de meest voorkomende kanker bij mannen. Jaarlijks wordt bij ongeveer 10.000 mannen prostaatkanker gediagnosticeerd. De aandoening brengt vaak geen gezondheidsproblemen met zich mee en heeft in die gevallen dan ook geen behandeling. Helaas is tot nu toe niet een test beschikbaar die zowel met grote betrouwbaarheid prostaatkanker kan uitsluiten en aantonen, als ook bovendien tegelijkertijd aangeeft of de gevonden prostaatkanker wel of niet behandeling heeft. De huidige PSA test, eventueel gecombineerd met het rectaal aftasten van de prostaat, vormt ondanks diagnostische beperkingen de belangrijkste test op grond waarvan bij mannen (merendeels zonder symptomen) een verdenking op prostaatkanker ontstaat.
- Verdenking prostaatcarcinoom** Het vroege stadium van prostaatkanker is bijna altijd zonder symptomen. Verdenking op deze aandoening ontstaat dus meestal niet op basis van klachten, maar op basis van een verhoogd PSA in het serum en/of een afwijkend rectaal toucher. Na het ontstaan van deze verdenking is het noodzakelijk ter bevestiging hiervan een serie bipten uit de prostaat te nemen.
- Oude strategie** Wanneer bij deze eerste serie bipten geen prostaatkanker wordt gevonden is er toch een kans van 20-35% dat bij een tweede serie bipten alsnog wel prostaatkanker wordt gevonden. De Nederlandse richtlijn adviseert dan ook om tenminste één herhaling van de serie bipten te doen.
- Nieuwe strategie** Door urologen wordt voorgesteld om op geleide van de PCA3 test al dan niet een tweede serie bipten te doen. Door toepassing van de PCA3 test zouden niet alleen veel minder mannen gebipteerd hoeven worden, maar bovendien zou de kans een 'klinisch relevante' vorm van prostaatkanker te vinden, toenemen. Juist slechts die vormen van prostaatkanker zouden worden gevonden die daadwerkelijk behandeling behoeven.
- Werkwijze beoordeling test-plus-behandeling-strategie** Bij de beoordeling van medische tests gaat het wat het CVZ betreft om de effecten van het toepassen van tests op de gezondheid van degenen die de test ondergaan. Bij de evaluatie van een test beoordeelt het CVZ het hele traject - de test-plus-behandeling-strategie - op effectiviteit, ook wel omschreven als klinisch nut.
- Op basis van vergelijkend onderzoek tussen de gebruikelijke ('oude') en de voorgestelde ('nieuwe') test-plus-behandeling-strategie kan het klinisch nut worden bepaald. Dergelijk rechtstreeks bewijs ontbreekt echter vaak. In dat geval gaat het CVZ door middel van de constructie van een

vergelijkend analyseraam na of niet-rechtstreeks bewijs behulpzaam kan zijn voor beantwoording van de vraag naar het klinisch nut¹.

Beoordeling test-plus-behandeling-strategie

Het CVZ heeft onderzocht of het toepassen van de gen expressietest PCA3 bij patiënten met verdenking op prostaatkanker en een negatieve eerste serie biopten als triage test voor het nemen van een besluit over het al dan niet verrichten van een tweede serie prostaatbipten effectief is (klinisch nut) en voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. Rechtstreeks bewijs ontbrak. Bij de analyse van het niet-rechtstreekse bewijs bleek de diagnostische accuratesse van de PCA3 test in vergelijking met de tweede serie bipten ernstig beperkt. Gegevens over gezondheidsgerelateerde effecten van de test-plus-behandeling-strategie ontbraken geheel.

Conclusie stand wetenschap en praktijk

Op basis van het beschikbare bewijs concludeert het CVZ derhalve dat het toepassen van de PCA3 test-plus-behandeling-strategie bij patiënten met een eerste serie prostaatbipten zonder kanker en een klinische verdenking op prostaatkanker niet aantoonbaar effectief is. De test-plus-behandeling-strategie voldoet niet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk.

¹ CVZ rapport nummer 293. Medische tests (beoordeling stand van de wetenschap en praktijk). www.cvz.nl

1. Inleiding

<i>PCA3 test</i>	De PCA3 test detecteert PCA3 mRNA in de urine. Het testresultaat wordt weergegeven in een score die het resultaat is van een bepaalde formule. Bij een PCA3 score die groter dan of gelijk is aan 35 adviseren urologen een tweede biopt te doen.
<i>Claim PCA3 test</i>	Claim is dat op geleide van de PCA3 test in de urine bij mannen met een verdenking op prostaatkanker, na een eerste serie biopten zonder aanwijzingen voor prostaatkanker, besloten kan worden tot het al dan niet verrichten van een tweede serie biopten. Daarnaast zou de PCA3 test de kans een 'klinisch relevante' vorm van prostaatkanker te vinden, doen toenemen, zodat juist slechts die vormen van prostaatkanker zouden worden gevonden die werkelijke behandeling behoeven.
<i>Nederland</i>	In Nederland wordt in de klinische praktijk al gebruik gemaakt van de PCA3 test. In 2009 werd de test (verspreid over 50 ziekenhuizen) 1352 keer aangevraagd en bepaald.
<i>Aanleiding standpunt</i>	De Nederlandse Vereniging voor Urologie heeft DBC Onderhoud verzocht een DBC zorgactiviteit aan te maken. Het CVZ heeft literatuuronderzoek gedaan naar de vraag of het toepassen van de PCA3 test bij patiënten met verdenking op prostaatkanker na een negatieve serie eerste biopten voldoet aan het criterium stand wetenschap en praktijk.
<i>Leeswijzer</i>	In het volgende hoofdstuk wordt nader ingegaan op het systeem van de Zorgverzekeringswet. In hoofdstuk 3 wordt het standpunt uiteengezet. Tenslotte wordt in hoofdstuk 4 het standpunt vastgesteld.

2. Beoordeling standpunt Zorgverzekeringswet

<i>Inleiding</i>	<i>2.a Wet- en regelgeving</i> Een zorgvorm behoort tot de te verzekeren prestaties op grond van de Zorgverzekeringswet als het zorg is zoals (in casu) medisch specialisten die plegen te bieden en tevens voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk. Hieronder gaat het CVZ nader in op de toepasselijke regelgeving en deze twee criteria
<i>Te verzekeren risico's/prestaties</i>	Artikel 10, onder a van de Zorgverzekeringswet bepaalt dat de behoefte aan geneeskundige zorg verzekerd moet worden in een zorgverzekering Artikel 11, derde lid van de Zorgverzekeringswet bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren prestaties nader kunnen worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur is het Besluit zorgverzekering.
<i>Geneeskundige zorg</i>	Artikel 2.4, eerste lid van het Besluit zorgverzekering bepaalt dat geneeskundige zorg mede omvat de zorg zoals o.a. medisch specialisten die plegen te bieden.
<i>Stand wetenschap en praktijk</i>	Artikel 2.1, tweede lid van het Besluit zorgverzekering bepaalt dat de inhoud en omvang van zorg of diensten mede wordt bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk, en bij het ontbreken van zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten.
	<i>2.b Plegen te bieden</i> In de Zorgverzekeringswet zijn de te verzekeren prestaties functioneel omschreven. Dit betekent dat de wet aangeeft 'wat' onder de te verzekeren prestaties valt en onder welke voorwaarden deze geleverd worden. 'Wie' de zorg verleent en 'waar' de zorg geleverd wordt, laat de wet over aan de zorgverzekeraar. De omvang van de te verzekeren zorg wordt bepaald door hetgeen de beroepsgroep aan geneeskundige zorg pleegt te bieden. Om hier invulling aan te geven moet men uitgaan van de zorg welke de betrokken beroepsgroep tot het aanvaarde arsenaal van medische onderzoeks- en behandelingsmethoden rekent. Daarbij zijn zowel de stand van de wetenschap als de mate van acceptatie in de medische praktijk belangrijke graadmeters. Bij het plegen te bieden criterium gaat het – kort gezegd – om de zorg die de zorgverlener volgens de standaard van zijn beroepsgroep behoort aan te bieden en toe te passen (het aanvaarde zorgarsenaal) op een wijze die de beroepsgroep als

professioneel juist beschouwt. Om vast te stellen wat de beroepsgroep tot het aanvaarde zorgarsenaal rekent, gaat men te rade bij de richtlijnen en standaarden van de betreffende beroepsgroep.

**Werkwijze CVZ:
Rapport 7-11-2008**

Voor een uitvoerige beschrijving van de wijze waarop het CVZ beoordeelt of zorg wordt verleend zoals de betreffende beroepsgroep die pleegt te bieden, verwijst het CVZ naar zijn rapport *Betekenis en beoordeling criterium 'plegen te bieden'*. (CVZ 2008, 268).

**Werkwijze: EBM-
methode**

2.c Stand wetenschap en praktijk

Het CVZ volgt, ter bepaling van wat tot de stand van de wetenschap en praktijk gerekend dient te worden, de principes van evidence based medicine (EBM).

Principes EBM

De methode van EBM integreert de medische praktijk en wetenschappelijke inzichten. De methode houdt rekening met internationale literatuur, wetenschappelijke onderzoeken en gepubliceerde expertopinions.

Selectie en weging

Evidence based wil niet zeggen dat voor alle geneeskundige interventies sprake moet zijn van harde bewijzen of harde eindpunten, maar wel dat de beschikbare bewijs systematisch is geselecteerd en op gestructureerde wijze is gewogen en gebruikt.

Kern methode

Kern van de methode is dat aan de medisch-wetenschappelijke informatie die is geselecteerd een niveau van bewijskracht wordt toegekend (het toekennen van "levels of evidence"), waardoor een hiërarchie in bewijs ontstaat. Kardinaal uitgangspunt bij EBM is verder dat sterk bewijs in principe zwak bewijs verdringt.

Standpuntbepaling

Uiteindelijk neemt het CVZ een standpunt in over de vraag of de interventie al dan niet voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk. Hierbij geldt als uitgangspunt dat er voor een positieve beoordeling medisch-wetenschappelijke gegevens voorhanden zijn met een zo hoog mogelijke bewijskracht.

**Gelijkwaardig of
meerwaarde**

Het CVZ kan van dit vereiste afwijken, maar motiveert in dat geval waarom genoeg genomen wordt met bewijs van een lager niveau. Alleen als de te beoordelen interventie gelijkwaardig is aan, of een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling, concludeert het CVZ dat er sprake is van zorg conform stand van de wetenschap en praktijk

**Beschrijving
werkwijze CVZ:**

Voor een uitvoerige beschrijving van de wijze waarop het CVZ beoordeelt of een interventie voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk, verwijst het CVZ naar zijn rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk*. (CVZ 2007/254). De werkwijze bij de beoordeling van tests wordt nader toegelicht in het CVZ rapport *Medische tests. Beoordeling van de wetenschap en praktijk*. (CVZ 2011/293).

3. Standpunt medische test PCA3

Zorg zoals urologen die plegen te bieden	Het CVZ is van oordeel dat diagnostiek en behandeling van prostaatkanker zorg valt onder de zorg zoals medisch specialisten (urologen) die plegen te bieden.
Onderzoek stand wetenschap en praktijk	Om te bepalen of de behandeling behoort tot de basis-verzekering resteert de vraag of de behandeling ook voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. Het CVZ heeft literatuuronderzoek gedaan. De achtergrond-rapportage is als bijlage bij standpunt gevoegd. Hieronder treft u een samenvatting aan.
Beschrijving werkwijze CVZ: rapport 20-1-2011	3.a. Beoordeling stand wetenschap en praktijk Bij de beoordeling van medische tests wordt uitgegaan van de werkwijze zoals uiteengezet in het CVZ rapport <i>Medische tests (beoordeling Stand van de wetenschap en praktijk)</i> CVZ 2011, 293.
Literatuur-onderzoek	Ter beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk over het gebruik van de PCA3 test bij patiënten met verdenking op prostaatkanker na een negatieve serie eerste biopten, heeft het CVZ systematisch literatuuronderzoek gedaan.
Vraagstelling	De vraagstelling van het literatuuronderzoek luidde: voldoet de PCA3 test-plus-behandeling-strategie toegepast bij patiënten met verdenking op prostaatkanker na een negatieve serie eerste biopten aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk?
Databases & websites	De literatuursearch is in december 2010 uitgevoerd in Medline, EMBASE en de Cochrane Library met zoektermen 'prostat* AND ("prostate cancer antigen"OR "prostate cancer antigen 3, human'. Daarnaast is gebruik gemaakt van de 'related articles' functie en citatie analyse. De websites van de volgende organisaties zijn gescreend: AETNA, CIGNA en Regence Group.
Vergelijking oude en nieuwe test-plus-behandeling-strategie	Het CVZ heeft de waarde van de PCA3 test onderzocht als triage test voorafgaand aan de tweede serie biopten om op geleide hiervan te besluiten om af te kunnen zien van deze tweede serie biopten. Daartoe werd op basis van het beschikbare wetenschappelijke bewijs de 'oude' test-plus-behandeling-strategie uit de richtlijn vergeleken met de voorgestelde 'nieuwe' test-plus-behandeling-strategie met PCA3.
Literatuur-onderzoek	Uit het systematische literatuuronderzoek blijkt dat er geen studies (al dan niet vergelijkend) zijn gepubliceerd met

rechtstreeks bewijs voor de PCA3 test-plus-behandelingstrategie; niet voor diagnostische accuratesse en evenmin voor klinische uitkomstmaten (klinisch nut).

Niet rechtstreeks bewijs

Op basis van het beschikbare niet-rechtstreekse bewijs concludeert het CVZ dat het toepassen van de PCA3 test als triage test om op geleide daarvan al dan niet een tweede serie biopten te doen aantoonbaar effectief is en mogelijk zelfs risico's met zich meebrengt. De voornaamste argumenten hiervoor zijn de lage sensitiviteit van de PCA3 test voor prostaatkanker in vergelijking met de biopten (in geselecteerde populaties ongeveer 50%) en de beperkte groep mannen uit de doelpopulatie bij wie de PCA3 test boven de gehanteerde drempel uitkomt (15-30%). Daarnaast ontbreekt ook een aantoonbare relatie tussen de PCA3 score en de ernst van de gevonden prostaatkanker.

Gevolgen PCA3 strategie

Met de PCA3 teststrategie worden dus niet alleen veel minder mannen met prostaatkanker gevonden, maar bovendien worden ook niet juist die mannen geselecteerd die een vorm van prostaatkanker hebben die behandeling behoeft. Bij toepassing van de PCA3 test zou in vergelijking met toepassing van de huidige richtlijn in Nederland jaarlijks bij 2500 tot 5500 mannen de diagnose prostaatkanker gemist worden. Onzeker is hoe het hen zal vergaan: follow up gegevens ontbreken. Nader onderzoek gericht op het klinisch nut van de verschillende teststrategieën is nodig.

Geen zorg conform stand wetenschap en praktijk

3.b. Conclusie stand wetenschap en praktijk

Op basis van het beschikbare bewijs concludeert het CVZ derhalve dat het toepassen van de PCA3 test-plus-behandelingstrategie bij patiënten met een eerste serie prostaatbiopten zonder kanker en een klinische verdenking op prostaatkanker niet aantoonbaar effectief is. De test-plus-behandelingstrategie voldoet niet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk.

3.c. Beoordeling te verzekeren prestatie

De PCA3 test-plus-behandelingstrategie is geen onderdeel van de te verzekeren prestaties op grond van de Zorgverzekeringswet.

4. Vaststelling standpunt

Geen zorg conform stand wetenschap en praktijk Op basis van het beschikbare bewijs concludeert het CVZ derhalve dat het toepassen van de PCA3 test-plus-behandelingstrategie bij patiënten met een eerste serie prostaatbiopten zonder kanker en een klinische verdenking op prostaatcancer niet aantoonbaar effectief is. De test-plus-behandelingstrategie voldoet niet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. De PCA3 test-plus-behandelingstrategie is geen onderdeel van de te verzekeren prestaties op grond van de Zorgverzekeringswet.

Dit standpunt is vastgesteld op 22 augustus 2011

Rapport

**Achtergrondrapportage beoordeling stand
van de wetenschap en praktijk van de
medische test PCA3 bij diagnostische
interventies voor prostaatkanker**

Datum: 22 augustus 2011

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

2011070876

Zaaknummer

2010140032

Auteur

J.T.M. Derksen (gynaecoloog), N.M. Dragt MSc

Doorkiesnummer

(020) 797 8583

Inhoudsopgave

Samenvatting

1. Inleiding.....	1
1.a. Aanleiding.....	1
1.b. Vraagstelling.....	1
2. Prostaatkanker.....	3
2.a. Epidemiologie, prognose en diagnostiek.....	3
2.b. PCA3 test.....	6
2.c. Beschrijving oude en nieuwe test-plus-behandeling-strategie.....	7
3. Effectiviteit (Klinisch nut).....	9
3.a. Werkwijze beoordeling.....	9
3.b. Stap 1: formulering van PICO.....	10
3.c. Verzameling van gegevens op basis van de PICO.....	11
3.d. Resultaten literatuuronderzoek.....	13
3.e. Stap 2: geselecteerde studies voor rechtstreeks bewijs.....	14
3.f. Stap 3: geselecteerde studies voor niet-rechtstreeks bewijs.....	15
3.g. Standpunten en richtlijnen.....	18
4. Bespreking.....	19
4.a. Samenvatting van resultaten beoordeling.....	21
4.b. Conclusie effectiviteit.....	22
5. Inhoudelijke consultatie.....	23
6. Stand van de wetenschap & praktijk.....	24
7. Referenties.....	25
Bijlage 1: Databanken en websites van organisaties.....	26
Bijlage 2: Literatuur: zoekstrategie en selectie van studies.....	27
Bijlage 3: Overzicht studies: kenmerken, resultaten en commentaar.....	30
Bijlage 4: Methodologische kwaliteit studies - Quadas criteria.....	40
Bijlage 5: Overzicht gepubliceerde standpunten.....	43
Bijlage 6: Overzicht gepubliceerde richtlijnen.....	44
Bijlage 7: Lopende klinische studies.....	45

Samenvatting

Vraagstelling	In dit beoordelingsrapport toetst het College voor zorgverzekeringen (CVZ) of de PCA3 test-plus-behandelingstrategie toegepast bij patiënten met verdenking op prostaatkanker na een negatieve serie eerste biopten voldoet aan het criterium stand van wetenschap en praktijk en daarmee behoort tot de te verzekeren prestaties in het kader van de Zorgverzekeringswet (Zvw).
Prostaatkanker	Prostaatkanker is een aandoening die frequent voorkomt, maar vaak geen gezondheidsproblemen met zich meebrengt en dan dus ook eigenlijk geen behandeling behoeft. Helaas is tot nu toe niet een test beschikbaar die zowel met grote betrouwbaarheid prostaatkanker kan uitsluiten en aantonen, als ook bovendien tegelijkertijd aangeeft of de gevonden prostaatkanker wel of niet behandeling behoeft. De PSA test, eventueel gecombineerd met het rectaal aftasten van de prostaat, vormt ondanks diagnostische beperkingen de belangrijkste test op grond waarvan bij mannen (merendeels zonder symptomen) een verdenking op prostaatkanker ontstaat. Bij verdenking wordt vervolgens op geleide van echografisch onderzoek een (eerste) serie biopten genomen uit de prostaat.
Vergelijking oude en nieuwe test-plus-behandelingstrategie	Wanneer bij deze eerste serie biopten geen prostaatkanker wordt gevonden is er een kans van 20-35% dat bij een tweede serie biopten alsnog wél prostaatkanker wordt gevonden. De richtlijn van de wetenschappelijke vereniging (Nederlandse Vereniging voor Urologie) adviseert deze tweede serie biopten dan ook. Het CVZ onderzoekt in dit rapport de waarde van de PCA3 test-plus-behandelingstrategie wanneer PCA3 gebruikt wordt als triage test voorafgaand aan de tweede serie biopten om op geleide hiervan af te kunnen zien van deze tweede serie biopten. Daartoe wordt op basis van het beschikbare wetenschappelijke bewijs de 'oude' test-plus-behandelingstrategie uit de richtlijn vergeleken met de voorgestelde 'nieuwe' PCA3 strategie.
Resultaten literatuuronderzoek	Uit het systematische literatuuronderzoek blijkt dat er geen studies (al dan niet vergelijkend) zijn gepubliceerd met rechtstreeks bewijs voor de PCA3 test; niet voor diagnostische accuratesse en evenmin voor klinische uitkomstmaten (klinisch nut).
Niet-rechtstreeks bewijs	Op basis van het beschikbare niet-rechtstreekse bewijs concludeert het CVZ dat het toepassen van de PCA3 test-plus-behandelingstrategie, waarbij de PCA3 als triage test gebruikt wordt om op geleide daarvan al dan niet een tweede serie biopten te doen, niet aantoonbaar effectief is en mogelijk zelfs risico's met zich meebrengt. De voornaamste argumenten

hiervoor zijn de lage sensitiviteit van de PCA3 test voor prostaatkanker in vergelijking met de bipten (in geselecteerde populaties ongeveer 50%) en de beperkte groep mannen uit de doelpopulatie bij wie de PCA3 test boven de gehanteerde drempel uitkomt (15-30%). Daarnaast ontbreekt een aantoonbare relatie tussen de PCA3 score en de ernst van de gevonden prostaatkanker.

Gevolgen PCA3 strategie

Met de PCA3 teststrategie worden dus niet alleen veel minder mannen met prostaatkanker gevonden, maar bovendien worden ook niet juist die mannen geselecteerd die een vorm van prostaatkanker hebben die behandeling behoeft. Bij toepassing van de PCA3 test zou in vergelijking met toepassing van de huidige richtlijn in Nederland jaarlijks bij 2500 tot 5500 mannen de diagnose prostaatkanker gemist worden. Onzeker is hoe het hen zal vergaan: follow up gegevens ontbreken. Nader onderzoek gericht op het klinisch nut van de verschillende test-plus-behandeling-strategieën is nodig.

Conclusie

Het CVZ concludeert dat de toepassing van de PCA3 test-plus-behandeling-strategie bij patiënten met een verdenking op prostaatkanker na een negatieve eerste serie bipten met de bedoeling om op geleide van de PCA3 score te besluiten tot het al dan niet uitvoeren van een tweede serie prostaatbipten niet voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk.

1. Inleiding

1.a. Aanleiding

In deze achtergrondrapportage toetst het College voor zorgverzekeringen (CVZ) of de toepassing van de PCA3 test-plus-behandeling-strategie bij patiënten met een verdenking op prostaatkanker na een negatieve eerste serie biopten met de bedoeling om op geleide van de PCA3 score te besluiten tot het al dan niet uitvoeren van een tweede serie prostaatbipten voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk en daarmee een te verzekeren risico is op grond van de Zorgverzekeringswet.

Aanleiding was het verzoek van urologen aan DBC Onderhoud een DBC zorgactiviteit aan te maken.

Prostaatkanker is een aandoening die frequent voorkomt, maar vaak geen gezondheidsproblemen met zich meebrengt en dan dus ook eigenlijk geen behandeling behoeft. Helaas is tot nu toe niet een test beschikbaar die zowel met grote betrouwbaarheid prostaatkanker kan uitsluiten en aantonen, als ook bovendien tegelijkertijd aangeeft of de gevonden prostaatkanker wel of niet behandeling behoeft. De zoektocht naar een dergelijke test heeft onder andere geleid tot het ontwikkelen van de PCA3 test die onderwerp is van deze beoordeling.

1.b. Vraagstelling

Voldoet het toepassen van de PCA3 test-plus-behandeling-strategie bij patiënten met verdenking op prostaatkanker en een negatieve eerste serie biopten als triage test voor het nemen van een besluit over het al dan niet verrichten van een tweede serie prostaatbipten met het oog op het aantonen van prostaatkanker aan de stand van de wetenschap en praktijk? Met andere woorden; kan op basis van de uitslag van de PCA3 test bij patiënten met een negatieve eerste serie prostaatbipten veilig worden afgezien van het verrichten van een tweede serie prostaatbipten? De vraag kan ook zo verwoord worden omdat de huidige Nederlandse richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) adviseert om bij alle patiënten bij wie in een eerste serie bipten geen aanwijzingen voor prostaatkanker worden gevonden een tweede serie prostaatbipten te doen.^a

^a Zowel de Nederlandse als ook de Europese richtlijn adviseren om een tweede serie bipten te doen bij voortduren van de klinische verdenking op prostaatkanker. Klinische verdenking betekent in deze populatie over het algemeen dat sprake is van een verhoogd PSA en/of afwijkende bevindingen bij het rectale toucher. In 3-5% van de gevallen worden bij de eerste bipten atypische foci gevonden verdacht voor kanker; ook deze vormen een indicatie voor herbipten.

De NVU betoogt in de inhoudelijke reactie dat deze richtlijn in de praktijk niet gevolgd wordt.^b Daarom wil zij de PCA3 teststrategie niet vergelijken met de teststrategie uit de richtlijn, maar met die 'uit de praktijk'. Omdat systematische gegevens over deze 'praktijk' ontbreken en er ook geen direct vergelijkend onderzoek plaatsvond is een dergelijke vergelijking niet mogelijk. Zo is bijvoorbeeld niet bekend op basis van welke criteria op dit moment door urologen al dan niet afgezien wordt van de tweede serie bipten (daarvoor bestaat uiteraard ook niet een richtlijn), evenmin is duidelijk bij hoeveel mannen in deze strategie 'uit de praktijk' prostaat­kanker wordt vastgesteld en wat de ernst hiervan is. Ook follow up gegevens met klinische uitkomstmaten ontbreken.

Claim bij de PCA3 test

Claim bij de aanvraag is dat op geleide van de PCA3 test in de urine bij mannen met een verdenking op prostaat­kanker, na een eerste serie bipten zonder aanwijzingen voor prostaat­kanker, besloten kan worden tot het al dan niet verrichten van een tweede serie bipten. Onderdeel van deze claim is dat de geschetste toepassing van PCA3 leidt tot een enorme verschuiving in de indicatie tot opnieuw bipteren in vergelijking met de aanbevelingen uit de richtlijn. Bij (70-) 85% van de mannen die op dit moment volgens de richtlijn in aanmerking komen voor een tweede serie bipten zou op geleide van de PCA3 test hiervan kunnen worden afgezien.^c Daarnaast zou de PCA3 test de kans een 'klinisch relevante' vorm van prostaat­kanker te vinden doen toenemen, zodat juist slechts die vormen van prostaat­kanker zouden worden gevonden die werkelijk behandeling behoeven. In de claim wordt niet ingegaan op het vervolgbeleid voor de mannen die op basis van de PCA3 test niet in aanmerking komen voor een tweede serie bipten.^d

^b Zij schatten dat bij 66-75% van de mannen met een negatieve eerste serie bipten geen tweede serie bipten wordt gedaan.

^c Onderzoeksgegevens over het werkelijke percentage ontbreken. De schattingen hierover lopen binnen de NVU uiteen. Bij een PCA3 test met score van ≥ 35 als afkappunt worden percentages van 15% tot 30% genoemd.

^d De NVU geeft aan dat deze mannen vervolgd worden met lichamelijk onderzoek en PSA. Follow up gegevens ontbreken; zowel over gezondheidsgerelateerde uitkomstmaten als ook over het alsnog bipteren.

2. Prostaatkanker

2.a. Epidemiologie, prognose en diagnostiek

Epidemiologie

Prostaatkanker is, naast longkanker, de meest voorkomende kanker bij mannen. Jaarlijks wordt bij ongeveer 10.000 mannen prostaatkanker gediagnosticeerd. Mannen in Nederland hebben vanaf de geboorte tot een leeftijd van 75 jaar een tot ruim 7% olopende kans op prostaatkanker. Het risico op sterfte loopt veel minder op; tot ruim 1%. Mannen gaan dus vaker dood met prostaatkanker, dan ten gevolge ervan.¹ Sinds de jaren 90 wordt steeds vaker de diagnose prostaatkanker gesteld. Vooral het gelokaliseerd prostaatkanker (vroeg stadium) wordt vaker gevonden. Verondersteld wordt dat dit samenhangt met het toenemende gebruik van bloedonderzoek gericht op het 'prostaat specifiek antigeen' (PSA). Op basis van bevolkingsgroei en vergrijzing wordt verwacht dat de incidentie van prostaatkanker in de jaren tot 2020 met 64% zal toenemen.²

Prognose

De 5-jaars overleving van prostaatkanker is gemiddeld ongeveer 85%. Bij patiënten met een lagere tumorstadiëring (stadium II) is deze 5-jaars overleving gunstiger (93%) dan bij stadium IV (40%).³

De behandeling van prostaatkanker wordt in zekere zin bemoeilijkt door het veelal ontbreken van goed uitgevoerd onderzoek.² Er is nog onvoldoende inzicht in het natuurlijk beloop van de verschillende differentiaties van prostaatkanker. Zodoende is er nog veel twijfel over de vraag welke gelokaliseerde prostaatkanker curatief behandeld moet worden en welke (in eerste instantie) actief vervolgd kan worden en mogelijk geen behandeling of verdere follow up behoeft.

Symptomen

Het vroege stadium van prostaatkanker is bijna altijd zonder symptomen. Een klein gedeelte van de patiënten heeft obstructieve klachten bij urineren. Vermoedelijk komt echter bij patiënten met dergelijke klachten prostaatkanker niet vaker voor dan bij mannen zonder klachten. Bij steeds minder patiënten met prostaatkanker zijn de eerste symptomen gerelateerd aan metastasen zoals botpijn, gewichtsverlies, bloedarmoede, lymfeedeem of neurologische symptomen.²

Risicofactoren

Met het vorderen van de leeftijd neemt ook de kans op prostaatkanker toe. Naast leeftijd is ook het voorkomen van prostaatkanker bij meerdere verwanten een risicofactor.² Ongeveer 9% van de mannen met prostaatkanker heeft de werkelijke erfelijke vorm; gedefinieerd als 3 of meer verwanten met de ziekte.⁴

Verdenking prostaatkanker

Verdenking op prostaatkanker ontstaat dus meestal niet op basis van klachten, maar op basis van een verhoogd gehalte

van PSA in het serum en/of een afwijkend rectaal toucher.² Het Prostaat Specifiek Antigeen (PSA) wordt geproduceerd door cellen in de prostaat. Niet goed bekend is boven welke grenswaarde PSA als afwijkend moet worden beschouwd. Bij stijging van de PSA spiegel neemt de kans op prostaat­kanker toe. Maar ook bij lage PSA waarden kunnen carcinomen gevonden worden. Daarnaast kan het PSA ook verhoogd zijn bij andere prostaataandoeningen als een ontsteking of vergroting.⁴ Wanneer bijvoorbeeld bij bevolkingsonderzoek gestreefd zou worden naar 80% zekerheid dat degene die gescreend wordt geen prostaat­kanker heeft, zou een PSA afkappunt van 1.1 ng/ml gehanteerd moeten worden. Daarbij zou 60% van de mannen onnodig een serie biopten ondergaan. Mede gelet daarop wordt grootschalig bevolkingsonderzoek op prostaat­kanker door middel van een PSA-bepaling dan ook vooralsnog niet gedaan. Daarbij komt dat een deel van de bij screening gevonden prostaat­carcinomen een klinisch goedaardig beloop zou hebben en behandeling dan niet alleen onnodig is, maar zelfs schadelijk kan zijn. Volgens de huidige gegevens zouden, om één sterfgeval te voorkomen, in bevolkingsonderzoek 1410 mannen moeten worden gescreend, 340 mannen worden gebiopteerd en moet bij 48 extra mannen de diagnose prostaat­kanker worden vastgesteld. Wanneer de diagnose prostaat­kanker wordt gesteld volgt meestal een behandeling, terwijl deze bij de ‘mildere’ vormen niet nodig of zelfs schadelijk kan zijn. Afzien van behandeling is echter bij een dergelijke diagnose voor zowel patiënt als arts moeilijk. Vooral ook omdat niet op voorhand met zekerheid vast te stellen is hoe het verdere beloop van de ziekte zal zijn.⁵ Hiermee is de balans tussen de voor- en nadelen van screening nog te veel ten nadele van screening.⁵ Voor de mannen bij wie op dit moment door ‘case finding’ nadere diagnostiek naar prostaat­kanker wordt verricht gelden merendeels de beschreven problemen ook.

Diagnose

Meestal ontstaat een klinische verdenking op prostaat­kanker dus op basis van een verhoogde PSA en/of een afwijkend rectaal toucher. Bij een klinische verdenking wordt door de uroloog een eerste serie transrectale prostaat­bipten genomen op geleide van transrectaal echo onderzoek. De bipten worden genomen zonder narcose, soms onder plaatselijke verdoving, en met antibiotische profylaxe. Mogelijke complicaties van het nemen van prostaat­bipten zijn bloeding via de anus, hematurie, hematospermie en infectie met koorts.² De kans op ernstige complicaties is $\leq 1\%$.⁴

Behandeling

De Nederlandse richtlijn geeft aan dat slechts bij patiënten met een laag risico op progressie van de prostaat­kanker en een gevorderde leeftijd (>75 jaar) actief volgen de voorkeur verdient boven operatief ingrijpen. De overige patiënten, uitzonderingen daargelaten, worden behandeld. In de richtlijn maakt de PCA3 score geen onderdeel uit van de keuze voor

het verdere beleid.²

Indicaties voor herbiopteren volgens de Nederlandse richtlijn

Bij een klinische verdenking op prostaatkanker is het, na een eerste serie prostaatbiopten zonder de diagnose kanker, volgens de richtlijn aangewezen om bij voortdurende van de klinische verdenking tenminste één herhaling van de serie biopten te doen.³
De Nederlandse richtlijn bespreekt de PCA3 test in dit kader niet.²

Kans op maligniteit bij tweede serie biopten

Bij deze tweede serie prostaatbiopten wordt alsnog in 20-35% van de gevallen prostaatkanker gediagnosticeerd bij PSA 4-10ng/ml. De klinische relevantie van de gevonden prostaatcarcinomen bij de eerste of tweede serie biopten lijkt niet te verschillen.⁶

Indicaties voor herbiopteren volgens de Europese richtlijn

De indicaties voor herbiopteren in de Europese richtlijn komen overeen met die in de Nederlandse richtlijn. Aanvullend wordt aangegeven dat het optimale tijdstip voor herbiopteren nog onzeker is. Hoe meer tijd er tussen de eerste en tweede serie biopten zit, des te hoger de kans op detectie van prostaatkanker.
Over de PCA3 test wordt vermeld dat deze test mogelijk behulpzaam kan zijn bij het besluit over herbiopteren. In de daadwerkelijke aanbevelingen wordt PCA3 echter niet genoemd.⁴

Niet richtlijn conform?

De Nederlandse Vereniging voor Urologie geeft aan dat de indicaties voor herbiopteren uit de richtlijn niet steeds gevolgd worden doordat in overleg met de patiënt afgezien wordt van de tweede serie biopten. Zij schat dat in Nederland elk jaar 32.000 mannen een eerste serie prostaatbiopten ondergaan. Bij ongeveer 12.000 mannen wordt hierbij prostaatkanker gevonden en bij 20.000 mannen is het biopt negatief voor kanker. Deze laatste groep is volgens de richtlijn geïndiceerd voor een tweede serie biopten. Naar verwachting van de NVU ondergaat 1/3 van deze mannen daadwerkelijk een tweede biopt. Onderzoek naar de redenen om in de ruime meerderheid van de gevallen af te zien van een tweede serie biopten ontbreekt. Pijn en het ongemak bij het nemen van biopten zouden hierbij een rol kunnen spelen. Evenals de vooronderstelling dat bij de tweede serie biopten minder klinisch relevante prostaatcarcinomen zouden worden gevonden. Follow up gegevens van deze niet gebiopteerde mannen zijn niet systematisch verzameld en gepubliceerd voor de Nederlandse situatie.⁵

Behoeft aan aanvullende

Door de beperkingen van tests als PSA en het rectale toucher van de prostaat bij de opsporing van prostaatkanker vindt

⁵ De inhoudelijk deskundige van de NVU meldt dat deze mannen jarenlang vervolgd worden met lichamelijk onderzoek, PSA en zo nodig biopten.

(prognostische) marker voortdurend onderzoek plaats naar andere (prognostische) tests. Zowel voor toepassing als test bij populatiescreening, als ook voor doeleinden rond 'case finding'. Het voorliggende rapport bespreekt toepassing van een dergelijke nieuwe biomarker (de PCA3 test) bij de triage voorafgaand aan een tweede serie biopten. De PCA3 test wordt uitgevoerd in urine na geprotocolleerde massage door de uroloog en brengt minder ongemak voor de patiënt met zich mee dan het afnemen van de prostaatbiopten. Wanneer op basis van deze test afgezien zou kunnen worden van biopten is dat in meerdere opzichten een aantrekkelijk concept. In de volgende paragrafen gaan we nader in op deze test en de oude en nieuwe (voorgestelde) test-plus-behandeling-strategieën.

2.b. PCA3 test

Test Prostate Cancer Antigen3 (PCA3) is een gen dat selectief tot expressie wordt gebracht in prostaatcarcinomen. Het is een moleculaire mRNA marker met een sterke overexpressie in het weefsel van prostaatkanker. De PCA3 test is een in Nederland ontwikkelde genetische test.

Afname Voorafgaand aan de test wordt eerst door de uroloog op geprotocolleerde wijze de prostaat gemasseerd langs transrectale weg. Aansluitend gaat de patiënt naar het toilet voor mictie. De eerste 20-30 ml urine wordt opgevangen en gekoeld (4 graden C) voor transport naar het lab.

qRT-PCR en Progenza In het dossier voor de PCA3 DBC-Zorgactiviteit wordt de aanvraag specifiek gedaan voor Progenza® van Gen-Probe (CE keurmerk). De PCA3 test wordt hierin als kant en klare kit aangeboden. Handmatige bepaling van PCA 3 (qRT-PCR) is ook mogelijk.

Beschrijving De PCA3 test (Progenza®) detecteert PCA3 mRNA in de urine. Het testresultaat wordt weergegeven in een score die het resultaat is van een bepaalde formule.

Afkapwaarde PCA3 De score van de PCA3 test is een continue maat. De urologen (en Gen-Probe) hanteren voor de Progenza® test een afkapwaarde van 35 of hoger bij de vraag of een tweede serie biopten aangewezen is. Dit betekent dat zij adviseren bij een PCA3 score groter dan of gelijk aan 35 een tweede biopt te doen.

Nederland De NVU geeft aan dat in Nederland in de klinische praktijk al gebruik wordt gemaakt van de PCA3 test. In 2009 werd de test in Nederland (verspreid over 50 ziekenhuizen) 1352 keer aangevraagd en bepaald. Met welk doel de test aangevraagd werd en binnen welke context de uitslag meegenomen werd is

onduidelijk. Verwacht wordt (NVU) dat de test steeds vaker zal worden toegepast.

2.c. Beschrijving oude en nieuwe test-plus-behandeling-strategie

Oude test-plus-behandeling-strategie conform de richtlijn

De huidige (oude) test-plus-behandeling-strategie volgens de richtlijn houdt het volgende in. Mannen die vanwege klinische verdenking op prostaatkanker een eerste serie prostaatbiopten hebben gekregen zonder dat daarbij de diagnose prostaatkanker werd gesteld moeten volgens de richtlijn bij een blijvende verdenking op prostaatkanker tenminste één serie herhaalbiopten ondergaan. Bij deze tweede serie biopten is er een kans van 20-35% dat er alsnog prostaatkanker wordt aangetoond.² Wanneer bij deze tweede serie biopten geen prostaatkanker wordt gevonden, wordt bij een ernstige verdenking een volgende serie biopten geadviseerd. De richtlijn adviseert dus om geen verdere series prostaatbiopten te doen bij mannen die na twee of meer series biopten niet aantoonbaar prostaatkanker hebben tenzij er een extra verdenking op prostaatkanker is.

Strategie 'in werkelijkheid' niet conform de richtlijn

De NVU geeft aan dat op dit moment in Nederland bij 66% van de betrokken mannen afgeweken wordt van de aanbeveling uit de richtlijn om een tweede serie biopten te doen. Zij gaan daarbij uit van schattingen. Deze test-plus-behandeling-strategie 'in de praktijk' wordt verder niet nader beschreven en onduidelijk is op basis van welke criteria door urologen al dan niet wordt besloten tot een biopt. Bovendien is deze strategie niet vergeleken met die uit de richtlijn noch met die uit de voorgestelde nieuwe strategie met PCA3. Niet op het niveau van diagnostische accuratesse en ook niet wat betreft klinisch nut.^f Bij de beoordeling van de PCA3 strategie kan het CVZ deze dan ook niet wetenschappelijk vergelijken met de strategie 'in de praktijk'.

Nieuwe test-plus-behandeling-strategie

De voorgestelde (nieuwe) test-plus-behandeling-strategie uit de voorliggende claim houdt het volgende in. Mannen die vanwege klinische verdenking op prostaatkanker een eerste serie prostaatbiopten hebben gekregen zonder dat daarbij de diagnose prostaatkanker werd gesteld moeten allen een PCA3 test ondergaan.⁹ Alleen mannen bij wie de score van de PCA3 test ≥ 35 is ondergaan een tweede serie biopten. Hierbij gaat het volgens de NVU om 15% (tot 30%) van alle mannen. De PCA3 score zou dus bij ongeveer 15% van de mannen ≥ 35 zijn.^e Wat er verder gebeurt met de mannen die een PCA3

^f Zie paragraaf 3a voor toelichting van het begrip 'klinisch nut'.

⁹ De inhoudelijk deskundige van NVU merkt op dat er uitzonderingen zouden kunnen zijn op basis van overwegingen van de uroloog (deze kan bijvoorbeeld bij een sterk verhoogde PSA waarde afzien van de PCA3 test en direct herbiopteren).

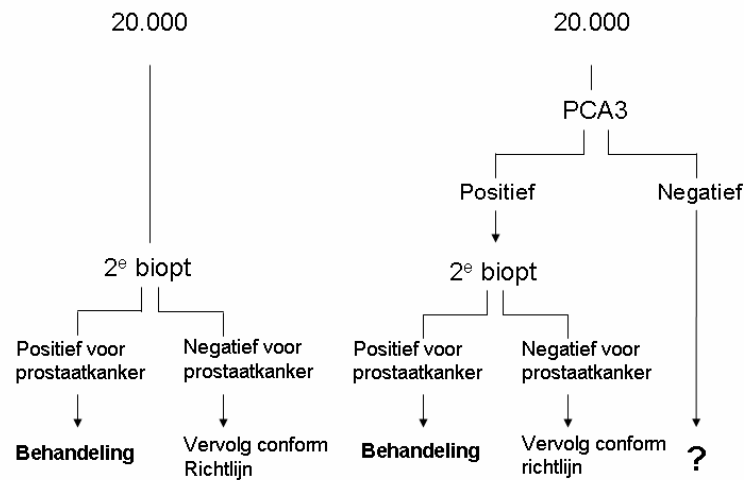
score <35 hebben is niet geheel duidelijk. De NVU geeft aan dat deze mannen vervolgd worden met lichamelijk onderzoek en PSA bepalingen. Hoe groot de kans is op alsnog een tweede serie biopten is vooralsnog niet bekend. Evenmin als de gezondheidsgerelateerde uitkomsten bij deze mannen.

Behandeling

Alle mannen bij wie in het prostaatbiopt kanker wordt gevonden ondergaan op basis van de uitslagen van het biopt een behandeling volgens de genoemde Nederlandse richtlijn. Vanaf de diagnose prostaat kanker op basis van de tweede serie biopten is er dus geen verschil meer tussen de oude en de nieuwe test-plus-behandeling-strategieën.

In Figuur 1 zijn de oude en nieuwe teststrategieën grafisch weergegeven in een stroomdiagram. De aantallen patiënten voor het 2^{de} biopt zijn gebaseerd op een schatting van Nederlandse gegevens zoals die door de aanvragers is aangegeven.

Mogelijke teststrategieën na eerste serie negatieve biopten



Figuur 1: Links bestaande strategie volgens de geldende Nederlandse Richtlijnen. Alle patiënten met negatieve 1^{ste} serie biopten komen in aanmerking voor een 2^e serie. Rechts nieuwe teststrategie, waarbij alle patiënten eerst een PCA3 test ondergaan. Alleen patiënten met een positieve testuitslag zullen een 2^e serie biopten ondergaan.

3. Effectiviteit (Klinisch nut)

3.a. Werkwijze beoordeling

Bij de beoordeling van medische tests wordt uitgegaan van de werkwijze zoals uiteengezet in het rapport 'Medische tests'.⁷

Diagnostische accuratesse

Binnen het EBM concept heeft geruime tijd bij de beoordeling van tests de nadruk gelegen op de diagnostische accuratesse van de test. Kort gezegd gaat het er dan om te bepalen of de test ook werkelijk datgene meet wat de test geacht wordt te meten. Uiteraard is deze diagnostische accuratesse van groot belang.

Klinisch nut

In de loop der jaren is echter de focus op de diagnostische accuratesse bij de beoordeling van tests toenemend ter discussie gesteld. Het is steeds duidelijker geworden dat het niet alleen gaat om deze diagnostische accuratesse, maar met name ook om de effecten van het toepassen van tests op de gezondheid van patiënten. Een acceptabele diagnostische accuratesse is meestal niet genoeg om aan te tonen dat een test klinisch nuttig is.

De heersende opvatting in de literatuur is dan ook inmiddels dat het oordeel over een test gebaseerd moet zijn op een evaluatie van de gevolgen die het gebruik van de test heeft op de gezondheid van degenen die getest worden.

De hele test-plus-behandeling-strategie is daarbij onderwerp van evaluatie.

Hieronder werken we de verschillende stappen die nodig zijn voor de beoordeling nader uit.

Beoordeling test in stappen

1. formulering van PICO
2. zoeken naar rechtstreeks bewijs voor klinisch nut
3. bij afwezigheid van rechtstreeks bewijs volgt de constructie van een vergelijkend analyseraam om te bepalen of niet-rechtstreeks bewijs behulpzaam kan zijn

Opbouw

Hieronder wordt allereerst de PICO geformuleerd om op basis daarvan een gericht systematische literatuuronderzoek te kunnen doen. Deze wordt aansluitend aan de PICO beschreven.

In het hoofdstuk over de beoordeling van de effectiviteit gaan we in op de stappen 2 en 3 uit deze werkwijze.

Vraagstelling

Voldoet het toepassen van de PCA3 test bij patiënten met verdenking op prostaatkanker en een negatieve eerste serie biopten voor het nemen van een besluit over het al dan niet verrichten van een tweede serie prostaatbiopten met het oog op het aantonen van prostaatkanker aan de stand van de wetenschap en praktijk?

3.b. Stap 1: formulering van PICO

Vraagstelling omgezet in PICO

PICO

P
**Populatie en setting
voor toepassing
van de test**

Patiënten met persisterende verdenking op prostaatkanker bij wie in de eerste serie prostaatbiopten geen prostaatkanker werd gevonden. Setting is de urologische praktijk.

I
**Nieuwe
teststrategie**

Allen uit de beschreven populatie ondergaan een PCA3 test. Alleen degenen bij wie de uitslag hiervan boven een bepaalde drempelwaarde uitkomt ondergaan een tweede serie prostaatbiopten. PCA3 wordt dus gebruikt als triage^h test. Wanneer prostaatkanker wordt gevonden volgt behandeling conform de richtlijn.

C
Oude teststrategie

Alle mannen uit de beschreven populatie ondergaan een tweede serie prostaatbiopten. Wanneer prostaatkanker wordt gevonden volgt behandeling conform de richtlijn.

O
**Relevante
Uitkomstmaten**

Bij de evaluatie van een test beoordeelt het CVZ het hele traject van de test-plus-behandeling-strategie: klinisch nut. Hierbij zijn gezondheidsgerelateerde uitkomsten van belang als: overleving, progressievrije overleving, kwaliteit van leven.

In geval we bij de exploratie van niet-rechtstreeks bewijs moeten kijken naar de diagnostische accuratesse zijn met name van belang de uitkomstmaten sensitiviteit en specificiteit. De positief en negatief voorspellende waarde en het percentage gemiste prostaatscarinomen zijn hiervan af te leiden.

**Extra element bij
beoordeling
diagnostische
accuratesse**

Onderdeel van de claim is dat de PCA3 test een voorspellende waarde heeft voor de kans een 'klinische relevante' vorm van prostaatkanker te vinden. Als uitkomstmaat hanteren we daarvoor met name de histologische gradering in de biopten aan de hand van de Gleason¹ score. Deze score is een sterke prognostische factor die correleert met tal van pathologische en klinische variabelen. Bovendien bepaalt de Gleason score mede de keuze van de therapie.²

^h Triage test; een test die patiënten identificeert die voor verdere diagnostiek in aanmerking komen.

3.c. Verzameling van gegevens op basis van de PICO

Systematisch literatuuronderzoek

Het CVZ heeft op 12 december 2010 een literatuur onderzoek verricht met de zoektermen prostat* AND ("prostate cancer antigen" OR "prostate cancer antigen 3, human. De exacte zoektermen zijn te vinden in bijlage 2.

De search is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library. Daarnaast is gebruik gemaakt van de "related articles" functie en citatieanalyse.

Beoordeling literatuur

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde door twee beoordelaars onafhankelijk van elkaar op basis van de abstracts. Indien er geen consensus was, is deze in samenspraak bereikt. Wanneer artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken. Ook de beoordeling van de kwaliteit van de artikelen heeft plaatsgevonden door twee onafhankelijke beoordelaars en is weergegeven in de tabellen.

In- en exclusiecriteria

Alleen die literatuur werd geïncludeerd, waarin resultaten worden gepresenteerd die aansluiten bij de vraagstelling zoals die ook in de PICO is verwoord. Voor inclusie van de abstracts en artikelen diende de doelpopulatie uit de vraagstelling te zijn geïncludeerd in de studiepopulatie. De diagnostische accuratesse en het klinisch nut van een test worden immers mede bepaald door populatie en setting. We namen dus slechts die PCA3 studies mee die in de studiepopulatie mannen opnamen die verdacht werden van prostaatkanker en bij wie in de eerste serie prostaatbiopten geen kanker werd gevonden.

Voor het beoordelen van de waarde van de PCA3 test bij het opsporen van 'klinisch relevante' prostaatkanker werden daarnaast extra artikelen geïncludeerd waarin de uitslag van de PCA3 test in relatie werd gebracht met de Gleason¹ score ongeacht de doelpopulatie in de studie.

Alleen peer-reviewed gepubliceerde artikelen werden meegenomen.

Beoordeling kwaliteit literatuur

De geïncludeerde artikelen worden, behoudens die welke ingaan op de diagnostische accuratesse, ingedeeld naar de mate van bewijs volgens onderstaande classificatie;

- A1: systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau;
- A2: gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang;
- B: vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2;
- C: niet-vergelijkend onderzoek;

- o D: mening van deskundigen.

Studies over de diagnostische accuratesse worden qua validiteit beoordeeld aan de hand van de gemodificeerde QUADAS classificatie van de Cochrane Collaboration.⁷ In tabel 5 worden deze criteria weergegeven en toegepast.

Relevante uitkomstmaten klinisch nut

Gezondheidswinst in termen van overleving, progressievrije overleving, kwaliteit van leven.

Overall survival - mediane tijd totale overleving
Progression free survival - mediane overlevingstijd tot ziekte verergert, bepaald aan de hand van klinische symptomen.
Quality of Life - heeft als doel de kwaliteit van leven te bepalen. Hierbij kan tevens de mate van ongerief en pijn van de aandoening of behandeling bepaald worden.

Relevante uitkomstmaten diagnostische accuratesse

Sensitiviteit - Proportie patiënten binnen de groep werkelijk positief voor de aandoening, die een positieve testuitslag hebben gekregen.

Specificiteit - Proportie patiënten binnen de groep werkelijk negatief voor de aandoening, die een negatieve testuitslag hebben gekregen.

Percentage gemiste prostaatcarcinomen is 1- de sensitiviteit

Proportie patiënten binnen de groep werkelijk positief voor de aandoening, die een negatieve testuitslag hebben gekregen.

Daarnaast kunnen de volgende maten in de tabellen genoemd worden. Ter toelichting is onderstaand de betekenis van deze begrippen opgenomen. Bij voldoende gegevens over specificiteit en sensitiviteit kunnen ze uit deze berekend worden.

Positive Predictive Value (PPV) - Proportie patiënten in totaal positief getest, die correct een positief testresultaat hebben gekregen

Negative Predictive Value (NPV) - Proportie patiënten van het totaal negatief getest, die correct een negatief testresultaat hebben gekregen

Receiver Operator Characteristic – Area Under Curve (ROC-AUC) – ROC is een grafische weergave voor een binaire classificatietest waarbij de sensitiviteit (correct positief getest) is uitgezet tegen 1-specificiteit (incorrect positief getest) bij verschillende drempelwaardes. De Area Under Curve geeft de relatie tussen sensitiviteit en specificiteit, waarbij de perfecte test een AUC waarde van 1 heeft en een test die gelijk presteert als willekeur een waarde van 0,5. Deze waarde geeft een algemene indicatie voor de (diagnostische) accuratesse van de test.

Relevante uitkomstmaat voor

In de claim wordt ook aangegeven dat met de PCA3 test juist die vormen van prostaatkanker zouden worden gevonden die

ernst prostaatkanker	behandeling behoeven omdat ze een groter risico herbergen op progressie van ziekte. De Gleason score ¹ (die wordt bepaald in biopten of in materiaal van de radicale prostatectomie) heeft een sterke voorspellende waarde voor het klinisch beloop, inclusief de respons op verschillende therapiën. ² Daarom gebruiken we deze als uitkomstmaat. Daarnaast is ook de hoeveelheid tumor in de biopten een prognostische factor. Deze wordt uitgedrukt in het percentage volume van de biopten wat wordt ingenomen door tumor, lengte in mm van het carcinoom of het aantal biopten met kanker. TNM stadium en de chirurgische snijvlakken zijn ook prognostisch van belang, maar worden niet meegenomen in deze beoordeling omdat het in de claim gaat om het beoordelen van de ernst van de prostaat kanker op basis van de prostaat biopten . TNM stadium en de chirurgische snijvlakken worden bepaald op basis van de verwijderde prostaat zelf. Evenals het tumorvolume, wat ook een prognostische factor is. ²
Overige bronnen: Standpunten	Om een overzicht van standpunten van organisaties te verkrijgen betreffende het onderwerp zijn de websites van de volgende organisaties doorzocht: CVZ, KCE, AETNA, CIGNA, Centers for Medicare and Medicaid Services, IQWiG, G-BA, Regence Group, NICE en de HTA-database (CRD).
Overige bronnen: Richtlijnen	Om een overzicht van richtlijnen te verkrijgen zijn de websites van de volgende organisaties doorzocht betreffende richtlijnen voor toepassing van de medische test PCA3 bij diagnostische interventies van prostaat kanker : National Guideline Clearinghouse (NGC), TRIP-database, CBO, Oncoline, IQWiG, NICE.
Toetsing concept rapport	Het concept rapport is ter toetsing voorgelegd aan 2 inhoudelijke deskundigen uit het veld. Hun commentaren werden in het rapport verwerkt en in hoofdstuk 6 besproken. Voor het selecteren van geschikte experts heeft het CVZ de Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) en de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) benaderd. De geraadpleegde deskundigen zijn respectievelijk oncologisch uroloog en medisch oncoloog.

3.d. Resultaten literatuuronderzoek

Selectie	Het literatuuronderzoek leverde 56 relevante abstracts op (zie bijlage 2). 38 artikelen werden op grond van abstract of artikel uitgesloten op basis van de geformuleerde in- en exclusiecriteria. Zie ook bijlage 2 voor nadere toelichting op in- en exclusie.
-----------------	--

¹ Gleason score is een graderingsstelsel in prostaatweefsel bepaald door de patholoog anatoom. Het is gebaseerd op architecturale patronen, mate van tubulaire differentiatie en het patroon van de stroma invasie. Groeipatroon 1 t/m 5 wordt onderscheiden. De Gleason score is de som van de 2 dominante patronen.

Er bleven 18 artikelen uit de search over die allen worden besproken in bijlage 4. Toegevoegd werd 1 extra artikel over de voorspellende waarde van PCA3 voor de ernst van prostaatkanker wat via de referenties gevonden werd.

Studies klinisch nut Er zijn geen gepubliceerde studies die de gebruikelijke en de nieuwe teststrategie met elkaar vergelijken of die de effecten van toepassing van PCA3 (volgens de vraagstelling) op de gezondheid onderzoeken.

Studies diagnostische accuratesse In bijlage 4.a. zijn studies opgenomen naar de diagnostische accuratesse van de PCA3 test voor prostaatkanker. Gouden standaard is de histologische beoordeling van prostaatbiopten (soms van de hele prostaat). De populatie die getest wordt bestaat (in ieder geval deels) uit patiënten met verdenking op prostaatkanker bij wie de eerste serie prostaatbiopten negatief was. Wanneer het in de studie een subpopulatie van de totale studiepulatie betrof, zijn alleen de resultaten van deze relevante doelpopulatie weergegeven. Wanneer in de studies ook werd gekeken naar de ernst van het prostaatkanker, zijn ook deze gegevens in de tabel weergegeven.

Studies ernst In bijlage 4.b. zijn studies opgenomen naar het vermogen van de PCA3 testuitslag om een voorspelling te doen over de ernst van de prostaatkanker (in biopten of in de verwijderde prostaat) ongeacht studiepulatie. Eén studie rapporteert resultaten van PCA3 expressie met een andere techniek (qRT-PCR) dan de ProgenSA® assay van Gen-Probe (Hessels '10). Omdat bij bepalen van de waarde van PCA3 voor voorspelling van de ernst de absolute scores vooralsnog minder van belang zijn hebben we dit artikel toch geincludeerd.

3.e. Stap 2: geselecteerde studies voor rechtstreeks bewijs.

Rechtstreeks bewijs Zoals we aangaven bij de toelichting op de werkwijze hebben we allereerst gezocht naar studies met rechtstreeks bewijs van klinisch nut voor de toepassing van de PCA3 test volgens de voorliggende vraagstelling. We moeten constateren dat er geen artikelen gepubliceerd zijn met studies waarin de nieuwe test-plus-behandeling-strategie wordt vergeleken met de oude test-plus-behandeling-strategie. Ook zijn er geen niet-vergelijkende studies gevonden waarin klinische uitkomstmaten worden gerapporteerd van de PCA3 test-plus-behandeling-strategie

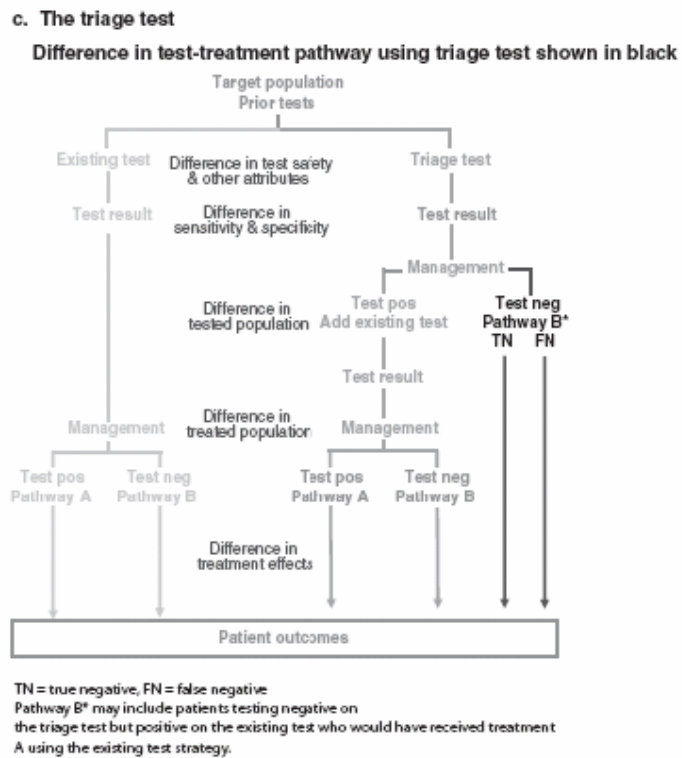
3.f. Stap 3: geselecteerde studies voor niet-rechtstreeks bewijs.

Niet-rechtstreeks bewijs

Omdat rechtstreeks bewijs van klinisch nut ontbreekt exploreren we het niet-rechtstreekse bewijs aan de hand van een vergelijkende analyseraam. We werken de exploratie van niet rechtstreeks bewijs nader uit door achtereenvolgens in te gaan op een schets van het vergelijkend analyseraam en de daarmee samenhangende kritische verschillen.

Vergelijkend analyseraam triage test

De figuur hieronder⁷ is een sjabloon van een vergelijkend analyseraam voor een triage^h test als nieuwe teststrategie. De PCA3 test is in de voorgestelde nieuwe test-plus-behandelingstrategie immers de test op basis waarvan al dan niet gekozen wordt voor het verrichten van een tweede serie biopten en kan dus beschouwd worden als een triage test.



De verschillen tussen de oude en de nieuwe strategie liggen met name in het traject wat voorafgaat aan de prostaatbipten. De figuur illustreert dit. Zodra in de bipten prostaatkanker wordt gevonden is het verdere beleid onafhankelijk van de gekozen teststrategie. Echter: wanneer in de bipten van deze tweede serie geen kanker wordt gevonden is er wel een verschil. In de oude teststrategie geeft de richtlijn aan geen verdere series bipten te doen (tenzij er redenen zijn voor een extra verdenking op prostaatkanker),

omdat daarbij de ernst van de gevonden prostaatanker afneemt.² Onduidelijk is wat het verdere beleid is bij de mannen die niet een tweede biopt ondergaan omdat de PCA3 score < 35 is. Onderzoeksgegevens over deze groep mannen ontbreken. We komen hier later nog op terug.

Kritische verschillen

Allereerst is, gelet op bovenstaande, de volgende vraag aan de orde. Welke zijn de verschillen die van belang zijn ('kritische verschillen') tussen de oude en de nieuwe teststrategie in de selectie van mannen voor de tweede serie biopten?

1. verschillen in veiligheid en toegankelijkheid van de test
2. verschillen in sensitiviteit en specificiteit van de test

1. Verschillen in veiligheid en toegankelijkheid

Er zijn geen studies gepubliceerd die zich richten op het verschil in veiligheid en toegankelijkheid. Op het eerste gezicht valt het verschil in veiligheid en toegankelijkheid wat de test zelf betreft in het voordeel van PCA3 uit. De PCA3 test wordt uitgevoerd in urine en heeft geen negatieve gevolgen voor degenen die getest worden wat betreft veiligheid. Ook de toegankelijkheid van de test is goed, patiënten kunnen deze immers zelf afnemen nadat door de arts op geprotocolleerde wijze prostaatmassage is toegepast.

De prostaatbiopten daarentegen kunnen pijnlijk zijn en hebben wel degelijk een risico op complicaties. Bovendien moeten ze uitgevoerd worden door artsen in een (poli)klinische setting. Toegankelijkheid en veiligheid van deze test zijn minder groot. Door het ontbreken van een (directe) vergelijking tussen de teststrategieën is niet duidelijk hoe dit verschil op langere termijn binnen de hele test-plus-behandeling-strategie gewogen zou worden.

2. Verschillen in sensitiviteit en specificiteit: diagnostische accuratesse

De studies die we selecteerden voor beoordeling van gegevens over de diagnostische accuratesse zijn opgenomen in bijlage 4a.

Uit alle studies blijkt dat sensitiviteit en specificiteit van de PCA3 score voor prostaatanker in vergelijking met de gouden standaard (de prostaatbiopten) kleiner zijn. Deze waarden liepen in de studies niet ver uiteen en waren uiteraard ook afhankelijk van de gekozen afkapwaarden voor de PCA3 score. Omdat in de claim die onderwerp is van dit rapport als afkapwaarde voor de PCA3 score ≥ 35 wordt gekozen nemen we deze als uitgangspunt, hoewel in sommige studies een andere afkapwaarde meer optimaal leek gelet op de verhouding tussen sensitiviteit/specificiteit.

Bij een PCA3 ≥ 35 worden voor specificiteit waarden gevonden variërend van 72 - 78.6 % en voor sensitiviteit waarden van 47 - 58 %.¹

We kunnen concluderen dat de diagnostische accuratesse van

¹ Zie hiervoor ook de laatste kolom uit de tabel.

de PCA3 test aanzienlijk verschilt met die van het biopt. Uit de gevonden waarden voor sensitiviteit kan berekend worden dat het percentage gemiste mannen met prostaatkanker bij toepassing van PCA3 score ≥ 35 varieerde van 42 – 51.6 %. Slechts twee studies beschrijven iets over de aard van deze door PCA3 gemiste prostaatkanker. Roobol (nr.17) geeft aan dat hierbij geen prostaatkanker was die behandeling behoeft. Haese meldt echter dat bij 39% van de gemiste prostaatcarcinomen een behandeling had moeten volgen.

**Beoordeling
kwaliteit van de
accuratesse studies**

Het CVZ beoordeelt de kwaliteit van de voor diagnostische accuratesse geïnccludeerde studies aan de hand van de gemodificeerde Quadas criteria⁷. In de tabel in bijlage 5 is hiervan een overzicht.

De kwaliteit van de studies laat nogal wat te wensen over in het licht van de te beantwoorden voorliggende vraag. De doelpopulatie uit de vraagstelling werd in geen enkele studie expliciet beschreven als onderwerp van onderzoek. In alle studies was er dan ook (zeer vermoedelijk) sprake van aanzienlijke selectiebias. De patiënten uit de studies waren al gepland voor een tweede (of volgend) biopt en de kans is daardoor groot dat ze behoorden tot de groep mannen die naar oordeel van de arts meer risico had op prostaatkanker dan de groep die niet geadviseerd werd een tweede biopt te ondergaan. Bias wordt ook geïntroduceerd doordat in een aantal studies retrospectief wordt gekeken naar de waarde van PCA3 bij vastgesteld prostaatkanker: ook hier is niet de doelpopulatie uit de claim onderwerp van onderzoek.

Concluderend kunnen we stellen dat de validiteit van de studies voor wat betreft de beantwoording van de accuratesse vraag uit de voorliggende vraagstelling door selectiebias in het gedrang is. De kans is groot dat de diagnostische accuratesse van de PCA3 test daardoor overschat werd voor de doelpopulatie uit de claim. Bovendien is, ondanks deze bias, het percentage gemiste mannen met prostaatkanker bij toepassing van PCA3 score ≥ 35 enorm groot en varieert van 42 – 51.6 %.

**Prognostische
waarde voor ernst
prostaatkanker**

In bijlage 4b en in bijlage 4a (Marks, Deras, Roobol (nr. 17), Aubin) worden de studies genoemd waarin werd gekeken naar de relatie tussen de PCA3 score en de ernst van de kanker in de prostaatbiopten. We zochten naar de eerder besproken uitkomstmaten met betrekking tot de relatie tussen de PCA3 score en de ernst uit biopten (en niet uit de hele prostaat). De uitkomstmaat Gleason score wordt in de studies met enige regelmaat gegeven; tumorvolume in de biopten echter niet. In geen van de studies kon, voor welke afkapwaarde dan ook, een significante relatie tussen PCA3 en de Gleason score worden gevonden.

Beoordeling

In alle studies is sprake van een selectiebias; de onderzochte

kwiteit van de 'ernst' studies populatie kwam niet overeen met de doelpopulatie uit de claim.

De PCA3 score is in de gevonden studies niet aantoonbaar een betrouwbare voorspeller voor de ernst van de prostaatkanker in de bipten; ongeacht de gekozen afkapwaarde. De validiteit van de studies is voor wat betreft de beantwoording van de vraag uit de voorliggende claim door selectiebias in het gedrang.

3.g. Standpunten en richtlijnen

Standpunten van kenniscentra De standpunten van kenniscentra over de medische test PCA3 bij de diagnose prostaatkanker zijn weergegeven in bijlage 6 en hieronder samengevat.

Standpunten De Amerikaanse verzekeraars AETNA, CIGNA en Regence Group beschouwen de PCA3 test voor de diagnose van prostaatkanker nog als experimenteel.

Ook het technologie centrum van de Amerikaanse federatie van zorgverzekeringsinstellingen Blue Cross en Blue Shield (Blue Cross Shield TEC) meldt in een rapport uit 2009 dat de PCA3 test nog experimenteel is.

Richtlijnen De richtlijnen voor diagnose en behandeling van prostaatkanker zijn weergegeven in bijlage 7 en hieronder is samengevat wat gezegd wordt over de PCA3 test.

Nederlandse richtlijn In de Landelijke Richtlijn Prostaatkanker uit 2007 wordt aangegeven dat routinematig gebruik van de PCA3-test niet aanbevolen kan worden.^{2 k}

Europese richtlijn De European Association Urology (EAU) beschouwt de PCA3 test gemeten in de urine nog als experimenteel en beveelt gebruik ervan niet aan in haar adviezen.⁴

Concluderend Zowel nationaal, als ook internationaal, wordt in relevante bronnen gemeld dat toepassing van PCA3 vooralsnog experimenteel is.

^k De inhoudelijk deskundige van NVU geeft aan dat de werkgroep oncologische urologie van de NVU (WOU) van plan is de Nederlandse richtlijn te actualiseren en voornemens is hierin de PCA3 test op te nemen analoog aan de teststrategie die in dit rapport ter beoordeling voorligt.

4. Bespreking

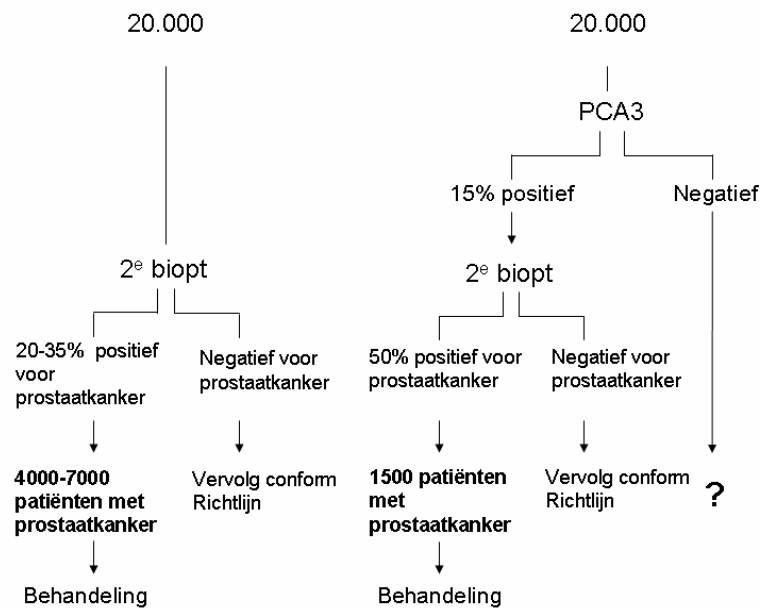
Algemeen

Bij de diagnostiek van prostaatkanker wordt nu een test gemist die, beter dan de meting van de PSA waarde in het bloed, mannen met prostaatkanker kan onderscheiden van mannen zonder prostaatkanker en die tegelijkertijd ook in staat is potentieel ernstige vormen van prostaatkanker te onderscheiden van potentieel minder ernstige vormen om zo te kunnen beslissen wanneer behandeling al dan niet aangewezen is. De zoektocht naar een dergelijke diagnostische test heeft onder andere geleid tot het beschikbaar komen van de PCA3 test in de urine. In dit rapport zijn we nagegaan of op basis van wetenschappelijke gegevens gebruik van de PCA3 test aanbevolen kan worden bij van prostaatkanker verdachte mannen met een eerste serie prostaatbiopten zonder kanker. Bij een PCA3 score < 35 zou een tweede serie biopten niet nodig zijn. De NVU schat dat slechts bij ongeveer 15% van de mannen een PCA3 score ≥ 35 gevonden wordt (onderzoekgegevens hierover ontbreken).^c Gevolg is dan dat door het inzetten van de PCA3 test bij een zeer grote groep mannen (85%) deze tweede serie biopten niet noodzakelijk zou worden geacht en achterwege zou blijven.^c Deze teststrategie is niet conform de aanbevelingen in de richtlijn. Hierin wordt namelijk bij alle mannen met een negatief eerste biopt en klinische verdenking op een prostaatkanker een tweede biopt geadviseerd. Anders gesteld is de vraag dus ook of het veilig is bij ongeveer 85%^c van de mannen (met een PCA3 < 35) de tweede serie biopten achterwege te laten.

Aantallen mannen met prostaatkanker

Om de vraagstelling en de verschillen wat duidelijker te maken hebben we in onderstaande figuur de oude en nieuwe teststrategie naast elkaar gezet en daarin getallen opgenomen passend bij de Nederlandse situatie zoals de NVU die inschat.

Vergelijking tussen oude en nieuwe teststrategie



Strategie volgens richtlijn 4000-7000 In de oude teststrategie worden bij de tweede serie biopten grofweg jaarlijks 4000 tot 7000 mannen met prostaatkanker opgespoord.

Strategie volgens PCA3 voorstel 1500 In de nieuwe teststrategie met PCA3 als triage test en daarna een tweede serie biopten zou ruw geschat jaarlijks bij 1500 mannen prostaatkanker worden opgespoord.

In de literatuur gevonden waarden voor diagnostische accuratesse en percentage PCA3 ≥ 35 De schattingen van de NVU stemmen wat betreft de diagnostische accuratesse van de PCA3 test globaal overeen met de door ons in de literatuur gevonden waarden bij de afkapscore van ≥ 35 . Bij een PCA3 ≥ 35 worden voor specificiteit waarden gevonden variërend van 72 - 78.6 % en voor sensitiviteit waarden van 47 - 58 %. Probleem daarbij is wel dat slechts gegevens beschikbaar zijn over een andere dan de exacte doelpopulatie uit de claim.

Schatting NVU De NVU schat daarnaast dat 15-30 % van de doelpopulatie een PCA3 score ≥ 35 heeft. Wij hebben in sommige studies hierover gegevens gevonden. Deze varieerden van 26 - 36% , maar de validiteit ervan is beperkt gezien de selectiebias. Bij oplopen van dit percentage neemt het aantal mannen wat een biopt ondergaat ook toe; evenals het aantal gevonden mannen met prostaatkanker. Wanneer 15-30% van de geteste mannen een PCA3 score ≥ 35 zou hebben betekent dit dat 3000-6000 mannen een biopt ondergaan en jaarlijks bij 1500-3000 van deze mannen prostaatkanker gevonden zou worden.

Strategie 'in werkelijkheid' 1000-1750	De NVU geeft tevens aan dat de richtlijn in Nederland niet gevolgd wordt en schat dat slechts bij 25% van de mannen het tweede biopt wordt gedaan. Dat zou betekenen dat jaarlijks bij 1000-1750 van deze mannen prostaatcancer wordt gevonden.
Conclusie aantallen	Er is een groot verschil in het aantal gevonden mannen met prostaatcancer tussen de oude en nieuwe strategie (diagnostische accuratesse): 4000 tot 7000 versus 1500 (tot 3000). Bovendien geldt dat de getallen voor de strategie uit de richtlijn berusten op onderzoeksgegevens terwijl die voor de nieuwe strategie met de PCA3 test voortkomen uit onderzoeken met bias (gevaar van overschatting der diagnostische accuratesse) en voor een groot deel schattingen zijn.
Ernst van de gevonden prostaatcancer	Omdat bij de diagnostiek vaker ook vormen van prostaatcancer worden opgespoord die eigenlijk geen behandeling behoeven omdat ze nooit klachten of belangrijke progressie met zich meebrengen, hoeft op basis van dit verschil in aantal opgespoorde prostaatcarcinomen op zichzelf niet duidelijk te zijn of de mannen in de nieuwe test-plus-behandeling-strategie slechter of beter af zijn. Met toepassing van de PCA3 test worden vele mannen met prostaatcancer gemist, maar als dit allemaal mannen zijn met een vorm van prostaatcancer die geen behandeling behoeft zou dat niet een probleem hoeven zijn. We hebben daarvoor echter in de literatuur geen betrouwbare en consistente aanwijzingen gevonden. Het onderscheidend vermogen van de PCA3 test voor de ernst van de prostaatcancer (Gleason score) is niet aangetoond.
Conclusie ernst	De PCA3 test is niet aantoonbaar een (goede) voorspeller voor de ernst van prostaatcancer gevonden in biopten.

4.a. Samenvatting van resultaten beoordeling

Geen rechtstreeks bewijs	In deze beoordeling hebben we allereerst vastgesteld dat er geen rechtstreeks vergelijkend of niet vergelijkend onderzoek is naar de effecten van toepassen van de PCA3 test op de gezondheid van degenen die getest worden.
Niet-rechtstreeks bewijs	Vervolgens hebben we bij de exploratie van niet-rechtstreeks bewijs op basis van het vergelijkend analyseraam voor de triage test (die de PCA3 test in de claim is) de kritische verschillen tussen beide teststrategieën geformuleerd: de veiligheid en toegankelijkheid van de test en de diagnostische accuratesse.
Veiligheid en toegankelijkheid	De veiligheid en toegankelijkheid van de PCA3 test is op het eerste gezicht (veel) groter dan die van de prostaatbiopten. Onderzoek hierover ontbreekt.
Diagnostische	Gebleken is dat de PCA3 test qua accuratesse niet

<i>accuratesse</i>	overeenkomt met de prostaatbiopten en daar zelfs ver bij achter blijft. Door de PCA3 test wordt in de studiepopulaties vergeleken met de biopten ongeveer 42 - 53% van de mannen met prostaatanker gemist. Deze accuratesse gegevens vallen vermoedelijk nog slechter uit voor de doelpopulatie in de claim door de selectiebias in de studies.
<i>Afweging kritische verschillen</i>	We zijn van mening dat het voordeel van de PCA3 test op het gebied van veiligheid en toegankelijkheid minder zwaar weegt dan het nadeel voor wat betreft de diagnostische accuratesse van de PCA3 test in vergelijking met de prostaatbiopten (de gouden standaard). Bovendien is niet aangetoond dat de PCA3 test een goede voorspeller is voor de ernst van prostaatanker. En kan dus ook niet betoogd worden dat met name prostaatanker wordt gemist waarvoor geen behandeling nodig is.
<i>Grote extra onzekere factor in de PCA3 teststrategie</i>	Onduidelijk is wat er gaat gebeuren met de mannen die een PCA3 score < 35 hebben. De inhoudelijk deskundige van de NVU geeft aan dat deze mannen vervolgd zouden moeten worden met lichamelijk onderzoek en PSA. Dit zou kunnen betekenen dat een groot deel van hen alsnog een tweede serie biopten ondergaat. Deze groep mannen (geschat 70-85% van alle mannen met een verdenking op prostaatanker en een eerste serie biopten zonder kanker) is groot en door het ontbreken van gegevens over hun follow up vormen zij een belangrijke onzekere factor in de voorgestelde nieuwe test-plus-behandeling-strategie met PCA3.

4.b. Conclusie effectiviteit

<i>Conclusie</i>	Op basis van het beschikbare bewijs concludeert het CVZ dat het toepassen van de PCA3 test-plus-behandeling-strategie bij patiënten met een eerste serie prostaatbiopten zonder kanker en een klinische verdenking op prostaatanker met de bedoeling om op geleide van de PCA3 score te besluiten tot het al dan niet uitvoeren van een tweede serie prostaatbiopten niet aantoonbaar effectief is.
-------------------------	---

5. Inhoudelijke consultatie

<i>NVU en NVMO</i>	Voor inhoudelijke consultatie zijn experts op het gebied van de urologie en de medische oncologie benaderd. Voor het selecteren van geschikte experts heeft het CVZ de Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) en de Nederlandse Vereniging voor medische Oncologie NVMO benaderd. Hun voorstel van te raadplegen deskundigen is opgevolgd. In totaal hebben 2 inhoudelijk deskundigen het rapport bekeken, een oncologisch uroloog en een medisch oncoloog.
<i>Inhoudelijk deskundige NVMO</i>	De inhoudelijk deskundige van de NVMO liet weten het eens te zijn met de inhoud van het rapport en gaf aan dat dit goed in elkaar zit.
<i>Inhoudelijk deskundige NVU</i>	<p>De inhoudelijk deskundige van de NVU maakte geen opmerkingen over de werkwijze en de beoordeling van de wetenschappelijke gegevens uit het systematische literatuuronderzoek.</p> <p>Wel gaf ze aan bezwaar te hebben tegen de vergelijking van de voorgestelde PCA3 test strategie met de strategie in de richtlijn omdat naar haar inschatting de richtlijn slechts in 25% gevolgd wordt. Zij stelde een vergelijking voor met de huidige praktijk op basis van haar aannames hierover.</p> <p>Verder gaf ze in een aantal gevallen andere schattingen van percentages en cijfers dan de aanvragers van het dossier. Deze schattingen zijn vermeld en besproken in dit rapport.</p>
<i>Uitgangspunt NVU</i>	<p>De NVU onderbouwt het voorstel voor de strategie met PCA3 test met name vanuit haar inschatting over het frequent niet opvolgen van de richtlijn in de dagelijkse urologische praktijk en haar zoektocht naar een alternatief hiervoor. Op zichzelf kan het natuurlijk zinvol zijn een aanbeveling uit een richtlijn die in de praktijk niet opgevolgd wordt te vervangen door een andere strategie. Maar daarbij zou deze ‘nieuwe’ strategie, zo meent het CVZ, wel aantoonbaar effectief moeten zijn. Er is echter geen bewijs voor aantoonbare effectiviteit van de voorgestelde PCA3 test-plus-behandeling-strategie.</p> <p>Onderbouwing kan slechts gevonden worden op basis van schattingen over de beide strategieën en de daaraan gerelateerde aantallen mannen bij wie prostaatkanker gevonden zou worden. Het CVZ meent dat bij een zo vaak voorkomend probleem als prostaatkanker rechtstreeks bewijs voor het aantonen van klinisch nut van een test-plus-behandeling-strategie het meest aangewezen zou zijn.</p>

6. Stand van de wetenschap & praktijk

Op basis van het literatuuronderzoek concludeert het CVZ dat het toepassen van de PCA3 test-plus-behandeling-strategie bij patiënten met een eerste serie prostaatbiopten zonder kanker en een klinische verdenking op prostaatkanker met de bedoeling om op geleide van de PCA3 score te besluiten tot al dan niet opnieuw uitvoeren van prostaatbiopten niet conform de stand van de wetenschap en praktijk is.

7. Referenties

- ¹ Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: een beslissing bij prostaatkankerscreening. 28 april 2010
- ² Nederlandse Vereniging voor Urologie, CBO, Vereniging van Integrale Kankercentra. Prostaatkanker Landelijke richtlijn, versie: 1.0. 2007. Geraadpleegd in Dec. 2010 via www.oncoline.nl.
- ³ Horenblas S (NKI), Leeuwen FE van (NKI). Wat is prostaatkanker en wat is het beloop? Versie: 4.2. Bilthoven: RIVM, 2006. Geraadpleegd in Dec. 2010 via <http://www.nationaalkompas.nl>
- ⁴ Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. Eur Urol 2010 aheadofprint.
- ⁵ Van Leeuwen PJ, Roobol MJ. Prostaatkankerscreening. Huidige inzichten en aanbevelingen voor de toekomst. NtvU 2010;1:2-7
- ⁶ Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, et al. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. J Urol 2001;166:86-91.
- ⁷ Medische tests (beoordeling stand van de wetenschap en praktijk). Publicatienummer 293. www.cvz.nl

Bijlage 1: Databanken en websites van organisaties

Database	URL
Medline via Pubmed	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?holding=inlcvzlib
Embase Drugs and Pharmacology	http://web5s.silverplatter.com/webspirs/start.ws
Cochrane library	http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0
DARE	http://www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm#DARE
TRIP-database	http://www.tripdatabase.com
INAHTA	http://www.inahta.org/
Instantie	URL
AETNA	http://www.aetna.com/cpb/cpb_alpha.html
CBO	http://www.cbo.nl/home_html
Centers for Medicare and Medicaid Services	http://www.cms.hhs.gov/center/coverage.asp
CIGNA	http://www.cigna.com/customer_care/healthcare_professional/coverage_positions/index.html
DIMDI	http://www.dimdi.de/dynamic/de/hta/db/index.htm
FDA	http://www.fda.gov/
G-BA	http://www.g-ba.de/informationen/
Gezondheidsraad	http://www.gr.nl/index.php
IQWiG	http://www.iqwig.de/
National Guideline Clearinghouse	http://www.guideline.gov/
NICE	http://www.nice.org.uk/
OHTAC	http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/mas_mn.html
Regence Group	http://www.regence.com/trgmedpol/medicine/index.html
Lopende klinische studies	URL
Clinical trials	http://clinicaltrials.gov/ct/gui/c/w2b?JServSessionIdcs_current=a5j9yzk86e

Bijlage 2: Literatuur: zoekstrategie en selectie van studies.

PCA3-test bij diagnostiek prostaatanker

- Searchdatum: 14-12-2010
- Databases/websites: Medline (Pubmed), EMBASE en Cochrane Library
- Zoektermen:
 - **Medline:** prostat* AND ("prostate cancer antigen" OR "prostate cancer antigen 3, human"[Substance Name] OR uPCA3 OR PCA3[TIAB] OR PCA-3[tiab] OR "DD3"[TIAB] OR "DD-3"[TIAB] OR "DD 3"[TIAB] OR "NCRNA00019"[TIAB] OR "NCRNA-00019"[TIAB] OR "NCRNA 00019"[TIAB])

Referentie	Geincludeerd	Reden van exclusie
Meta-analyses/ systematische reviews		
1. Ruiz-Aragon J and Marquez-Pelaez S. [Assessment of the PCA3 test for prostate cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis]Evaluacion del test PCA3 para el diagnostico de cancer de prostata: revision sistematica y metanalisis. Actas Urol Esp 2010; 34: 346-55.	x	
Klinische studies		
1. Wang R, Chinnaiyan AM, Dunn RL, et al. Rational approach to implementation of prostate cancer antigen 3 into clinical care. Cancer 2009; 115: 3879-86.		Geen doelpopulatie
2. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. Eur Urol 2008; 54: 1081-8.	x	
3. Sokoll LJ, Ellis W, Lange P, et al. A multicenter evaluation of the PCA3 molecular urine test: pre-analytical effects, analytical performance, and diagnostic accuracy. Clin Chim Acta 2008; 389: 1-6.		Geen doelpopulatie
4. Deras IL, Aubin SMJ, Blase A, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. J Urol 2008; 179: 1587-92.	x	
5. Marks LS, Fradet Y, Deras IL, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. Urology 2007; 69: 532-5.	x	
6. Tinzi M, Marberger M, Horvath S, et al. DD3PCA3 RNA analysis in urine--a new perspective for detecting prostate cancer. Eur Urol 2004; 46: 182-6.		Geen doelpopulatie. Ander type test
7. Fradet Y, Saad F, Aprikian A, et al. uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. Urology 2004; 64: 311-5.		Geen doelpopulatie. Ander type test.
x. Ploussard G, Durand X, Xylinas E, et al. Prostate Cancer Antigen 3 Score Accurately Predicts Tumour Volume and Might Help in Selecting Prostate Cancer Patients for Active Surveillance. Eur Urol 2010;	x	
1. Aubin SMJ, Reid J, Sarno MJ, et al. PCA3 molecular urine test for predicting repeat prostate biopsy outcome in populations at risk: validation in the placebo arm of the dutasteride REDUCE trial. J Urol 2010; 184: 1947-52.	x	
2. Auprich M, Chun FK, Ward JF, et al. Critical Assessment of Preoperative Urinary Prostate Cancer Antigen 3 on the Accuracy of Prostate Cancer Staging. Eur Urol 2010; aheadofprint: Oct 20.	x	
3. Auprich M, Haese A, Walz J, et al. External Validation of Urinary PCA3-Based Nomograms to Individually Predict Prostate Biopsy Outcome. Eur Urol 2010; aheadofprint: Jul 3.		Geen doelpopulatie
4. Cao DL, Ye DW, Zhang HL, et al. A multiplex model of combining gene-based, protein-based, and metabolite-based with positive and negative markers in urine for the early diagnosis of prostate cancer. Prostate 2010; aheadofprint: Oct 18.		Multifactor analyse
6. Galasso F, Giannella R, Bruni P, et al. PCA3: a new tool to diagnose prostate cancer (PCa) and a guidance in biopsy decisions. Preliminary report of the UrOP study. Arch Ital Urol Androl 2010; 82: 5-9.		Geen doelpopulatie
7. Henderson J, Ghani KR, Cook J, et al. The role of PCA3 testing		Geen

in patients with a raised prostate-specific antigen level after Greenlight photoselective vaporization of the prostate. J Endourol 2010; 24: 1821-4.		doelpopulatie
8. Hessels D, van Gils MPMQ, van Hooij O, et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. Prostate 2010; 70: 10-6.	x	
9. Klecka J, Holubec L, Pesta M, et al. Differential display code 3 (DD3/PCA3) in prostate cancer diagnosis. Anticancer Res 2010; 30: 665-70.		Geen meting in urine
10. Morote J, Rigau M, Garcia M, et al. Behavior of the PCA3 gene in the urine of men with high grade prostatic intraepithelial neoplasia. World J Urol 2010; 28: 677-80.		Geen doelpopulatie
11. Nyberg M, Ulmert D, Lindgren A, et al. PCA3 as a diagnostic marker for prostate cancer: a validation study on a Swedish patient population. Scand J Urol Nephrol 2010; 44: 378-83.	x	
12. Perdoná S, Cavadas V, Di LG, et al. Prostate Cancer Detection in the "Grey Area" of Prostate-Specific Antigen Below 10 ng/ml: Head-to-Head Comparison of the Updated PCPT Calculator and Chun's Nomogram, Two Risk Estimators Incorporating Prostate Cancer Antigen 3. Eur Urol 2010; aheadofprint: Oct 12.		Multifactor risico-analyse. Geen doelpopulatie
13. Ploussard G, Haese A, van Poppel H, et al. The prostate cancer gene 3 (PCA3) urine test in men with previous negative biopsies: does free-to-total prostate-specific antigen ratio influence the performance of the PCA3 score in predicting positive biopsies? BJU Int 2010; 106: 1143-7.	x	
14. Remzi M, Haese A, Van Poppel H, et al. Follow-up of men with an elevated PCA3 score and a negative biopsy: does an elevated PCA3 score indeed predict the presence of prostate cancer? BJU Int 2010; 106: 1138-42.	x	
15. Rigau M, Morote J, Mir MC, et al. PSGR and PCA3 as biomarkers for the detection of prostate cancer in urine. Prostate 2010; 70: 1760-7.		Geen doelpopulatie
16. Roobol MJ, Schroder FH, van Leenders GL, et al. Performance of Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) and Prostate-Specific Antigen in Prescreened Men: Reproducibility and Detection Characteristics for Prostate Cancer Patients with High PCA3 Scores (>/=100). Eur Urol 2010; aheadofprint: sept 28.	x	
17. Roobol MJ, Schroder FH, van Leeuwen P, et al. Performance of the prostate cancer antigen 3 (PCA3) gene and prostate-specific antigen in prescreened men: exploring the value of PCA3 for a first-line diagnostic test. Eur Urol 2010; 58: 475-81.	x	
18. Salagierski M, Verhaegh GW, Jannink SA, et al. Differential expression of PCA3 and its overlapping PRUNE2 transcript in prostate cancer. Prostate 2010; 70: 70-8.		Analytische validiteit andere test
19. Schilling D, Hennenlotter J, Munz M, et al. Interpretation of the prostate cancer gene 3 in reference to the individual clinical background: implications for daily practice. Urol Int 2010; 85: 159-65.	x	
20. Shen M, Chen W, Yu K, et al. The diagnostic value of PCA3 gene-based analysis of urine sediments after digital rectal examination for prostate cancer in a Chinese population. Exp Mol Pathol 2010; aheadofprint: Oct 20.		Geen doelpopulatie
21. Tosoian JJ, Loeb S, Kettermann A, et al. Accuracy of PCA3 measurement in predicting short-term biopsy progression in an active surveillance program. J Urol 2010; 183: 534-8.	x	
22. Chun FK, de la Taille A, van Poppel H, et al. Prostate cancer gene 3 (PCA3): development and internal validation of a novel biopsy nomogram. Eur Urol 2009; 56: 659-67.		Multifactor-analyse. (ontwikkeling nomogram)
23. Clarke RA, Zhao Z, Guo AY, et al. New genomic structure for prostate cancer specific gene PCA3 within BMCC1: implications for prostate cancer detection and progression. PLoS One 2009; 4: e4995.		Analytische validiteit
24. Floriano-Sanchez E, Cardenas-Rodriguez N, Castro-Marin M, et al. DD3(PCA3) gene expression in cancer and prostatic hyperplasia. Clin Invest Med 2009; 32: E258.		Geen meting in urine
25. Mearini E, Antognelli C, Del Buono C, et al. The combination of urine DD3(PCA3) mRNA and PSA mRNA as molecular markers of prostate cancer. Biomarkers 2009; 14: 235-43.		Geen doelpopulatie
26. Ouyang B, Bracken B, Burke B, et al. A duplex quantitative polymerase chain reaction assay based on quantification of alpha-methylacyl-CoA racemase transcripts and prostate cancer antigen 3 in urine sediments improved diagnostic accuracy for prostate cancer. J		Geen doelpopulatie. Combinatie 3 tests.

Urol 2009; 181: 2508-13.		
28. Shappell SB, Fulmer J, Arguello D, et al. PCA3 urine mRNA testing for prostate carcinoma: patterns of use by community urologists and assay performance in reference laboratory setting. Urology 2009; 73: 363-8.	x	
29. Ankerst DP, Groskopf J, Day JR, et al. Predicting prostate cancer risk through incorporation of prostate cancer gene 3. J Urol 2008; 180: 1303-8.		Geen doelpopulatie
30. Laxman B, Morris DS, Yu J, et al. A first-generation multiplex biomarker analysis of urine for the early detection of prostate cancer. Cancer Res 2008; 68: 645-9.		Geen doelpopulatie
32. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. J Urol 2008; 179: 1804-9.	x	
33. Neves AF, Araujo TG, Biase WKFS, et al. Combined analysis of multiple mRNA markers by RT-PCR assay for prostate cancer diagnosis. Clin Biochem 2008; 41: 1191-8.		PCA3 expressie in weefsel
34. Whitman EJ, Groskopf J, Ali A, et al. PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume. J Urol 2008; 180: 1975-8.	x	
35. van Gils MPMQ, Hessels D, van Hooij O, et al. The time-resolved fluorescence-based PCA3 test on urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance. Clin Cancer Res 2007; 13: 939-43.		Geen doelpopulatie
36. van Gils MPMQ, Cornel EB, Hessels D, et al. Molecular PCA3 diagnostics on prostatic fluid. Prostate 2007; 67: 881-7.		Geen meting in urine
37. Groskopf J, Aubin SMJ, Deras IL, et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. Clin Chem 2006; 52: 1089-95.		Ander test
38. Hessels D, Klein Gunnewiek JMT, van Oort I, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. Eur Urol 2003; 44: 8-15.		Ander type test. Geen doelpopulatie.
39. de Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, et al. DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. Cancer Res 2002; 62: 2695-8.		PCA3 in weefsel
40. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. Cancer Res 1999; 59: 5975-9.		PCA3 in weefsel

Bijlage 3: Overzicht studies: kenmerken, resultaten en commentaar

3.a. Studies met doelpopulatie, aansluitend bij de claim PCA3-test. Diagnostische accuratesse en deels ook ernst.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Patiënten: Studiepopulatie, aantal, follow-up duur	Resultaten	Commentaar	Kernresultaten (bij afkapwaarde 35)
Ruiz-Aragón 2010	Meta-analyse Doel is bepalen van effectiviteit PCA3 test in urine voor aantonen PrCa	Studies met resultaten van ptn voor PrCa screening, met PCA3 in urine of prostaatvloeistof. Gouden standaard is het prostaatbiopt. Heterogene studies.	Overall sensitiviteit van PCA3 voor aantonen prostaatkanker: 0,63 (0,60-0,66) Overall specificiteit van PCA3 voor aantonen prostaatkanker: 0,75 (0,73-0,76)	Geen separate meta-analyse uitgevoerd voor de ptn met voorafgaand negatief biopt.	In de meeste studies wordt op basis van ROC curven geconcludeerd dat een afkapwaarde van 35 voor PCA3 optimaal is. Verhoging hiervan vergroot de sensitiviteit nauwelijks, terwijl de specificiteit afneemt.
Aubin 2010	Prospectief multicenter cohort in placebo arm van REDUCE trial Progensa PCA3 test	Subgroep uit REDUCE trial: Ptn met serum PSA waarden tot max 10 ng/ml) en negatief biopt. Bij 1140 van hen werden PCA3 waarden en herhaalbiopten uitgevoerd 2 en 4 jaar na starten studie. 94% geschikt voor evaluatie (n=1072) Follow-up REDUCE trial 4 jaar	Resultaten PCA3 score en bioptie uitslag Bij 17.7% van de 1072 getesten werd PrCa gevonden. Specificaties afkapwaarde 35: Sensitiviteit 48.4 % (95% CI 41,1 - 55,8) Specificiteit 78,6% (95% CI 75,5 - 81,2) ROC-AUC - 0,693 95% CI 0.649 - 0.736) Resultaten PCA3 score en prognose Ernst van gevonden PrCa: 69,5% Gleason 6 28,9% Gleason 7. Mediane PCA3 scores: Gleason ≤ 6 - 31,8 Gleason ≥ 7 - 49,5 (p=0,0017)	PrCa bij 17,7% gevonden. Dit percentage positieve biopten bij herbioptie is lager dan verwacht bij mannen met een persisterende verdenking op PrCa (20-35%). De mediane PCA3 waarden zijn geassocieerd met resp Gleason 6 en 7 score. In het artikel ontbreken verdere gegevens over gemiddelden, betrouwbaarheidsintervallen en voorspellende waarden.	Bij PCA3 score ≥ 35: Sensitiviteit - 48.4 % Specificiteit - 78,6% In deze populatie was bij 26.3 % de PCA3 score ≥ 35 Het onderscheidend vermogen van de PCA3 test voor de ernst van prostaatkanker (Gleason score) in de biopten is aangetoond voor mediane PCA3 scores, maar gegevens over voorspellende waarden

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Patiënten: Studiepopulatie, aantal, follow-up duur	Resultaten	Commentaar	Kernresultaten (bij afkapwaarde 35)
					ontbreken. Daarmee is het onderscheidend vermogen niet aangetoond.
Nyberg 2010	Prospectieve studie	Ptn gepland voor prostaatbiopt op basis van verhoogd tPSA of verdacht DRE. Een minderheid (niet gegeven aantal) van de ptn onderging al eerder een biopt. N=62	Geen aparte resultaten gepresenteerd voor populatie met herhaalbiopt		
Ploussard 2010 nr13	Retrospectieve serie op basis van data Haese 2008 Progensa PCA3 test	Inclusie van subpopulatie uit eerdere studie (Haese): alleen die ptn met PSA 2.5 - 10 ng/ml. Doel van de studie was het bepalen van de waarde van PCA3 voor wat betreft het voorspellen van de uitkomst van het biopt vergeleken met PSA. N=301	Resultaten PCA3 score en prognose PCA3 score was in deze populatie niet geassocieerd met Gleason score.	Deel van de auteurs heeft relatie met fabrikant. Resultaten diagnostische accuratesse PCA3 zijn voor totale populatie (waarvan dit subpopulatie is) bij Haese beschreven.	Niet doelpopulatie. In deze populatie geen relatie tussen PCA3 waarde en Gleason score.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Patiënten: Studiepopulatie, aantal, follow-up duur	Resultaten	Commentaar	Kernresultaten (bij afkapwaarde 35)
Aprich 2010 (nr3)	Prospectief multicenter cohort Progensa PCA3 test	Ptn met risico op PrCa: verdacht DRE, PSA 2,5-10 ng/ml, en/of verdachte histologie bij bioptie N=621, waarvan 154 herhaalbiopt		Studie gefinancierd door Gen-Probe. De fabrikant was ook betrokken bij study-design, data collectie, interpretatie, analyse en goedkeuring van manuscript.	Niet doelpopulatie. Het ging deels om mannen die al eerder gebiopteerd waren, maar dan alleen om hen die een verdacht biopt hadden
Remzi 2010	Prospectieve studie Follow-up van subgroep Haese et al 2008. Progensa PCA3 assay	Inclusie van subpopulatie uit eerdere studie (Haese): pnt met een eerder negatief herhaalbiopt en PCA3 score ≥ 20 N = 444 uit originele studie, waarvan n= 155 aan inclusie follow-up voldeden.	Resultaten PCA3 score en bioptie uitslag Een derde van de geïncludeerden (n=155) onderging een 3 ^{de} en/of 4 ^{de} biopt binnen 10 mnd. (n=51) Bij hen werd in 55% PrCa gevonden (n= 28). Gemiddelde PCA3 score bij positief herhaalbiopt was significant hoger dan bij negatief herhaalbiopt: 50,4 (95%CI 21-192) versus 28,2 (95%CI 22-185) (p<0,001). (betrouwbaarheidsintervallen overlappen)	Vier van de auteurs hebben een relatie met fabrikant. Publicatie werd ondersteund door fabrikant.	Niet doelpopulatie. Onduidelijk wat de ernst was.
Roobol (nr 16) 2010	Subpopulatie uit Randomized European Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) Progensa PCA3 assay	Bedoeling was om mannen met PCA3 >100 en negatieve biopten te herevalueren met hernieuwde PCA3 test en serie biopten Random toegewezen controlegroep n=117	Geen doelpopulatie		Niet doelpopulatie

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Patiënten: Studiepopulatie, aantal, follow-up duur	Resultaten	Commentaar	Kernresultaten (bij afkapwaarde 35)
		met PCA3 score < 100			
Roobol 2010 (nr 17)	Subpopulatie uit Randomized European Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) Progensa PCA3 assay in vergelijking met PSA.	Ptn in aanmerking voor herhaalde screening N=965, waarvan 721 biopsie ondergaan op basis PSA >3,0 ng/nl en/of PCA3 score ≥10. n=212 heeft eerder negatief biopt gehad.	Resultaten PCA3 score en bioptie uitslag in screenings populatie met eerdere biopt(en): 212 mannen Sensitiviteit PCA3 >35 is 85,7% in bij herhaling gescreende populatie en mannen met 1 of meerdere series eerdere biopten. Bij hoge PCA3 afkapwaarde (>100) slechts 31% PrCa.	Geen doelpopulatie uit claim. Deel van de auteurs heeft relatie met fabrikant. Fabrikant was betrokken bij review en goedkeuring van manuscript.	Niet doelpopulatie. Niet mogelijk om statistisch significante uitspraken over ernst van PrCa in relatie tot PCA3 score te doen.
Schilling 2010	Retrospectieve studie Progensa PCA3 assay	Bij 104 pnt werd PCA3 getest. Onder deze pnt was een onbekend aantal met een voorafgaand negatief biopt.	Bij 32 pnt werd na de PCA3 test een prostaatbiopt gedaan; 14 hiervan hadden een voorafgaand negatief biopt. Bij 18 van de 32 pnt werd PrCa gevonden (56%)		Te kleine aantallen doelpopulatie (n=14)
Shappell 2009	Prospectieve studie Progensa PCA3 assay	Geïnccludeerd werden alle ptn van de poli urologie bij wie PCA3 werd getest, ongeacht indicatie of uitvoering van bioptie In de onderzoeksperiode werden bij 278 pnt PCA3 tests verricht.	Resultaten PCA3 score en bioptie uitslag Bij 35 pnt die een prostaatbiopt ondergingen was de PCA3 score bekend. Bij 9 hiervan was bekend dat ze in het verleden ook een prostaatbiopt ondergingen. Bij 11 van de 35 pnt werd PrCa gevonden.		Te kleine aantallen doelpopulatie (n=9)
Haese 2008	Prospectief	Ptn met 1 of 2 series	Resultaten PCA3 score en bioptie uitslag	Uitvoering en opzet van de	PCA3

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Patiënten: Studiepopulatie, aantal, follow-up duur	Resultaten	Commentaar	Kernresultaten (bij afkapwaarde 35)
	Europese multicenter studie Doel studie is vaststellen van de diagnostische accuratesse PCA3 Progenza PCA3 test	negatieve biopten, ingepland voor herhaalbiopt. N=463 99% geschikt voor evaluatie PCA3 score in urine werd vergeleken met uitslag biopten als gouden standaard	Bij 28% van de 463 ptn werd PrCa gevonden Specificaties PCA3 bij cut-off waardes : 20 - Sensitiviteit - 73%, Specificiteit - 51% 35 - Sensitiviteit - 47%, Specificiteit - 72% 50 - Sensitiviteit - 35%, Specificiteit - 82% AUC ROC: 0.658 PCA3 score Dit was onafhankelijk van het aantal voorafgaande biopten. Resultaten PCA3 score en prognose Gemiddelde PCA3 scores en 95%CI Bij Gleason < 7 - 62,1 (35.6-88.6) Bij Gleason ≥ 7 - 68,6 (50.8-86.5)	studie gefinancierd door Gen-Probe.. 3 auteurs hebben relatie met Gen-Probe. De gemiddelde PCA3 waardes voor Gleason score <7 versus ≥7 liggen dicht bij elkaar en de CI overlappen.	Sensitiviteit - 47% Specificiteit - 72% 154 van de 463 ptn had een PCA3 score ≥35. (33%) 53% van de PrCa wordt gemist. Het onderscheidend vermogen van de PCA3 test voor de ernst van prostaatkanker (Gleason score) in de biopten is niet aangetoond.
Deras 2008	Noord-Amerikaans multicenter prospectief cohort Progenza PCA3 assay	Ptn ingepland voor eerste of herhaal biopt op basis PSA >2,5 ng/ml, abnormaal DRE, familiale PrCa of andere risicofactoren. N=570, waarvan 280 herhaalbiopt	Resultaten PCA3 score en bioptie uitslag De diagnostische accuratesse van PCA3 verschilde in deze studie niet significant tussen de groep ptn die kwam voor het eerste of het tweede biopt: Bij afkapwaarde 35: Sensitiviteit - 54% Specificiteit - 74% Resultaten PCA3 score en prognose Gemiddelde PCA3 scores Gleason 6 - 61 Gleason ≥7 -69.	Alle auteurs hebben een relatie met fabrikanten De gemiddelde PCA3 waardes voor Gleason score <7 versus ≥7 liggen dicht bij elkaar.	PCA3 bij afkapwaarde 35: Sensitiviteit 54% Specificiteit 74% Bij 36% van de ptn werd een PCA3 score ≥ 35 gevonden Het onderscheidend vermogen van de PCA3 test voor de ernst van prostaatkanker (Gleason score) in de biopten is niet aangetoond.
Marks 2007	Prospectief,	Ptn met verhoogde PSA	Resultaten PCA3 score en bioptie uitslag	Toename risico positief	26% ptn had PCA3 ≥35

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Patiënten: Studiepopulatie, aantal, follow-up duur	Resultaten	Commentaar	Kernresultaten (bij afkapwaarde 35)
	Noord-Amerikaans multicenter studie Progensa PCA3 assay	waardes (>2,5 nl/ml) en minimaal 1 eerder negatief biopt, ingepland voor herhaalbiopt. N= 233 97% geschikt voor evaluatie	AUC ROC PCA3 score 0,678 (95% CI 0,597-0,759) Specificaties PCA3 test met afkapwaardes: 10 - sensitiviteit 87%, specificiteit 28% 35 - sensitiviteit 58%, specificiteit 72%; 50 - sensitiviteit 47%, specificiteit 81% Resultaten PCA3 score en prognose De PCA3 scores voor Gleason 6 versus Gleason 7 verschilden niet significant.	biopt bij hogere PCA3 score.	PCA3 score bij afkapwaarde 35 : sensitiviteit 58%, specificiteit 72%; 42% van de PrCa wordt bij afkapwaarde 35 gemist. Het onderscheidend vermogen van de PCA3 test voor de ernst van prostaatcancer (Gleason score) in de biopten is niet aangetoond.

Gebruikte afkortingen: PCA3-Prostate Cancer Antigen3; PrCa - prostaat carcinoom; ptn - patiënten; PSA - prostaat specifiek antigen; CI - confidence interval; ROC AUC - receiver operator characteristic area under curve; PPV - positive predictive value; NPV - negative predictive value; DRE - digital rectal examination; HGPIIN - high grade prostate intraepithelial neoplasia; ASAP - atypical small acinar proliferation; RP- radicale prostatectomie

3.b. Studies PCA3 in relatie tot ernst van de ziekte

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Patiënten: Studiepopulatie, aantal, follow-up duur	Resultaten	Commentaar	Kernresultaten
Ploussard 2010	Prospectieve studie Doel studie is het bepalen van de waarde van de PCA3 score bij active surveillance ¹ . Progensa PCA3 assay	Ptn met low-risk PrCa: PSA <10ng/ml, stadium T1c-T2a, bioptie-Gleason score 6. Bepaling PCA3 voorafgaand aan radicale prostatectomie (RP). N=106	Algemene resultaten studiepopulatie Uitslag RP: 59% Gleason 6, 30% Gleason 7, 11% Gleason 8. Klinisch insignificant PrCa 19%, Ongunstige ziekte: 27%. Resultaten PCA3 score en prognose PCA3 score (bij een afkappunt van 25) is significant gecorreleerd met tumor volume ($p < 0,001$). Gemiddelde PCA3 score was hoger bij ptn met Gleason 7-10 vs Gleason 6. Echter, niet significant. In de studie kon geen PCA3 afkapwaarde bepaald worden voor het onderscheiden van ptn met hoog risico carcinomen (invasief in omliggend weefsel).	Geen conflict of interest genoemd door auteurs. Auteurs geven aan dat de PCA3 score mogelijk in samenhang met andere markers gebruikt kan worden voor 'active surveillance', maar dat vooralsnog op basis van deze studie niet een afkapwaarde voor PCA3 geïdentificeerd kan worden.	Geen significante relatie tussen hoogte PCA3 score en Gleason score in preparaat van prostatectomie.
Hessels 2010	Retrospectieve studie. Onderzochte populatie is deel uit Nederlandse multicenter studie rond diagnostische	Ptn met PSA >3 ng/ml, abnormale DRE en/of familie historie PrCa die gepland stonden voor prostaatbipt. Inclusie ptn met 1 of meerdere series	Resultaten PCA3 score en prognose Resultaten bipten: Mediane PCa3 scores Bioptie Gleason <7 -52 Bioptie Gleason ≥7 - 38 n.s. verschil Resultaten RP:	Mogelijke selectie bias: hoog percentage gevonden PrCa voor populatie met 1 of meerdere voorafgaande bipten. Andere meettechniek:	Het onderscheidend vermogen van de PCA3 test voor de ernst van prostaat kanker (Gleason score) in de bipten en in de preparaten van de RP is niet aangetoond.

¹ Active surveillance is een strategie om pnt expectatief te vervolgen met de bedoeling de behandeling uit te stellen tot zich tekenen van progressie voordoen.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Patiënten: Studiepopulatie, aantal, follow-up duur	Resultaten	Commentaar	Kernresultaten
	accuratesse PCA3. PCA3 gemeten met qRT-PCR (urine)	negatieve biopten. N=351, 97% geschikt voor evaluatie	Geen correlatie PCA3 score met tumorvolume, Gleason score of extracapsulaire invasie.	gebruikte test was niet afkomstig van Gen-Probe.	
	Doel studie: bepalen van voorspellende waarde van PCA3 voor ernst PrCa				
Tossoian 2010	Cohort: pnt met expectatief beleid bij diagnose 'laag risico PrCa. (criteria Epstein et al) Doel van deze deelstudie is het bepalen van associatie PCA3 score en progressie PrCa Progensa PCA3 assay	Deelstudie: N= 294, 98% geschikt voor evaluatie	Resultaten PCA3 score en prognose 12.9% (n=38) heeft progressie van PrCa op basis van vervolgbiopten. Mediane PCA3 scores bij: ptn zonder progressie - 33 (1,7-388) ptn met progressie - 46,7 (12,8-178,1) Conclusie: geen significante relatie van PCA3 met kans op progressie. Progressie naar ongunstige PrCa 13%; hiervan 42% Gleason \geq 7. Overige progressie niet op basis van Gleason score	PCA3 score alleen was onvoldoende om progressie bij bioptie te voorspellen. Tevens niet mogelijk een optimale afkapwaarde te bepalen.	PCA3 score heeft geen voorspellende waarde voor progressie van 'laag risico' PrCa bij mannen met expectatief beleid.
Aprich 2010 (nr2)	Retrospectieve multicenter studie Doel is bepalen waarde PCA3 test voor voospellen ernst PrCa in	Pnt met prostaatkanker in biopten bij een klinisch gelokaliseerde vorm van PrCa. Alle ptn ondergingen binnen 3 maanden een radicale prostatectomie,.	Resultaten PCA3 score en prognose Stadiëring bij bioptie geeft onderschatting van werkelijke stadiëring bij prostatectomie. Mediane PCA3 scores bij tumorvolume:	Auteurs geven aan dat PCA3 mogelijk wel een rol zou kunnen spelen bij multifactoriële risico analyse De mediane PCA3 waardes verschillen weliswaar	Het onderscheidend vermogen van de PCA3 test voor de ernst van prostaatkanker in de preparaten van de RP is niet aangetoond.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Patiënten: Studiepopulatie, aantal, follow-up duur	Resultaten	Commentaar	Kernresultaten
	weefsel van de RP. Progensa PCA3 test	De pnt waren afkomstig uit eerdere PCA3 trials. N=305, waarvan bij 160 ptn complete data beschikbaar waren.	<0,5cc - 17 >0,5cc - 47 (p<0,001) PCA3 afkapwaarde 17 optimaal Sensitiviteit 52,9%, specificiteit 88,9% PPV 56,3%, NPV 87,5%. Mediane PCA3 scores bij histologische Epstein criteria: - insignificant PrCa - 16 - significant PrCa - 45 (p<0,001) PCA3 afkapwaarde 24 optimaal; sensitiviteit 68,8%, specificiteit 75,7%, PPV 23,9%, NPV 95,6% Mediane PCA3 scores niet significant verhoogd bij: - Extra capsulair PrCa vergeleken met intra capsulair. (48 vs 42) - wel/niet ingroei in vesiculae seminales. (48 vs 44)	significant voor tumorvolume en histologische significantie, maar de gevonden waarden overlappen in beide gevallen voor een groot deel.	
Nakanishi 2008	Prospectieve studie Doel studie is bepalen associatie PCA3 score en prognostische factoren op basis resultaten RP Gen-Probe DTS 400 test (voorloper Progensa)	Studiepopulatie van 2 groepen: Ptn gepland voor bioptie (PSA 2,5-50 nl/ml en/of verdacht DRE). N=59 Ptn met PrCa die RP ondergaan (klinisch T1c-T3 NOM0, PSA < 50 ng/ml) N=83	Resultaten PCA3 score en prognose Gleason score in biopt kwam bij 41% niet overeen met die gevonden in RP. Upgrading in 32%, downgrading in 9%. Significante relatie tussen PCA3 score en tumorvolume; echter met zeer brede verdeling. Mediane PCA3 scores bij: laag risico PrCa - 17,8 geen laag risico PrCa - 42,4.	Relatief hoog aantal ptn uit etnische hoog-risicogroep. Deel van de auteurs heeft relatie met fabrikant	Het onderscheidend vermogen van de PCA3 test voor de ernst van prostaatkanker in de bipten en in de preparaten van de RP is niet aangetoond.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Patiënten: Studiepopulatie, aantal, follow-up duur	Resultaten	Commentaar	Kernresultaten
		96 pnt ondergingen RP. Laag volume/ laaggradig PrCa was gedefinieerd als: tumorvolume < 0.5 cc en geen Gleason 4 of 5 grade.	Significant verschillend. PCA3 score was gecorreleerd met prostatectomie Gleason score (6 vs ≥7), p=0,005; niet met Gleason score in bipten Geen correlatie PCA3 met andere klinische en pathologische variabelen zoals tumorstadiëring		
Whitman 2008	Prospectieve studie Doel is associatie bepalen PCA3 score met pathologische kenmerken en klinisch stadium. Gen-Probe DTS 400 assay (voorloper Progenssa)	Ptn gepland voor RP, allen met PrCa. N=72	Resultaten PCA3 score en prognose PCA3 score in voorspelling voor extracapsulaire tumorgroei: AUC 0.725 PCA3 score correleerde significant met tumorgrootte (p<0,01) Optimale afkapwaarde: 47 sensitiviteit 57%, specificiteit 94%, PPV 80%, NPV 84%	Gleason score na RP kwam in 44% niet overeen met Gleason bij biopt: upgrading in 30%, downgrading 11%. De auteurs geven aan dat PCA3 mogelijk van nut is voor bepalen van ernst, maar dat daarvoor aanvullend bewijs moet worden verkregen. Deel van de auteurs heeft relatie met fabrikant	Het onderscheidend vermogen van de PCA3 test voor de ernst van prostaatkanker in de preparaten van de RP is niet aangetoond.

Bijlage 4: Methodologische kwaliteit studies - Quadas criteria

4.a. Studies met doelpopulatie, aansluitend bij de claim PCA3-test

Artikel	Patiënten	Test					Blindering			Uitval	
Eerste auteur, Jaar van publicatie	Representatieve groep?	Correcte referentie (gouden standaard (GS)?	Kort tijds-interval tussen referentie en nieuwe test?	GS bij alle patiënten uitgevoerd?	GS zelfde voor alle patiënten? (onafhankelijk van uitslag nieuwe test)	Technologie test onveranderd sinds studie?	Resultaten GS geblindeerd tov uitslag nieuwe test?	Resultaten nieuwe test geblindeerd tov uitslag GS?	Interpretatie nieuwe test; zelfde klinische data beschikbaar als in praktijk?	Rapportage niet-interpreteerbare resultaten?	Verklaring uitval patiënten
Aubin 2010	+/-	+	--	+	+	+	?	+	+	--	--
Nyberg 2010	--	+	+/-	+	+	+	?	?	+	+	+
Ploussard 2010 nr13	--	+	+	+	+	+	?	?	+/-	--	--
Auprich 2010 (nr3)	--	+	+	+	+	+	?	?	+	--	--
Remzy 2010	--	+	--	+	+	+	?	+	+	--	--
Roobol (nr 16) 2010	--	+	?	+/-	--	+	?	?	+	--	-
Roobol 2010(nr17)	--	+	+	+	+	+	?	?	+	--	--
Shappell 2009	--	+	--	--	--	+	?	--	+/-	+	-
Haese 2008	+/-	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+/-

Artikel	Patiënten	Test					Blinding			Uitval	
Eerste auteur, Jaar van publicatie	Representatieve groep?	Correcte referentie (gouden standaard (GS)?	Kort tijds-interval tussen referentie en nieuwe test?	GS bij alle patiënten uitgevoerd?	GS zelfde voor alle patiënten? (onafhankelijk van uitslag nieuwe test)	Technologie test onveranderd sinds studie?	Resultaten GS geblindeerd tov uitslag nieuwe test?	Resultaten nieuwe test geblindeerd tov uitslag GS?	Interpretatie nieuwe test; zelfde klinische data beschikbaar als in praktijk?	Rapportage niet-interpreteerbare resultaten?	Verklaring uitval patiënten
Deras 2008	+/-	+	--	+	+	+	+	?	+	--	--
Marks 2007	+/-	+	?	+	+	+	?	?	+	--	--

4.b Studies PCA3 in relatie tot ernst van de ziekte

Artikel	Patiënten	Test					Blindering			Uitval	
Eerste auteur, Jaar van publicatie	Representatieve groep?	Correcte referentie (gouden standaard (GS)?	Kort tijds-interval tussen referentie en nieuwe test?	GS bij alle patiënten uitgevoerd?	GS zelfde voor alle patiënten? (onafhankelijk van uitslag nieuwe test)	Technologie test onveranderd sinds studie?	Resultaten GS geblindeerd tov uitslag nieuwe test?	Resultaten nieuwe test geblindeerd tov uitslag GS?	Interpretatie nieuwe test; zelfde klinische data beschikbaar als in praktijk?	Rapportage niet-interpreteerbare resultaten?	Verklaring uitval patiënten
Ploussard 2010	--	+/- ^m	+	+	+	+	+	?	+/-	?	?
Hessels 2010	--	+/- ^m	+	+/-	+/-	--	?	?	+/-	+	+
Tossoian 2010	--	+	+	+	+	+	?	?	+	+	?
Auprich 2010 (nr2)	--	+/- ^m	+	+	+	+	?	?	+/-	--	--
Naganishi 2008	--	+/- ^m	?	+/-	+	+	?	?	+/-	+	?
Whitman 2008	--	--	--	+	+	+	?	?	--	--	--

^m Zowel vergelijking met bioptie-uitslag (GS) als met uitslag tumor materiaal na radicale prostatectomie

Bijlage 5: Overzicht gepubliceerde standpunten

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
Aetna	Amerikaanse verzekeraar	AETNA beschouwt de tumormarker PCA3 voor diagnose, tumorstadiëring en monitoren van respons op behandeling als experimenteel en in de onderzoeksfase verkerend. Er is nog onvoldoende peer reviewed medische literatuur beschikbaar om het klinisch nut, sensitiviteit en specificiteit aan te tonen. Toepassen van de PCA3 test in de setting van screening, wordt tevens als experimenteel en nog in de onderzoeksfase beschouwd.	2010, 2011
CIGNA	Amerikaanse verzekeraar	CIGNA beschouwt genetisch testen, met de nadruk op PCA3 overexpressie, voor detectie van prostaatcarcinomen en/of monitoren van ziekteprogressie als experimenteel, in de onderzoeksfase of onbewezen. Aangenomen wordt, dat PCA3 tot overexpressie wordt gebracht in prostaattumorweefsel en gekwantificeerd kan worden om onderscheid te maken tussen normaal weefsel, benigne hyperplasie en maligne aandoeningen. Repliceerbaarheid van de resultaten en het klinisch nut van de test zijn op dit moment nog niet vastgesteld. Een zelfde conclusie wordt getrokken voor toepassen van de PCA3 test in het kader van screening voor prostaatkanker.	2010
Regence Group	Amerikaanse verzekeraar	Regence Group beschouwd de genetische test PCA3 voor de diagnose van prostaatkanker experimenteel voor detectie en behandeling van prostaatcarcinomen. Resultaten van studies over PCA3 zijn nog in een vroeg stadium. Interpretatie van resultaten zijn nog niet gestandaardiseerd, associaties met klinische waarden worden gerapporteerd op verschillende afkapwaarden. Er zijn nog geen studies gepubliceerd met resultaten omtrent besluitvorming voor het nemen van een eerste biopt, herhaalbiopt of behandeling. Toepassen van de PCA3 test in het kader van screening wordt tevens als experimenteel beschouwd.	2010
Blue Cross Blue Shield Technology Evaluation Center	Technology Evaluation Center (TEC) van Blue Cross and Blue Shield. TEC houdt zich bezig met evidence-based HTA.	Special Report uitgebracht over prostaatkanker genetica en genetische tests. Over testen op PCA3 expressie in het kader van diagnostiek wordt gerapporteerd dat PCA3 een verbeterde specificiteit heeft ten opzichte van PSA en mogelijk beter patiënten met benigne van maligne resultaten van biopten kan onderscheiden. Echter, interpretatie van resultaten is nog niet gestandaardiseerd, er zijn nog geen resultaten over klinisch nut beschikbaar, over besluitvorming voor initiële of herhaalbiopten, of over behandeling beschikbaar.	2009

Bijlage 6: Overzicht gepubliceerde richtlijnen

Organisatie	Standpunt	Datum
Landelijke Richtlijn Prostaatkanker, CBO (NVU en VIK)	Er zijn nog geen grote studies beschikbaar, die het routinematig gebruik van de PCA3-test aan kunnen bevelen.	2007
European Association Urology (EAU)	De EAU beschouwt de nieuwe biomarker PCA3 gemeten in urine sediment nog als experimenteel. Op populatieniveau wordt de PCA3 test behulpzaam beschouwd, voor de individuele patiënt staat dit echter nog ter discussie. Aanvullend wordt vermeld dat deze test kan helpen bij de besluitvorming rondom het nemen van een 2e biopt, maar dat het niet gebruikt kan worden om een prostaatkanker uit te sluiten.	2010

Bijlage 7: Lopende klinische studies

Completed [Clinical Evaluation of the PROGENSA\(R\) PCA3 Assay in Men With a Previous Negative Biopsy Result](#)

Condition: Prostatic Neoplasms
Intervention: Other: PCA3 Assay
Sponsor: Gen-Probe, Incorporated
Phase:
Number Enrolled: 507
Funded By: Industry
Study Design: Intervention Model: Single Group Assignment;
Masking: Open Label; Primary Purpose: Diagnostic
Completion Date: April 2010
Outcome Measure: Association of PCA3 Score with prostate biopsy outcome