



Rekomendacja nr 179/2013
z dnia 17 grudnia 2013 r.
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej
„Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna
mikroradioterapia (OMSCMRT)” jako świadczenie gwarantowane.

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia: „obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia” jako świadczenia gwarantowanego we wskazaniach: pojedyncze albo mnogie ogniska przerzutowe w kościach długich, szkieletie kostnym klatki piersiowej i miednicy; pojedyncze albo mnogie ogniska przerzutowe w płucach; pojedyncze albo mnogie ogniska raka w wątrobie i ogniska przerzutowe; miejscowo zaawansowany rak trzustki i gruczołu krokowego. Wycena świadczenia powinna zostać określona na poziomie innych metod teleradioterapii.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia (OMSCMRT)”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, w populacji pacjentów z ogniskami nowotworowymi w kościach innych niż kręgosłup i czaszka oraz guzami tkanek miękkich.

Wyniki badań wskazują, że oceniana technologia OMSCMRT (CyberKnife) we wnioskowanych wskazaniach jest narzędziem skutecznym, o niskim odsetku zdarzeń niepożądanych. CyberKnife stanowi wartościowe uzupełnienie dotychczas stosowanych metod leczenia.

Popierając stanowisko Rady Przejrzystości, ze względu na brak przekonujących dowodów naukowych wskazujących przewagę wnioskowanej technologii nad alternatywnymi interwencjami, Prezes Agencji sugeruje, aby wycenę świadczenia ustalić na poziomie innych technik teleradioterapii.

Przedmiot wniosku

Wniosek Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy przygotowania rekomendacji dla świadczenia opieki zdrowotnej „Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia (OMSCMRT)”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2011 r. kryteria kwalifikacji na OMSCMRT stanowią:

- pierwotne złośliwe nowotwory mózgu;
- pojedyncze albo mnogie ogniska wznovy nowotworów mózgu;



- pojedyncze albo mnogie ogniska przerzutowe w mózgu nowotworów z różnej lokalizacji;
- złośliwe albo łagodne guzy podstawy czaszki;
- nowotwory rdzenia kręgowego;
- pojedyncze albo mnogie ogniska przerzutowe w kręgosłupie i układzie kostnym (kości długie, szkielet kostny klatki piersiowej i miednicy);
- pojedyncze albo mnogie ogniska przerzutowe w płucach;
- pojedyncze albo mnogie ogniska raka w wątrobie i ogniska przerzutowe;
- miejscowo zaawansowany rak trzustki i gruczołu krokowego.

Zgodnie z korespondencją z Ministerstwem Zdrowia (znak pisma MZ-OZG-50-31520-1/JG/13 z dn. 11.04.2013 r.) w trybie priorytetowym wydano rekomendację dla wnioskowanej technologii we wskazaniach obejmujących nowotwory regionu głowy i kręgosłupa (Rekomendacja nr 134/2013 z dnia 30 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia (OMSCMRT)”). Pozostałe kryteria kwalifikacji do świadczenia stanowią ogniska nowotworowe w kościach innych niż kręgosłup i czaszka oraz guzy tkanek miękkich, będące przedmiotem niniejszej rekomendacji

Charakterystyka wnioskowanego świadczenia została opisana w Karcie Problemu Zdrowotnego załączonej do pisma przekazanego zlecenia.

Problem zdrowotny

Przerzuty nowotworów do kości

Do najczęstszych nowotworów, które mogą dawać przerzuty do kości należą m.in. rak prostaty (80%), rak płuca i rak piersi (50%), rak nerki, rak jajnika, rak tarczycy, rak żołądka. Przerzuty powodują osteolizę, czyli patologiczny proces niszczenia tkanki kostnej, wywołują wiele groźnych dla życia powikłań i są przyczyną trudnego do zniesienia bólu.

W leczeniu systemowym wykorzystuje się metody chemioterapii i hormonoterapii. Stosuje się także leki specyficznie działające na tkankę kostną, hamujące jej niszczenie (inhibitory resorpcji kości). Leczenie miejscowe obejmuje napromienianie oraz leczenie operacyjne, a także zaopatrzenie ortopedyczne. Leczenie objawowe sprowadza się do łagodzenia bólu oraz dolegliwości związanych z hiperkalcemią.

Przerzuty nowotworowe w płucach

Płuca stanowią jedną z najczęstszych lokalizacji przerzutów odległych, szczególnie takich nowotworów jak: rak jelita grubego, rak piersi, rak nerki, czerniak, mięsaki kości i tkanek miękkich.

Niewielkie przerzuty w płucach zazwyczaj nie powodują objawów. W miarę postępu choroby mogą wystąpić dolegliwości (np. ból w klatce piersiowej, duszność, krwioplucie) spowodowane wzrostem guza lub powikłaniami (zamknięcie oskrzela, niedodma, zapalenie płuc).

Postępowanie w przypadku przerzutów w płucach zależy od rodzaju pierwotnego nowotworu, czasu po jakim ujawniły się ogniska w płucach, liczby i lokalizacji przerzutów, obecności innych ognisk rozsiewu nowotworowego oraz stanu ogólnego pacjenta. Stosuje się leczenie operacyjne (w przypadku nielicznych przerzutów), radioterapię (leczenie paliatywne), chemioterapię (w przypadku licznych przerzutów w płucach), hormonoterapię (metoda z wyboru u chorych na raka piersi z obecnymi receptorami steroidowymi).

Większość chorych z przerzutami w płucach umiera w ciągu roku od ujawnienia się rozsiewu. Nieliczne długotrwałe przeżycia dotyczą nowotworów o dużej chemiowrażliwości oraz pojedynczych guzów usuniętych operacyjnie.

Rak pierwotny wątroby

Rak wątrobowokomórkowy (HCC – *hepatocellular carcinoma*) jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby u dorosłych (80-85%), szóstym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym (5,7% zachorowań) i trzecią najczęstszą przyczyną zgonu

z powodu nowotworów na świecie (>1 mln zgonów rocznie). Zachorowalność jest ok. 3-krotnie większa wśród mężczyzn niż kobiet (14,9 vs. 5,5 na 100 000 na rok).

Uważa się, że czynnikiem etiologicznym HCC wywodzącego się z hepatocytów jest zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Rolę mogą odgrywać również inne czynniki o działaniu rakotwórczym, tj: środki chemiczne (aflatoksyny, doustne środki antykoncepcyjne, androgenowe środki anaboliczne, alkohol) i palenie tytoniu, a także marskość wątroby z innych przyczyn, wrodzone choroby metaboliczne (niedobór α 1-antytrypsyny, hemochromatoza, porfiria późna skórna) i cukrzyca.

Do objawów zaawansowanego raka należą: postępujące wyniszczenie, ból brzucha, uczucie pełności w nadbrzuszu, brak apetytu, powiększenie obwodu brzucha związane z wystąpieniem wodobrzusza, obrzęki kończyn dolnych, żółtaczką, gorączką, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego. HCC niekiedy ujawnia się krwotokiem do jamy otrzewnej lub do wnętrza guza (nagły, silny ból brzucha).

Jedyną metodą dającą szansę wyleczenia jest operacja – częściowa resekcja lub przeszczepienie wątroby. Przeciwwskazaniem jest obecność pozawątrobowych przerzutów HCC. W wielu przypadkach marskość wątroby uniemożliwia resekcję, wówczas możliwe jest zastosowanie: wstrzyknięć alkoholu do guza, kriochirurgii lub termo ablacji (najczęściej z użyciem fali o częstotliwości radiowej – RFA). Ostatnio próbuje się łączenia różnych technik leczenia (np. chemoembolizacja – TACE i RFA). Do nowych metod leczenia należą zastosowanie zogniskowanej fali ultradźwiękowej o dużej intensywności (HIFU – *high-intensity focused ultrasound*) oraz zogniskowanej wiązki promieni X (radioterapia stereotaktyczna z wykorzystaniem systemu CyberKnife).

5-letnia przeżywalność po resekcji wątroby wynosi ok. 25%, a po przeszczepieniu ok. 80% (przy zachowaniu kryteriów mediolańskich).

Nowotwory wtórne wątroby

Ze względu na drenaż krwi wrotnej wątroba jest najczęstszym miejscem występowania przerzutów nowotworów z innych narządów. Nowotworowe zmiany przerzutowe są najczęstszymi nowotworami złośliwymi umiejscowionymi w wątrobie.

W badaniach autopsyjnych częstość występowania przerzutów do wątroby u osób zmarłych na raka wynosi 40%. Najczęściej (prawie 50%) są to przerzuty nowotworów narządów, z których krew spływa drogą układu wrotnego. Najczęstsze spośród nowotworów innych narządów są: rak płuca, piersi i układu moczowo-płciowego. Nowotworem najczęściej dającym przerzuty do wątroby jest rak okrężnicy i odbytnicy (u 25-30% chorych).

Obraz kliniczny przerzutów do wątroby jest często połączeniem objawów powodowanych przez guz pierwotny i ognisko przerzutowe: złe samopoczucie, zmniejszenie masy ciała, osłabienie, niekiedy uczucie pełności w jamie brzusznej (częste objawy); ból, guz wątroby, żółtaczką, obrzęk kończyn dolnych, wodobrzusze. Objawy te wskazują na znaczne zaawansowanie wtórnych zmian w wątrobie i często wykluczają możliwość leczenia chirurgicznego.

W przypadku raka jelita grubego i nowotworów neuroendokrynych możliwe jest zastosowanie leczenia operacyjnego. Wycięcie wątroby wraz z ogniskiem przerzutowym jest najskuteczniejszym sposobem leczenia. Przerzuty do wątroby nowotworów innych narządów są zazwyczaj wyrazem uogólnionej choroby nowotworowej. Możliwość leczenia operacyjnego rozważa także w nielicznych przypadkach zmian pojedynczych, które ujawniły się późno po wycięciu pierwotnej zmiany (najczęściej u chorych na raka nerki lub piersi, niekiedy czerniaka).

Jako metody uzupełniające leczenie operacyjne przerzutów nowotworowych stosuje się: krioterapię lub termoablację. W przypadku, gdy nie można zastosować leczenia operacyjnego, stosuje się dotętniczo cytostatyki, jednak wyniki leczenia nie są zadowalające.

Rak trzustki

Rak trzustki najczęściej lokalizuje się w głowie (65%), rzadziej w trzonie i ogonie gruczołu (15%), a w przybliżeniu 15% ma charakter wieloogniskowy.

Do czynników ryzyka należą: palenie tytoniu, przewlekłe zapalenie trzustki, predyspozycje genetyczne, otyłość, cukrzyca.

Zapadalność na raka trzustki wynosi w Polsce według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z 2011 r. 5,8/100 000/rok u mężczyzn i 4/100 000/rok u kobiet. Zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem – rzadko rozpoznawany do 30. r.ż., najczęściej (>80%) występuje po 50. r.ż. Współczynnik umieralności wynosi 7,6 u mężczyzn i 4,9 u kobiet.

Objawy wczesne nie są charakterystyczne, należą do nich: dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcie brzucha, brak łaknienia, zmniejszenie masy ciała, biegunka, nudności. Bardziej swoiste objawy, takie jak: żółtaczką, świąd skóry, ból w nadbrzuszu lub ból pleców oraz wymioty pojawiają się zazwyczaj, gdy guz osiągnie już duże rozmiary.

Leczenia radykalne – resekcja trzustki jest obecnie jedyną metodą wyleczenia raka trzustki, jednak jej wykonanie możliwe jest u <20% chorych. Po resekcji stosuje się leczenie wspomagające – najczęściej chemioterapię z zastosowaniem fluorouracylu z kwasem foliowym lub gemcytabiny, rzadziej skojarzoną chemo- i radioterapię.

W przypadku zaawansowanego raka trzustki, bez przerzutów odległych, nie ma ujednoczonego schematu postępowania. Zazwyczaj, przy dobrym stanie ogólnym chorego, stosuje się chemioterapię (rzadziej połączone z radioterapią).

Rak trzustki jest bardzo agresywnym nowotworem, cechującym się szybkim wzrostem miejscowym i rozprzestrzenianiem do węzłów chłonnych i wątroby. Oprócz bólu, osłabienia i wyniszczenia pojawiają się powikłania zakrzepowo-zatorowe, wodobrzusze, rozwija się niedrożność dróg żółciowych i dwunastnicy.

W chwili rozpoznania u 80-90% chorych proces nowotworowy jest zaawansowany, a rak niemożliwy do doszczętnego wycięcia. U chorych z miejscowo zaawansowaną chorobą, bez przerzutów, średni czas przeżycia skraca się do 3-6 miesięcy, a długoterminowe przeżycie praktycznie się nie zdarza.

Rokowanie zależy przede wszystkim od możliwości wykonania resekcji, która jest możliwa zaledwie u <20% chorych. Około 80% operowanych umiera w ciągu 1-2 lat, a 5 lat przeżywa 10-20% (po zabiegach w wyspecjalizowanych ośrodkach).

Rak gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego (RGK) to nowotwór złośliwy wywodzący się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. Do czynników ryzyka zalicza się wiek (RGK rozpoznaje się zwykle po 65. r.ż.) oraz predyspozycje genetyczne. Ryzyko zachorowania jest 2 razy większe jeśli chorował krewny 1. stopnia i 5-11 razy większe, gdy chorowało ≥ 2 krewnych 1. stopnia.

Rak gruczołu krokowego stanowi 13,2% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn powyżej 50 roku życia. Zgodnie z danymi KRN z 2011 roku standaryzowany współczynnik zachorowalności rocznej wynosił 35,1/100 000, a współczynnik umieralności 12,5/100 000.

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem raka gruczołu krokowego zwykle nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości takie jak w łagodnym rozroście gruczołu krokowego (częstomocz, nykturia, naglące parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu). Sporadycznie występuje krwinkomocz. W zaawansowanym stadium choroby mogą wystąpić: ból kostny (przerzuty), utrata masy ciała, rzadziej objawy ucisku na rdzeń kręgowy.

Wybór metody leczenia zależy od zaawansowania choroby oraz stanu ogólnego i wieku chorego. Leczenie radykalne (chemioterapia lub radioterapia) ma zastosowanie u chorych na raka ograniczonego wyłącznie do gruczołu krokowego, dla których spodziewany czas przeżycia wynosi ≥ 10 lat. Prostatektomia radykalna polega na całkowitym usunięciu gruczołu krokowego wraz z pęcherzykami nasiennymi oraz węzłami chłonnymi znajdującymi się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Chorych ze zwiększonym stężeniem PSA lub z „dodatnimi” marginesami chirurgicznymi w badaniu histologicznym poddaje się uzupełniającej radioterapii lub hormonoterapii. W przypadku radioterapii możliwe jest zastosowanie technik napromieniania takich jak: teleradioterapia metodą konwencjonalną lub konformalną (podanie większych dawek promieniowania bez narażenia na zwiększone ryzyko powikłań) oraz brachyterapia u chorych z małym guzem o niskiej złośliwości.

Podstawową metodę leczenia zachowawczego raka gruczołu krokowego stanowi hormonoterapia,

która ma na celu wyeliminowanie endogennych androgenów i zablokowanie receptorów androgenowych u chorego. Hormonoterapia jest na ogół stosowana u chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego i ma charakter paliatywny. Bywa stosowana przed leczeniem operacyjnym lub radioterapią w celu zwiększenia skuteczności tych metod. U chorych w dobrym stanie ogólnym ze stwierdzoną hormonoopornością podejmowane są próby stosowania chemioterapii.

U chorych z przerzutami w kościach stosuje się bisfosfoniany (kwas zoledronowy). Dobry efekt paliatywny daje także napromienianie ognisk przerzutowych w kościach. Zastosowanie znajduje również podanie izotopu radioaktywnego u chorych z rozległymi przerzutami i dolegliwościami bólowymi, powodujące zmniejszenie bólu u części chorych. Chorzy powinni otrzymywać również odpowiednie leczenie przeciwbólowe.

W początkowym stadium choroby nowotwór jest ograniczony do narządu i niemy klinicznie. W fazie choroby inwazyjnej nacieka sąsiadujące tkanki i narządy, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonerkowych. Przerzuty powstają drogą naczyń krwionośnych i chłonnych. Dochodzi do zajmowania regionalnych węzłów chłonnych, a przerzuty odległe występują zazwyczaj w kościach, rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu.

Przeżycie chorych zależy od zaawansowania nowotworu i zastosowanego leczenia. Po leczeniu radykalnym 70-85% chorych przeżywa 5 lat, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, zazwyczaj po 18-36 miesiącach. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, chorzy z przerzutami – 1-3 lata.

Opis wnioskowanego świadczenia

CyberKnife (Nóż Cybernetyczny) jest nowoczesnym, w pełni zautomatyzowanym urządzeniem do radiochirurgii – nieinwazyjnego usuwania guzów nowotworowych w obrębie głowy oraz całego ciała. Zabieg polega na napromienianiu guza wiązkami promieniowania X o wysokiej energii wysyłanych z różnych kierunków tak, by zdrowe tkanki w sąsiedztwie guza zaabsorbowały jak najmniejszą dawkę energii jonizującej.

CyberKnife składa się ze 130-kilogramowego przyspieszacza liniowego wykorzystującego promieniowanie X o energii 6MV (6Gy/min). Linac, znajdujący się na ramieniu robota, ma sześć niezależnych stopni swobody (6D) i może kierować promieniowanie w dowolny niezocentryczny punkt. Kolejną częścią CyberKnife są komputery, które obliczają położenie obszaru leczonego tuż przed napromienianiem. W skład systemu wchodzi także detektory promieniowania X znajdujące się na podłodze po obu stronach stołu terapeutycznego. Obraz z tych detektorów nakładany jest na radiogramy zrekonstruowane cyfrowo (DRR) na podstawie tomografii komputerowej do planowania leczenia (grubość skanu 1,25 mm). Ewentualne przesunięcia w nałożeniu tych obrazów są korygowane automatycznie poprzez ruch stołu terapeutycznego.

Przed zabiegiem wykonuje się wysokiej rozdzielczości tomografię komputerową, w celu określenia rozmiaru, kształtu i położenia guza. Po wykonaniu tomografii skan wysyłany jest do stacji roboczej CyberKnife, gdzie rozpoczyna się procedura planowania leczenia. Tworzenie planu leczenia następuje przez wykwalifikowanego lekarza przy pomocy oprogramowania CyberKnife. Planowanie leczenia odbywa się w oparciu o tomografię komputerową, rezonans magnetyczny lub pozytonową tomografię emisyjną. Dostępne są algorytmy, które umożliwiają odwrotne planowanie (*inverse planning*), co skraca czas przygotowania planu oraz maksymalizuje konformalność rozkładu dawki dla nieregularnych kształtów. Możliwość leczenia zmian o niesferycznym kształcie i frakcjonowania dawki daje możliwość leczenia zmian większych, które znajdują się w bezpośredniej bliskości struktur mózgu wrażliwych na promieniowanie. Plan leczenia pozwala na podanie pożądanej dawki promieniowania w zidentyfikowane miejsce guza przy ograniczeniu ekspozycji na promieniowanie dla zdrowej tkanki. Po opracowaniu planu leczenia rozpoczyna się zabieg, który trwa od 30 do 90 min, w zależności od rodzaju leczonego nowotworu. Podczas samego leczenia są wykonywane kolejne skany i korygowane automatycznie przesunięcia (do 10 mm) poprzez zmianę kierunku padania wiązki promieniowania.

CyberKnife stanowi bezinwazyjną alternatywę dla chirurgii w leczeniu guzów w dowolnych miejscach. CyberKnife został dopuszczony do stosowania przez *Food and Drug Administration* (FDA) w leczeniu nowotworów w obrębie głowy i podstawy czaszki w 1999 roku. W 2001 roku FDA zaaprobowala CyberKnife w leczeniu guzów w każdej części ciała, w tym w kręgosłupie. CyberKnife może być stosowany w przypadku guzów mózgu, które zostały uznane za nieoperacyjne ze względu na położenie w obrębie głowy, a także u chorych, u których wykonanie zabiegu chirurgicznego jest niemożliwe ze względu na słabą kondycję lub odmowę wykonania zabiegu. Urządzenia CyberKnife można używać także do leczenia łagodnych lub nienowotworowych guzów i innych schorzeń, takich jak: neuralgia nerwu trójdzielnego i malformacja tętniczo-żylna. Podczas zabiegów CyberKnife u większości chorych zdarzenia niepożądane nie występują wcale lub występują rzadko i szybko ustępują.

W dostępnej literaturze nie odnaleziono bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania technologii CyberKnife. Chorzy muszą tolerować implantację znaczników (tylko w niektórych przypadkach, nigdy w przypadku nowotworów OUN i kręgosłupa). Główne przeciwwskazania do radiochirurgii to: zbyt duża wielkość zmiany (średnica guza nie powinna przekraczać 3-4 cm) oraz zbyt duża liczba zmian (liczba zmian nie powinna być większa niż 3-4). CyberKnife jest jednak urządzeniem, które pozwala na napromienianie dowolnie dużych zmian oraz dowolnej liczby zmian (brak przeszkód technicznych).

Obecnie w Polsce znajdują się 3 urządzenia do radiochirurgii CyberKnife: w Gliwicach, Poznaniu i Wieliszewie k/Warszawy.

Oceniane świadczenie: „Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia (OMSCMRT)” ma być realizowane w ramach leczenia szpitalnego, w trybie ambulatoryjnym.

Alternatywna technologia medyczna

Analiza wytycznych klinicznych dla poszczególnych ocenianych wskazań (NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*, ESMO – *European Society for Medical Oncology*, PUO – Polska Unia Onkologii) wskazuje, iż wybór metod leczenia zależy od stopnia zaawansowania oraz stanu klinicznego pacjenta.

W raku prostaty, wg PUO, NCCN oraz ESMO, zastosowanie mają: hormonoterapia, teleradioterapia lub brachyterapia, a także radykalny zabieg chirurgiczny.

Jedyną terapią radykalną w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka trzustki, wg PUO, NCCN i ESMO, jest chirurgia, z uzupełniającą chemioterapią (CTH) lub chemioradioterapią (CRTH). W przypadku guzów nieresekcyjnych stosuje się paliatywną CTH, indukcyjną CTH z następową CRTH, indukcyjną CRTH lub leczenie wyłącznie objawowe.

Przerzuty do kości w przebiegu raka prostaty, traktuje się tele- lub brachyterapią (PUO, NCCN), a wspomagająco podaje się kwas zoledronowy lub denosumab. Rozsiew raka piersi do kości można dodatkowo leczyć regionalną chemioterapią (PUO).

W pierwotnym raku wątroby, PUO, NCCN i ESMO, zalecają wybór pomiędzy leczeniem chirurgicznym, w tym przeszczepem wątroby, systemową chemioterapią lub lokalną ablacją. Klasyczna radioterapia ma ograniczone zastosowanie ze względu na wysoką promieniowrażliwość mięszu wątroby. Terapia w przerzutach do wątroby prowadzona jest zgodnie z zasadami leczenia pierwotnego ogniska nowotworowego, które dało rozsiew do wątroby. U chorych z rakiem jelita grubego z rozsiewem ograniczonym do wątroby, w przerzutach nowotworów neuroendokrynych lub w przypadku innych nowotworów w wybranych sytuacjach na niektóre nowotwory można rozważyć resekcję przerzutów do wątroby. W przypadku przerzutów u chorych na raka jelita grubego lub nowotwory neuroendokryne możliwe jest zastosowanie terapii miejscowej. Możliwe jest także zastosowanie leczenia systemowego.

Synchroniczne przerzuty do wątroby i płuc w przebiegu raka jelita grubego, zgodnie z PUO należy poddać resekcji, a jeśli zmiany są nieresekcyjne – zastosować w pierw chemioterapię indukcyjną. NCCN wymienia resekcję, leczenie systemowe, miejscowe, a także radioterapię stereotaktyczną w wybranych przypadkach.

Obecnie w warunkach polskiej praktyki klinicznej dla pacjentów z ocenianymi rozpoznaniem

dostępne są świadczenia z zakresu leczenia szpitalnego obejmujące zabiegi chirurgiczne, chemioterapię, różne metody radioterapii, w tym brachyterapii i teleradioterapii.

W opinii ekspertów sposób postępowania z pacjentami jest zależny od typu nowotworu, jego lokalizacji, stopnia zaawansowania. Pacjenci onkologiczni poddawani są zabiegom chirurgicznym, chemioterapii, różnym rodzajom radioterapii oraz leczeniu objawowemu.

Eksperci wskazują także, że technologia CyberKnife przede wszystkim będzie stanowić wartość dodaną do wachlarza opcji terapeutycznych i nie wyeliminuje całkowicie żadnej z obecnie stosowanej metody radioterapii, natomiast może zredukować liczbę zabiegów chirurgicznych oraz konwencjonalnych metod radioterapii. Według eksperta klinicznego, jedyną technologią, która może być całkowicie zastąpiona w przyszłości przez OMSCMRT, jest brachyterapia w raku prostaty, gdyż leczenie OMSCMRT ma podobną lub wyższą skuteczność, jest natomiast znacznie mniej inwazyjne dla pacjenta i znacząco krótsze.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Do analizy włączono 3 opracowania wtórne dotyczące efektywności klinicznej CyberKnife w ocenianych wskazaniach: *CADTH 2009*, *Diaz-Santos 2009* oraz *Seisen 2013*.

Przegląd *CADTH 2009* dotyczył oceny skuteczności stosowania technologii: TomoTerapia, GammaKnife, CyberKnife w leczeniu pacjentów z nowotworami płuc, ośrodkowego układu nerwowego i dolnej części brzucha. Nie odnaleziono jednak żadnych badań dotyczących stosowania systemu CyberKnife w leczeniu nowotworów płuc czy dolnej części brzucha.

Celem pracy *Diaz-Santos 2009* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania CyberKnife oraz zidentyfikowanie wskazań do jego stosowania. W odniesieniu do nowotworów pozaczaszkowych, do przeglądu włączono 11 badań pierwotnych. Skuteczność lub bezpieczeństwo systemu w odniesieniu do nowotworów płuc oceniano w 4 badaniach. System stosowano zarówno w terapii jak i leczeniu paliatywnym pacjentów z nieoperacyjnymi nowotworami pierwotnymi i przerzutowymi płuc. Miejscowa kontrola nowotworu, u pacjentów, którzy otrzymywali dawkę <20 Gy, wynosiła od 54% do 73,9% w 6. i 7. miesiącu obserwacji, dochodząc do 91-100% u tych, którzy otrzymali wyższe dawki.

Skuteczność leczenia w odniesieniu do raka trzustki oceniano na podstawie jednego badania I fazy. Wstępne wyniki badania wykazały, że dawka 25 Gy wiąże się z występowaniem miejscowej kontroli nowotworu u 85,7 % pacjentów z miejscowo zaawansowanym nowotworem, aczkolwiek zaobserwowano progresję w przypadku odległych przerzutów a mediana przeżycia wynosiła zaledwie 8 miesięcy. W przypadku dawki 20 Gy osiągnięto miejscową kontrolę nowotworu u 40% pacjentów, a przy dawce 15 Gy - u 66%, jednak również u tych pacjentów zaobserwowano progresję w odniesieniu do odległych przerzutów.

We wszystkich badaniach oceniających bezpieczeństwo stosowania CyberKnife wykazano, że leczenie było dobrze tolerowane i związane z niewielką liczbą zdarzeń niepożądanych. Komplikacje powstałe w wyniku napromieniowania nowotworów płuc były bardziej istotne. W jednym badaniu stwierdzono związek między śmiertelnością i dawką 25 Gy, u pacjentów, którzy wcześniej przeszli radioterapię klatki piersiowej (śmiertelność wyniosła 6,2%). Zapalenie płuc (<3 w skali toksyczności RTOG) odnotowano u 6,7% z 90 leczonych pacjentów. Powikłania zaobserwowano również u 26,7% pacjentów (odma opłucnowa u 12,2%) ze względu na wszczepienie znaczników nieprzepuszczających promieniowania.

Autorzy publikacji wnioskuje, iż jakość badań włączonych do przeglądu jest niska, w związku z powyższym nie można formułować definitywnych wniosków dotyczących skuteczności czy bezpieczeństwa stosowania CyberKnife w leczeniu pacjentów z wewnątrzczaszkowymi lub zewnątrzczaszkowymi nowotworami. Wskazane jest przeprowadzenie nowych badań o lepszej jakości metodologicznej z dłuższym okresem obserwacji.

Praca *Seisen 2013* dotyczy oceny efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania CyberKnife w populacji pacjentów z rakiem prostaty. Na podstawie odnalezionych 13 prób klinicznych I oraz II fazy, a także badań retrospektywnych wnioskuje się, iż :

- CyberKnife u pacjentów z rakiem prostaty stosowano w lokalnie zaawansowanym raku

prostaty w stadium T1c/T2a–b N0 M0,

- radioterapię stosowano zwykle w 5 frakcjach (całkowita dawka 35-36,25 Gy),
- biochemiczną progresję nowotworu (spadek poziomu PSA) obserwowano u 78-100% chorych przy *follow-up* 4-60 miesięcy,
- radioterapii CyberKnife mogą towarzyszyć objawy wczesnej lub późnej toksyczności, zwykle w stopniu 1 lub 2 (RTOG), dotyczące głównie układu moczowego lub dolnej części układu pokarmowego.

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań pierwotnych nie odnaleziono badań RCT oceniających efektywność kliniczną technologii CyberKnife w porównaniu do opcji terapeutycznych w ocenianych wskazaniach. Odnaleziono jedynie 1 badanie z grupą kontrolną w przypadku subpopulacji: przerzuty nowotworowe do wątroby, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo SBRT- CyberKnife w porównaniu do ablacji falami o częstotliwości radiowej (RFA). Pozostałe dowody to prospektywne lub retrospektywne badania jednoramienne. W przypadku subpopulacji pacjentów z przerzutami do kości, przerzutami do płuc oraz pierwotnymi guzami wątroby nie odnaleziono badań z liczbą pacjentów przekraczającą 50, dlatego zdecydowano się włączyć te, które objęły co najmniej 20 osób. Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 20 badań pierwotnych, w tym: 1 jednoramienne badanie (N>20) dotyczące przerzutów do kości, 3 jednoramienne (N>20) badania dotyczące przerzutów do płuc, 4 jednoramienne badania (N>20) dotyczące nowotworów pierwotnych wątroby, 1 porównawcze badanie dotyczące przerzutów do wątroby, 3 jednoramienne badania (N>50) dotyczące miejscowo zaawansowanego raka trzustki, 7 jednoramiennych badań (N>50) dotyczących miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego oraz dodatkowo 1 jednoramienne badanie (N=1100) opisujące wyniki analizy kumulacyjnej w zakresie skuteczności CyberKnife w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego.

Przerzuty do kości

W jedynym włączonym badaniu, bez grupy kontrolnej – *Muacevic* 2009, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo bezznacznikowego zastosowania pojedynczej frakcji promieniowania (CyberKnife) w kontroli miejscowej guzów przerzutowych zlokalizowanych w kościach miednicy, stwierdzono, iż w wyniku zastosowania pojedynczej frakcji naświetlania z wykorzystaniem technologii CyberKnife, w średniej dawce 19,4 Gy, w 95% przypadków uzyskano miejscową kontrolę guza. Wśród pacjentów poddanych procedurze z powodu silnych dolegliwości bólowych, 70,8% odczuło istotną poprawę po zastosowaniu leczenia. Nie obserwowano działań niepożądanych.

Przerzuty do płuc

Odnaleziono 3 retrospektywne badania opisujące leczenie techniką SBRT – CyberKnife zmian przerzutowych umiejscowionych w płucach. Badania przeprowadzono na nielicznych grupach pacjentów, u których oprócz płuc identyfikowano inne lokalizacje przerzutów.

Po terapii przerzutów do płuc za pomocą SBRT-CyberKnife żaden z pacjentów nie doświadczył progresji choroby, natomiast odsetki pacjentów osiągających odpowiedzi całkowitą lub częściową były zbliżone i wynosiły, w zależności od badania 23-34%. Zgodnie z wynikami pracy *Unger* 2010 lokalną kontrolę nowotworu udało się osiągnąć u 63%, a redukcja rozmiaru nowotworu lub zahamowanie wzrostu wystąpiła w 84% przypadków. Natomiast stabilizację choroby obserwowano w zależności od badania u ok. 10 (*Brown* 2008) do 76% (*Unger* 2010) pacjentów. Rozrzuty w otrzymanych wynikach można tłumaczyć niejednorodnymi czasami obserwacji oraz różnicami w stadiach zaawansowania choroby, co wpływało na stan ogólny pacjenta oraz ostateczny wynik leczenia. Terapia CyberKnife wiązała się z wystąpieniem nieznacznych objawów toksyczności 1/2 stopnia, nie stwierdzono przypadków ciężkiej toksyczności.

Guzy pierwotne wątroby

Odnaleziono 4 badania kliniczne (3 retrospektywne i 1 kohortowe), w których, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo hipofrakcjonowanego promieniowania (CyberKnife) w terapii guzów pierwotnych zlokalizowanych w wątrobie: *Seo* 2010, *Choi* 2008, *Louis* 2010, *Son* 2009, *Choi* 2008.

Zastosowanie stereotaktycznej i cybernetycznej radioterapii wiązało się z 1-roczną miejscową kontrolą guza u 78,5% do 95% pacjentów z pierwotnym HCC; 2-letnią kontrolę obserwowano zaś

u 66,4% pacjentów. W przypadku przeżycia bez progresji choroby ogółem (PFS) odsetki te były niższe i wyniosły 46,4% dla 1 roku i 37,5% dla 2 lat. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła od 10 miesięcy w badaniu *Seo* 2010 do 15,8 miesięcy w badaniu *Louis* 2010. W 3 badaniach (*Seo* 2010, *Choi* 2008, *Louis* 2010) raportowano odsetek całkowitego przeżycia w okresie 1-letnim oraz 2- lub 3-letnim: 68,4% do 81,4% pacjentów przeżywało 1 rok, 52% do 61,4% - 2 lata oraz 42,1% - 3 lata.

Całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 2,6% do 28% pacjentów, częściową - u 28% do 60,5%. Stabilizację choroby obserwowano u 14-28,9%, zaś progresję choroby - u 7-57,9%.

W badaniu *Choi* 2008, porównującym 2 kohorty pacjentów, obserwowano trend sugerujący lepszą efektywność zastosowanej terapii w grupie z małymi HCC niż z zaawansowanymi HCC ze współistnieniem PVTT; nie stwierdzono jednak istotności statystycznej.

W zakresie bezpieczeństwa najczęściej obserwowano toksyczność 1/2 stopnia - 57,9% w badaniu *Seo* 2010. W badaniu *Louis* 2010, stwierdzano wzrost częstości działań niepożądanych do 3 miesięcy po leczeniu (z 20% do 48%), następnie spadek do 0 w 9 miesiącu i ponowny wzrost częstości odczynów późnych (80%). Toksyczność 3/4 stopnia obserwowano u 0-6% pacjentów, do 10% w okresie późnym. Nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem. 11% pacjentów doświadczyło pogorszenia funkcji wątroby wg skali CP, przy czym największe ryzyko dotyczyło pacjentów, u których całkowita objętość wątroby otrzymująca <18 Gy wynosiła mniej niż 800 cm³.

Guzy przerzutowe wątroby

Odnaleziono jedno badanie z grupą kontrolną - *Stintzing* 2013, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pojedynczej frakcji promieniowania (CyberKnife) względem ablacji falami o częstotliwości radiowej (RFA), w populacji pacjentów z przerzutami raka okrężnicy do wątroby. Badanie miało charakter *matched-pair analysis*.

Badane grupy nie różniły się istotnie pod względem odsetka pacjentów z miejscową kontrolą nowotworu w okresie 1 roku (85% vs 65%) i 2 lat (80% vs 61%), ale mediana czasu wolnego od lokalnej progresji była istotnie większa w grupie leczonej SBRT (34,4 mca vs 6 mcy, p<0,001). Mediana czasu bez odległej wznowy (FFDR) również była większa w grupie pacjentów leczonych SBRT (11,4 vs 7,1 mca), ale różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

W przypadku punktów końcowych dotyczących całkowitego przeżycia oraz całkowitego współczynnika nawrotów, przewaga bez istotności statystycznej obserwowana była po stronie RFA. Mediana OS dla SBRT wyniosła 34,4 mca vs 52,3 mca dla RFA. W grupie SBRT u 67% pacjentów zaobserwowano nawrót w okresie *follow-up*, podczas gdy w grupie RFA - 63%.

W zakresie bezpieczeństwa obserwowano pojedyncze przypadki krwawienia wewnątrz torebki (3% vs 5%), podwyższony poziom bilirubiny (3% vs 5%), nudności (0% vs 13%) i ból (0% vs 5%). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Miejscowo zaawansowane pierwotne guzy trzustki

Włączono 3 badania bez grupy kontrolnej - *Didolkar* 2010, *Chang* 2009, *Rwigema* 2011, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo hipofrakcjonowanej radioterapii stereotaktycznej (CyberKnife) w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem trzustki.

Z jakościowej kumulacji wyników włączonych badań wynika, że zastosowanie stereotaktycznej i cybernetycznej radioterapii wiązało się z kompletną odpowiedzią u 0-11,8% pacjentów, częściową odpowiedzią u 1,3-31,7% pacjentów. Stabilizacja choroby i progresja choroby raportowane były w jednym badaniu (*Didolkar* 2010) i wystąpiły, odpowiednio, u 48,2% i 5,9% pacjentów. Brak miejscowej progresji w okresie 6 i 12 miesięcy był z kolei raportowany w 2 innych badaniach: *Chang* 2009 i *Rwigema* 2011. Odsetki wyniosły 71,7-91% dla 6 miesięcy i 48,5-84% dla 12 miesięcy.

W badaniu *Didolkar* 2010 oceniano także czas i częstość pojawienia się przerzutów odległych. W okresie obserwacji badania (mediana 8 miesięcy, zakres: 3-36 miesięcy), przerzuty odległe zanotowano

u 76,5% pacjentów, a mediana czasu do wystąpienia przerzutów odległych wyniosła 91 dni (1-41 miesięcy). Z kolei w badaniu *Chang* 2009, raportowano 6-miesięczny i 12-miesięczny PFS, który wyniósł 26% i 9%.

6-miesięczne całkowite przeżycie, oceniane w 2 badaniach (*Chang* 2009, *Rwigema* 2011), w badanych

populacjach poddanych naświetlaniu z wykorzystaniem CyberKnife, wyniosło 56%-65,3%, 12-miesięczne – 21%-41%. Średni czas przeżycia wyniósł 13,24 miesiące, mediana 6,4 do 10,3 miesiąca (w 3 badaniach).

W trakcie okresu obserwacji obserwowano zarówno toksyczność łagodną, tj. 1/2 stopnia (8-9,4%), jak i ciężką, 3-4 stopnia (4,2-22,3%). W badaniu *Didolkar* 2010 raportowano 1 zgon.

Miejscowo zaawansowane pierwotne guzy gruczołu krokowego

Włączone badania w większości stanowiły podsumowane pełne lub częściowe badań klinicznych I i II fazy. Odznaczały się wysoką heterogenicznością pod względem kryteriów selekcji, definiowania punktów końcowych oraz charakterystyki populacji (w tym podziału na grupy niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu miejscowego).

O skuteczności CyberKnife w przedmiotowym wskazaniu może świadczyć obserwowana odpowiedź w zakresie biochemicznych punktów końcowych (surogatów), których wartości stanowią istotny czynnik prognostyczny przebiegu choroby. Niższy nadir PSA (najniższy poziom PSA przed wzrostem) i dłuższy czas od daty zakończenia terapii CyberKnife do daty wystąpienia nadiru, związany jest ze zwiększonym odsetkiem sukcesów terapii. Najniższą wartość nadiru określana w badaniach PSA < 0,1/0,2 ng/ml obserwowano u około 90% pacjentów (*Oliai* 2013, *Friedland* 2009), przy medianie obserwacji wynoszącej od 2-3 lata. Stosowanie małych pól napromieniania zwiększa częstość wystąpienia efektu odbicia PSA. Wartość dla PSA *bounce* przedstawiono jedynie w badaniu *Chen* 2013. Odbicie PSA po terapii CyberKnife wystąpiło u 31% pacjentów, a wartość mediany wyniosła 0,5 ng/ml.

W badaniu *Chen* 2013 czas wolny od nawrotu choroby w zakresie biochemicznych punktów końcowych (ang. *relapse-free survival*, bRFS) obserwowano u ponad u 99% pacjentów, a w badaniu *King* 2012 u 94% w 2 oraz 4 letnim okresie obserwacji. Zaś w badaniu *King* 2013 opisującym wyniki wielośrodkowej analizy skuteczności CyberKnife, ogólna wartość bRFS wyniosła 93%. Natomiast odsetek z 3 letnim okresem przeżycia bez biochemicznych oznak choroby (ang. *freedom from biochemical failure*, FFBF) dla SBRT-CyberKnife wahał się od 77 do 100% (*Oliai* 2013). W najdłuższym opisanym okresie obserwacji po terapii CyberKnife (6 lat) odsetek pacjentów z bRFS w grupie o niskim i średnim ryzyku nawrotu miejscowego wyniósł odpowiednio 97 i 90%. Natomiast w przypadku populacji pacjentów z wysokim ryzykiem sięgał 74%.

Wyniki badań wskazują, iż jakość życia pacjentów z rakiem prostaty po terapii CyberKnife w zakresie codziennego funkcjonowania oraz zachowania sprawności seksualnej nie była gorsza niż wartość przed terapią.

W zakresie bezpieczeństwa najczęściej obserwowano toksyczność (odczyn popromienny) w stopniu 1/2 oraz 3 w obrębie układu moczowego oraz układu pokarmowego (końcowy odcinek). Objawy wczesnych i późnych odczynów popromiennych towarzyszących terapii CyberKnife były łagodne i dotyczyły głównie występowania nokturii, dysurii oraz biegunki.

Nie odnaleziono dodatkowych informacji lub komunikatów bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem CyberKnife u pacjentów leczonych z powodu nowotworów kości innych niż kręgosłup i czaszka oraz nowotworów tkanek miękkich.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W celu oceny opłacalności stosowania technologii CyberKnife w leczeniu pacjentów z nowotworami kości innych niż kręgosłupa i nowotworami tkanek miękkich, poszukiwano opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących ocenianej technologii. Odnaleziono 3 analizy ekonomiczne: *Murphy* 2012, *Parthan* 2011, opublikowaną tylko w formie abstraktu konferencyjnego i *UETS* 2005, będącą częścią hiszpańskiego raportu HTA.

Analiza *Murphy* 2012 dotyczy populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem trzustki i porównuje 4 schematy terapeutyczne: gemcytabinę w monoterapii, gemcytabinę (GEM) w skojarzeniu ze stereotaktyczną radioterapią (SBRT), gemcytabinę w skojarzeniu z konwencjonalną radioterapią (RTX) oraz gemcytabinę w skojarzeniu z teleradioterapią 3D z modulacją intensywności dawki (IMRT). Zastosowano model Markova, z 1 miesięcznymi cyklami i 5 stanami zdrowia. W 5-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika za świadczenia, terapia SBRT + GEM okazała się

dominująca (lepiej i tańsza) względem RTX + GEM i IMRT + GEM. W porównaniu do monoterapii gemcytabiną zaś, SBRT + GEM wiązała się z większym o 0,2 QALY i jednocześnie wyższym kosztem – o \$13 700, co dało ICUR w wysokości \$69 500. Autorzy konkludują, iż jest to koszt potencjalnie akceptowalny.

W pracy *Partan* 2011 oceniano efektywność kosztową technologii CyberKnife w porównaniu do chirurgii, IMRT oraz protonoterapii w populacji pacjentów >60 r.ż. z miejscowo zaawansowanym rakiem prostaty. W horyzoncie dożywotnym, zarówno z perspektywy płatnika za świadczenia, jak i społecznej w USA, CyberKnife okazał się kosztowo efektywny w porównaniu z chirurgią, a dominujący w porównaniu z IMRT i PT.

Hiszpańska praca *UETS* 2005 dotyczyła opłacalności stosowania technologii CyberKnife zarówno w nowotworach wewnątrz-, jak i zewnątrzczaszkowych, z perspektywy płatnika publicznego. Z powodu braku możliwości definitywnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa technologii CyberKnife (brak dobrej jakości badań), przeprowadzono tylko analizę kosztów ocenianej terapii. Koszt podstawowej aparatury ustalono na €3 300 tys., do tego należy doliczyć (nieuwzględnione w analizie) koszty oprogramowania, serwisu, systemów obrazowania, wszczepiania znaczników i inne. Koszty dostosowania pomieszczenia oszacowano na 400-600 tys. €. Przy założeniu leczenia 150 pacjentów rocznie, z których połowa ma nowotwory zewnątrzczaszkowe (doliczono koszt systemu synchronizacji), koszt terapii z zastosowaniem CyberKnife, oszacowano na 5,267 -5,321 tys. €. Przy założeniu leczenia 300 pacjentów na rok, koszt terapii zmniejsza się do 3,0 tys. €. Ostatecznie, wnioskuje się, iż CyberKnife można rozważać, jako alternatywę w leczeniu guzów nieoperacyjnych lub guzów, które są nieosiągalne w innych systemach stereotaktycznych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet płatnika publicznego było oszacowanie wydatków inkrementalnych z tytułu pozytywnej decyzji o dedykowanym finansowaniu procedury CyberKnife w leczeniu grupy pacjentów z nowotworami kości innych niż czaszka lub kręgosłup i nowotworami tkanek miękkich.

W analizie uwzględniono scenariusz istniejący oraz scenariusz nowy, prognozowany. W scenariuszu istniejącym CyberKnife stosowany u ograniczonej liczby pacjentów, w 3 działających ośrodkach, rozliczany nieadekwatnie do kosztów zabiegu poprzez procedury: teleradioterapia bramkowaną lub teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki; liczba leczonych CyberKnife pacjentów wzrosła o 1/3 względem sytuacji aktualnej (ze względu na uruchomiony niedawno 3-ci ośrodek CyberKnife), po czym będzie utrzymywać się na stałym poziomie; pozostali pacjenci, którzy mogliby mieć zastosowaną terapię CyberKnife, otrzymują teleradioterapię bramkowaną lub teleradioterapię 3D z modulacją intensywności dawki. W scenariuszu nowym, CyberKnife wpisany jest do koszyka świadczeń gwarantowanych i finansowany ze środków publicznych na poziomie GammaKnife, a liczba pacjentów, u których jest stosowany ograniczona jest tylko możliwościami przerobowymi istniejących ośrodków (w I-ym roku – 3, w II-im roku – 4).

W opinii ekspertów klinicznych, do leczenia z zastosowaniem CyberKnife mogłoby się kwalifikować od 2 tys. – 10 tys. pacjentów, przy czym szacunki te obejmują wszystkie nowotwory, także OUN i kręgosłupa.

Aktualnie działają 3 ośrodki radioterapii CyberKnife, przy czym 1 (w Poznaniu) dopiero od paru miesięcy. W pozostałych dwóch lokalizacjach wykonuje się łącznie ok. 800 procedur rocznie, przy czym tylko CO Gliwice podaje dokładną liczbę 424 pacjentów w 2012 r i 328 do 13 września br. Można się spodziewać, iż w 2014 roku, przy 3 działających ośrodkach, mimo braku adekwatnego finansowania, CyberKnife będzie stosowany u ok. 1200 pacjentów.

Biorąc pod uwagę możliwości przerobowe ośrodka radioterapii CyberKnife i aktualną oraz planowaną liczbę takich ośrodków w Polsce, oszacowano przedział liczbowy pacjentów, którzy prawdopodobnie będą mogli być leczeni ocenianą technologią w przypadku jej zakwalifikowania do koszyka świadczeń gwarantowanych, na 1500 – 2160 pacjentów przy 3 ośrodkach oraz 2000 – 2880 pacjentów przy 4 ośrodkach. Przyjmując założenie, iż 50% tej liczby będą stanowiły nowotwory OUN i kręgosłupa, a drugą połowę nowotwory tkanek miękkich, liczbę pacjentów poddawanych leczeniu z wykorzystaniem CyberKnife w ocenianych wskazaniach w kolejnych latach ustalono na 915 (750 –

1080) w I-ym roku i 1220 (1000 – 1440) w II-im roku.

W analizie założono, iż jedyną zastępowaną technologią będzie mniej zaawansowana teleradioterapia bramkowna lub teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki, wyceniane średnio na 17 134 PLN. Wykorzystano koszty różniące opcji terapeutycznych, tj. OMSCMRT i teleradioterapii konwencjonalnej. Przyjęto założenie, iż procedura CyberKnife będzie wyceniona i finansowana na poziomie aktualnie refundowanej procedury GammaKnife, tj. 24 500 PLN..

Opierając się na liczbie pacjentów leczonych w dwóch ośrodkach CyberKnife, wskazanej przez eksperta klinicznego, (tj. 800) oraz założeniu, że połowę tych pacjentów stanowią chorzy z nowotworami kości innych niż kręgosłup i nowotwory tkanek miękkich, oszacowano aktualne wydatki płatnika publicznego na radioterapię CyberKnife, rozliczaną innym świadczeniem, na 6,9 mln PLN.

Prognozowane wydatki płatnika publicznego na radioterapię CyberKnife, w przypadku zachowania *status quo*, czyli braku dedykowanego sposobu rozliczania procedury, oszacowano na ok. 10,3 mln PLN, zarówno w pierwszym, jak i w drugim roku. Koszty leczenia całej analizowanej populacji docelowej oceniono zaś na 15,7 mln (12,9 mln – 18,5 mln) w I-ym roku i 20,9 mln. (17,1 mln – 24,7 mln) w II-im roku analizy.

Zakwalifikowanie procedury OMSCMRT, jako świadczenia gwarantowanego i przypisanie jej adekwatnego sposobu rozliczania (na poziomie GammaKnife), będzie się wiązało ze wzrostem liczby pacjentów leczonych tą metodą i kosztami rzędu 22,8 mln PLN (18,7 mln– 26,9 mln) w I-ym roku i 30,4 mln (24,9 mln – 35,9 mln) w II-im roku analizy.

Koszty inkrementalne decyzji o dedykowanym refundowaniu procedury CyberKnife wyniosą od 7,1 mln (5,8 mln – 8,4 mln) w I-ym roku do 9,5 mln PLN (7,8 mln – 11,2 mln) w II-im roku finansowania. Nakłady na samą procedurę wzrosną zaś o 12,5 mln (8,4 mln – 16,6 mln) w I-ym roku do 20,1 mln (14,6 mln – 25,6 mln) w II-im roku analizy.

Uwagi do opisu świadczenia opieki zdrowotnej

W swoich opiniach, eksperci kliniczni zwrócili uwagę na szereg kwestii dotyczących opisu i warunków realizacji świadczenia. Zwrócili uwagę na doprecyzowanie kryteriów włączenia i wykluczenia; wskazali również na zbędne wymagania oddziały radioterapii, który niepotrzebnie podniesie koszt udzielania świadczenia, podczas gdy jedną z największych zalet CyberKnife jest możliwość wykonywania procedury w trybie ambulatoryjnym.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie zidentyfikowano wytycznych bezpośrednio odnoszących się do stosowania CyberKnife w ocenianych wskazaniach. Ponieważ urządzenie CyberKnife składa się z elementów umożliwiających przeprowadzenie zarówno SRCH jak SR wytyczne postępowania klinicznego oparte na SRCH i SR można bezpośrednio odnieść do sytuacji, w której ww. świadczenia będzie udzielane z wykorzystaniem ocenianej technologii medycznej.

W wyniku przeszukiwania stron agencji HTA: NICE, SMC, HAS, PBAC, MSAC, CADTH, PTAC i in. odnaleziono jedną rekomendację dotyczącą finansowania obrazowo monitorowanej stereotaktycznej i cybernetycznej mikroradioterapii w ocenianych wskazaniach. *Australian Government Medical Services Advisory Committee* (MSAC) nie rekomenduje finansowania CyberKnife® ze środków publicznych z powodu nie przedstawienia wystarczających dowodów na wyższość kliniczną technologii nad komparatorami oraz nieprzekonywującą wycenę. MSAC zauważył ponadto, że finansowanie CyberKnife będzie możliwe w ramach istniejących świadczeń zdrowotnych radiochirurgii stereotaktycznej, obejmującej konsultacje, planowanie, symulację, dozymetrię oraz leczenie.

Dodatkowo na stronie NICE znaleziono informację, że nie przedstawiono rekomendacji dla CyberKnife, gdyż technologia ta została uznana za nieznacznie zmodyfikowaną wersję procedury przyjętej w ramach praktyki klinicznej, o dostatecznie poznanych korzyściach i ryzyku. Procedury nie podlegają ocenie, jeśli są uważane za standard praktyki klinicznej, o wystarczająco znanym profilu

skuteczności i bezpieczeństwa.

Przegląd europejskich i światowych stron internetowych płatników za świadczenia medyczne oraz ośrodków wykonujących procedury medyczne powiązane z radioterpią wskazuje, iż CyberKnife jest technologią stosowaną w wielu państwach Europy (we Włoszech, we Francji, w Wielkiej Brytanii, w Hiszpanii, w Czechach, Belgii, Holandii, Finlandii i na Ukrainie), Stanach Zjednoczonych oraz Kanadzie. Z odnalezionych informacji wynika, iż technologia CyberKnife refundowana jest we Francji oraz we Włoszech.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 1 marca 2011 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-OZG-73-23901-1/JC/11) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia (OMSCMRT)” jako świadczenia gwarantowanego w zakresie leczenia szpitalnego, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 263/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia (OMSCMRT)” jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 263/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia (OMSCMRT)” jako świadczenia gwarantowanego.
2. Raport skrócony Nr: AOTM-DS-430-02-2011 cz. II. Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia (OMSCMRT) cz. II (ogniska nowotworowe w kościach innych niż kręgosłup i czaszka oraz guzy tkanek miękkich).