



## Rekomendacja nr 93/2013

z dnia 29 lipca 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

### w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka stercza brachyterapią o niskiej mocy dawki (LDR)”, jako świadczenia gwarantowanego, do realizacji w zakresie leczenia szpitalnego

**Prezes Agencji rekomenduje** zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka stercza brachyterapią o niskiej mocy dawki (LDR)”, jako świadczenia gwarantowanego, do realizacji w zakresie leczenia szpitalnego na okres 2 lat, pod warunkiem, że koszty realizacji tego świadczenia nie przekroczą łącznych kosztów teleradioterapii.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki leczenie raka stercza brachyterapią o niskiej mocy dawki (LDR) jako świadczenia gwarantowanego na okres 2 lat, pod warunkiem, że koszty realizacji tego świadczenia nie przekroczą łącznych kosztów teleradioterapii.

Dane naukowe sugerują porównywalną skuteczność brachyterapii o niskiej mocy dawki (LDR) do alternatywnych metod interwencyjnego leczenia raka stercza, w odniesieniu zarówno do przeżywalności, jak i dodatkowych punktów końcowych, a ilość działań niepożądanych wydaje się być porównywalna lub mniejsza. Doniesienia te są jednak słabej lub umiarkowanej jakości, stąd wskazana jest ponowna weryfikacja danych.

Analizy ekonomiczne wskazują, że leczenie raka stercza brachyterapią o niskiej mocy dawki (LDR) może być docelowo terapią nieznacznie tańszą od najważniejszych metod leczenia interwencyjnego.

#### Przedmiot wniosku

Przedmiotem zlecenia jest przygotowanie rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka stercza brachyterapią o niskiej mocy dawki (LDR)” jako świadczenia gwarantowanego w zakresie leczenia szpitalnego. Identyfikacja ocenianego świadczenia miałaby następować poprzez nowy kod ICD-9 PL: 92.418 *Brachyterapia śródtkankowa standardowa (LDR – 125I, 103Pd)* oraz rozpoznanie wg ICD-10: C61 *Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego*. Zgodnie z przyjętą procedurą właściwą dla zlecenia z art. 31c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (dalej: ustawy) przygotowano raport skrócony,



zawierający uproszczone analizy efektywności klinicznej i wpływu na budżet, bez modelowania efektywności kosztów terapii.

### Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (rak stercza, RGK) jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się z obwodowej strefy gruczołu krokowego. W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór jest ograniczony do narządu i niemy klinicznie. U niektórych chorych występują dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych, będące raczej następstwem współistnienia łagodnego rozrostu stercza – takie jak: częstomocz, nykturia, naglące parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu. Niekiedy pierwszym objawem raka uogólnionego są bóle kostne wywołane przez przerzuty. Wyboru sposobu postępowania dokonuje się między innymi w oparciu o klasyfikację chorych do określonych grup ryzyka progresji po leczeniu, w której bierze się pod uwagę stężenie PSA, stopień złośliwości raka (suma Gleasona; Gl.s.) i stopień zaawansowania klinicznego (TNM). W badaniu EUROCARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich u chorych na RGK rozpoznanego w latach 1995–1999 wyniósł w Polsce 60,5%, a średnia w krajach europejskich miała wartość 76,4%.

Zgodnie z przedstawionym opisem świadczenia, docelowa populacja pacjentów obejmuje wybranych chorych z RGK ograniczonym do narządu lub miejscowo zaawansowanym. Brachyterapia o niskiej mocy dawki (LDR-BT – ang. *low dose rate brachytherapy*) może być stosowana samodzielnie, u pacjentów zaliczanych do grupy niskiego ryzyka progresji (stopień zaawansowania klinicznego T1 i T2, brak przerzutów do węzłów chłonnych miednicy i odległych, stężenie PSA  $\leq 10$  ng/ml, Gl.s.  $\leq 6$ ) i oczekiwanym długim okresie przeżycia; stosowana jest również (głównie w USA) w leczeniu skojarzonym z teleradioterapią, u pacjentów obciążonych wyższym ryzykiem progresji (T2b, T2c lub T3 i Gl.s. 7-10 lub PSA  $> 10$  ng/ml) [wskazania opisane w Karcie Problemu Zdrowotnego, skorygowane na podstawie piśmiennictwa i opinii eksperta klinicznego – pierwotnego wnioskodawcy]. Jako przeciwwskazania do leczenia LDR-BT w opisie świadczenia wymieniono oczekiwany czas przeżycia krótszy niż 5 lat, obecność przerzutów odległych, przebyty zabieg przezcewkowej elektroresekcji stercza (TURP) z przewlekłym znacznym uszkodzeniem prostaty (przeciwwskazanie względne), powtarzający się krwimocz, objętość gruczołu powyżej 60 cm<sup>3</sup> (część gruczołu przylega bliżej spojenia łonowego co utrudnia właściwe rozmieszczenie źródeł; możliwe jest zmniejszenie objętości prostaty przez zastosowanie kilkumiesięcznej hormonoterapii); ponadto zażywanie regularne Aspiryny lub antykoagulantów, powinno się przerwać co najmniej 7 dni przed implantacją źródeł. Rekomendacje poszczególnych towarzystw naukowych różnią się do pewnego stopnia szczegółowymi definicjami grup ryzyka, wskazań i przeciwwskazań do LDR-BT.

Na RGK chorują przede wszystkim mężczyźni  $> 50$  roku życia. Zachorowania na RGK stanowią w Polsce 13,2% liczby zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn (druga lokalizacja pod względem częstości, po raku płuca). Od lat 90-tych w Polsce obserwowany jest stały wzrost liczby zachorowań i zgonów na RGK. Przyczyn tego zjawiska upatruje się w wydłużaniu życia i starzeniu się populacji, jak również zwiększaniu się świadomości zdrowotnej i wykrywaniu przypadków bezobjawowych w wyniku badań przesiewowych albo przeprowadzenia prostatektomii lub TURP z innych przyczyn. Współczynnik zachorowalności na RGK w 2008 r. w Polsce szacowano na 29,9/100 tys., a w 2010 r. – 32,3/100 tys. Życiowe ryzyko zachorowania na RGK w przypadku mężczyzny w Polsce oceniono na 4,5%, a ryzyko skumulowane – przed 80 rokiem życia – na 6%. Prognozy Centrum Onkologii na lata 2011 i 2012 mówią o przewidywanej liczbie zachorowań na RGK rzędu ponad 10 tys. nowych przypadków rocznie. Według statystyk WHO – EUCAN szacunkowa roczna chorobowość RGK w Polsce wynosi 61,4/100 tys., a szacowany odsetek ogółu chorych na nowotwory złośliwe: 19,48%. W 2008 roku w Polsce współczynnik umieralności na RGK szacowano na 12,9/100 tys., a w 2010 – 13,1/100 tys. Obserwuje się ponadto zwiększenie udziału RGK w ogólnej liczbie zgonów z przyczyn nowotworowych. W 2010 roku RGK stanowił trzecią przyczynę zgonów z powodu nowotworu złośliwego u mężczyzn (7,6% zgonów – za rakiem płuca i nowotworami jelita grubego).

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Narodowego Funduszu Zdrowia, liczba pacjentów z rozpoznaniem C61, którym udzielono co najmniej jednego świadczenia z zakresu leczenia szpitalnego, ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych lub odrębnie kontraktowanych wyniosła w latach 2010, 2011 i 2012 odpowiednio 67,7; 71,8 i 75,6 tys. osób, niemniej populacja ta obejmuje również

pacjentów z rakiem rozsiałym, nie stanowiących docelowej populacji docelowej dla rozpatrywanej technologii medycznej. W odniesieniu do liczebności populacji, spełniającej kryteria kwalifikacji do leczenia LDR-BT wskazane przez MZ w załączeniu do zlecenia oceny, szacunki ankietowanych ekspertów klinicznych wahały się od poniżej 1000 do 6000 pacjentów.

Wybór metody leczenia RGK zależy od stopnia jego zaawansowania oraz od oczekiwanej długości życia.

Leczenie radykalne (chirurgiczne, napromienianie - teleterapia lub brachyterapia) ma zastosowanie jedynie (dotyczy to zwłaszcza leczenia chirurgicznego) u chorych na raka ograniczonego do stercza (cT1–2 N0 M0), u których spodziewany czas przeżycia naturalnego nie jest krótszy niż 10 lat. U niektórych chorych właściwe może być odroczenie aktywnego leczenia poprzez prowadzenie aktywnego nadzoru (*active surveillance*) lub bacznej obserwacji (*watchful waiting*) do wystąpienia progresji. Leczenie hormonalne ma zastosowanie u chorych, którzy nie kwalifikują się do terapii radykalnej (choroba zaawansowana – brak możliwości leczenia radykalnego) – spowalnia rozwój choroby, ale nie prowadzi do wyleczenia; stosowane jest także w skojarzeniu z radykalną radioterapią.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Brachyterapia o niskiej mocy dawki (LDR-BT; *low dose rate brachytherapy; permanent interstitial brachytherapy; permanent seed implantation*) polega na implantacji źródeł promieniowania radioaktywnego bezpośrednio do gruczołu krokowego. Brachyterapia jest metodą radioterapii nowotworów, w której wykorzystuje się energię fotonów lub cząstek pochodzącą z rozpadu izotopów promieniotwórczych umieszczanych w guzie lub w jego bezpośrednim sąsiedztwie. Może być stosowana jako leczenie radykalne (w monoterapii), jako element leczenia radykalnego (w skojarzeniu z chirurgią i/lub teleradioterapią), jako samodzielne leczenie paliatywne – lub w skojarzeniu oraz jako brachyterapia ratunkowa. Oceniana technologia jest metodą brachyterapii, ze względu na sposób stosowania - śródkankową (śródmięszową), ze względu na czas pozostawiania źródła w leczonym obszarze – stałą (permanentną – źródła nie są usuwane po umieszczeniu w gruczole) oraz, ze względu na moc dawki stosowanego źródła – brachyterapią o niskiej mocy dawki.

Stosowane w brachyterapii izotopy promieniotwórcze charakteryzują się unikalnymi wartościami emitowanej energii i czasu połowicznego rozpadu, które determinują ich aplikację w jednej z dwóch rodzajów brachyterapii stosowanej w RGK – stałej (oceniana technologia) lub czasowej (jedna z technologii alternatywnych). Wyższa energia izotopu wiąże się z głębszą penetracją dawki w docelowej tkance, w związku z czym można zastosować pojedyncze źródło o wysokiej mocy dawki, natomiast przy zastosowaniu źródeł o niskiej mocy dawki (stosowanych w LDR-BT) zasięg penetracji jest ograniczony, co ma umożliwiać precyzyjne podanie zaplanowanej dawki wewnątrz gruczołu krokowego z jednoczesną efektywną ochroną otaczających tkanek. Izotopy LDR-BT muszą być umieszczane ze szczególną uwagą, aby nie dopuścić do pozostawienia przestrzeni nieobjętych dawką leczącą. W technice LDR-BT bardzo wysoka dawka (120-160 Gy) promieniowania jest dostarczana do tkanki docelowej poprzez kumulację w dłuższym czasie. Izotopy o niskiej mocy dawki, obecnie stosowane w LDR-BT to: jod-125 (<sup>125</sup>I), pallad- 103 (<sup>103</sup>Pd) i cez-131 (<sup>131</sup>Cs). Najdłużej stosowanym izotopem jest <sup>125</sup>I, <sup>103</sup>Pd jest stosowany od 1986, a cez – od 2004 roku. Oceniane świadczenie obejmuje zastosowanie izotopów <sup>125</sup>I lub <sup>103</sup>Pd (bez izotopu cezu).

Implantowane ziarna są niewielkie (standardowo: długość 4,5 mm, szerokość 0,8 mm), przez okres około roku od wszczęcia emitują promieniowanie o niskiej mocy dawki i pozostają w gruczole do końca życia pacjenta. Dawki zalecane w monoterapii LDR-BT kształtują się w zakresie 140-160 Gy dla jodu i 110- 120 Gy dla palladu, a w skojarzeniu z EBRT: 100-120 Gy dla jodu i 60-90 Gy dla palladu. Maksymalną moc dawki obserwuje się w okresie 7-10 dni po implantacji. Przez okres 4-6 tygodni dawka promieniowania pochodząca ze źródeł deponowana jest w objętości gruczołu, następnie stopniowo ulega zmniejszeniu.

Technika LDR-BT jest na świecie stosowana od ponad 30-tu lat, popularyzacja stosowania tej metody w zróżnicowanych wskazaniach nastąpiła zwłaszcza po odkryciu nowych izotopów i wprowadzeniu systemu komputerowego planowania leczenia oraz znacznym zmniejszeniu narażenia personelu na

promieniowanie. Współczesna technika implantacji stałych źródeł została opracowana przez Holma i wsp. (1983) – polega ona na przezskórnej implantacji igieł pod kontrolą przezodbytniczego USG (TRUS).

Zabieg przeprowadzany jest w warunkach sali operacyjnej w znieczuleniu zewnątrzoponowym lub ogólnym. Na skórze krocza umieszcza się płytkę stabilizującą, celem unieruchomienia i prawidłowej oraz precyzyjnej implantacji aplikatorów (igieł). Pod kontrolą przezodbytniczego USG następuje implantacja igieł, poprzez skórę krocza do wnętrza gruczołu krokowego (miejsce pomiędzy moszną a odbytem). Cała procedura, z przygotowaniem chorego, implantacją i planowaniem, zajmuje około 1,5-2 godzin. Pacjent jest hospitalizowany do dnia następnego, celem obserwacji stanu ogólnego po znieczuleniu ogólnym lub pod pajęczynówkowym oraz wykonania postdozymetrii przy pomocy badania TK. W przedstawionym opisie świadczenia wymieniono następujące działania niepożądane, które mogą wystąpić w okresie 4-6 tygodni po implantacji (tj. w okresie deponowania dawki promieniowania w objętości gruczołu): częste oddawanie moczu; słaby przepływ strumienia moczu; uczucie gorąca podczas oddawania moczu; przypadkowe, niekontrolowane oddanie moczu; zatrzymanie moczu (10- 15% pacjentów, najczęściej w pierwszych tygodniach po implantacji), bolesność na czubku penisa; częsta potrzeba wypróżnień wywołana stanem zapalnym gruczołu; odczuwalne trudności z wypróżnianiem jako rezultat spuchnięcia gruczołu krokowego; okazjonalne krwawienia. Większość mężczyzn odczuwa znaczną poprawę po upływie 6 tygodni od zabiegu. Pacjent po wypisaniu ze szpitala nie stanowi zagrożenia dla otoczenia z punktu widzenia ochrony radiologicznej, niemniej zalecana jest ostrożność w kontakcie chorego z małymi dziećmi i kobietami w ciąży.

Obecnie LDR-BT nie jest w Polsce finansowana ze środków publicznych i jest rzadko wykonywana (zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych u 50- 100 pacjentów rocznie).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Alternatywą wobec brachyterapii są inne terapie radykalne stosowane u chorych z rakiem prostaty, ograniczonym do narządu i miejscowo zaawansowanym, w poszczególnych grupach ryzyka, tj. leczenie operacyjne – radykalna prostatektomia (PR), teleradioterapia (EBRT) i brachyterapia z użyciem źródeł o wysokiej mocy dawki (HDR-BT). Wszystkie wymienione metody leczenia są w Polsce finansowane ze środków publicznych. W mniejszym stopniu LD-BRT może zastępować strategię odroczenia leczenia radykalnego, tzw. aktywnego nadzoru (*active surveillance*). Komparatorem dla LDR-BT stosowanej w skojarzeniu z EBRT (w celu miejscowego podwyższenia dawki) może być samodzielna EBRT lub EBRT w skojarzeniu z HDR-BT.

Prostatektomia radykalna (głównie laparoskopowa lub „otwarta” z dostępu załonowego lub wyjątkowo kroczonego) polega na całkowitym usunięciu gruczołu krokowego wraz z pęcherzykami nasiennymi oraz węzłami chłonnymi znajdującymi się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Najbardziej rozpowszechniona jest technika zabiegu wykorzystująca dostęp nad spojeniem łonowym (załonowy) – tj. radykalna załonowa prostatektomia. Prostatektomię radykalną z dostępu kroczonego wykonuje się poprzez nacięcie pomiędzy odbytnicą i moszną. Może ono znacznie ułatwiać wykonanie zespolenia cewkowo-pęcherzowego i stosowane bywa u chorych z obfitą tkanką tłuszczową w obrębie powłok brzusznych. Od niedawna stosowane są ponadto mniej inwazyjne techniki RP – radykalna prostatektomia laparoskopowa i radykalna prostatektomia wykonywana z pomocą robota (RALP; *robotassisted radical prostatectomy*). Technika RALP nie jest w Polsce finansowana ze środków publicznych.

Teleradioterapia jest techniką radioterapii, w której wykorzystuje się napromienianie wiązkami zewnętrznymi. Standardową techniką EBRT w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego jest trójwymiarowa radioterapia konformalna (3D CRT); bardziej nowoczesne techniki stosowane w leczeniu RGK to: radioterapia z modulacją intensywności wiązki (IMRT), umożliwiająca podanie wyższej dawki promieniowania jonizującego w obszarze stercza, przy zachowaniu dawek tolerancji dla narządów krytycznych, niż w przypadku 3D CRT oraz radioterapia sterowana obrazem (IGRT) - pozwalająca na zminimalizowanie problemu ruchomości narządów pomiędzy kolejnymi frakcjami i niedokładności w precyzyjnym odtwarzaniu ułożenia pacjenta na aparacie terapeutycznym.

Brachyterapia HDR jest, w przeciwieństwie do LDR-BT, brachyterapią czasową - źródło o wysokiej mocy dawki, najczęściej irydu 192 (<sup>192</sup>Ir) lub kobaltu 60 (<sup>60</sup>Co), jest umieszczane w gruczole tylko

podczas zabiegu implantacji aplikatorów. Aparatura HDR jest powszechnie dostępna, a do leczenia jest wykorzystywane to samo źródło co w przypadku innych nowotworów. Zabieg samodzielnej HDR-BT jest powtarzany kilkakrotnie, w zależności od przyjętego schematu frakcjonowania.

Aktywny nadzór (AS; ang. *active surveillance*), znany także jako aktywna obserwacja (aktywne monitorowanie), polega na aktywnym podejmowaniu decyzji o odsunięciu natychmiastowego leczenia i dokładnej obserwacji oraz wprowadzeniu aktywnego leczenia po spełnieniu określonych kryteriów progresji choroby (np. podwojenie stężenia PSA w krótkim czasie i pogorszenie obrazu histopatologicznego w powtórnej biopsji). AS należy odróżnić od strategii bacznej obserwacji (WW; ang. *watchful waiting*), polegającej na postępowaniu zachowawczym aż do momentu rozwoju miejscowej lub ogólnej progresji choroby, a następnie leczeniu paliatywnym metodą TURP lub innymi metodami stosowanymi w zaburzeniu odpływu moczu, a także terapią hormonalną lub radioterapią z założeniem paliatywnym w przypadku stwierdzenia przerzutów.

## Skuteczność kliniczna

Analizę efektywności klinicznej stosowania LDR-BT w leczeniu RGK oparto na przeglądzie rekomendacji klinicznych (2000-2013) i aktualnych badań wtórnych (2009-2013). Przegląd uzupełniono dodatkowym wyszukiwaniem nowych pierwotnych badań porównawczych, w których  $\geq 100$  pacjentów leczono LDR-BT i których wyniki nie zostały uwzględnione w żadnym z badań wtórnych. Poszukiwano porównań pomiędzy LDR-BT wykonanej przy użyciu izotopów  $^{125}\text{I}$  lub  $^{103}\text{Pd}$  a leczeniem metodami: RP, EBRT, HDR-BT lub postępowaniem zachowawczym (AS, WW, inne rodzaje obserwacji). Zakres oceny nie obejmował porównywania różnych technik LDR-BT (przy użyciu zróżnicowanych izotopów, technik implantacji ziaren, itp.) ani oceny LDR-BT przy użyciu izotopu cezu.

Do przeglądu włączono 24 publikacje zawierające rekomendacje kliniczne, 12 badań wtórnych oraz 16 nowych, pierwotnych badań porównawczych, opublikowanych w latach 2010-2013. Ogółem zidentyfikowano tylko 1 opublikowane badanie z randomizacją. W przeglądach uwzględniono badania opublikowane do 2007-2012 roku i do wielu z nich nie włączano starszych badań, tj. opublikowanych wcześniej niż w 1999/2000 roku, co częściowo jest uzasadnione zachodzeniem zmian technologicznych, zarówno w sposobie wykonywania LDR-BT, jak i referencyjnych technologii medycznych; ze względu na upowszechnianie się badań przesiewowych PSA, w tym czasie następowały również zmiany składu populacyjnego (większy udział wczesnych raków).

Ze względu na fakt, że odnalezione wysokojakościowe przeglądy systematyczne nie obejmowały pełnego zakresu zastosowań LDR-BT w analizowanej populacji, w raporcie uwzględniono również przeglądy nie spełniające niektórych kryteriów systematyczności. Najlepszą jakością charakteryzowały się przeglądy oceniające stosowanie LDR-BT w monoterapii. Najwięcej badań pierwotnych, w najliczniejszych grupach pacjentów, przeprowadzono w populacjach z przewagą pacjentów z RGK niskiego do umiarkowanego ryzyka, leczonych LDR-BT w monoterapii (w tym 1 RCT) a dane opisujące zastosowanie schematów z udziałem LDR-BT w grupie wysokiego ryzyka/rakiem miejscowo zaawansowanym lub z wznową po RT są względnie ograniczone, zwłaszcza w odniesieniu do oceny wpływu leczenia na jakość życia. Ogółem dostępne dowody naukowe w zakresie zastosowania LDR-BT w RGK składają się z licznych badań, często obejmujących duże kohorty pacjentów, ale są to badania obciążone dużym ryzykiem zafałszowania wyników.

Przeprowadzono (ukończono) tylko 1 badanie z randomizacją (Giberti 2009), w którym w próbie 200 pacjentów LDR-BT porównano do RP. Badanie to, mimo poprawnie przeprowadzonej randomizacji i zaślepionej oceny wyników, charakteryzowało się niską jakością, m.in. ze względu na znaczną utratę pacjentów z obserwacji (kilkanaście procent pacjentów z obu grup), brak analizy ITT i brak informacji dotyczącej mocy statystycznej (wymaganej liczebności próby); nie oceniono przeżycia całkowitego (OS) ani swoistego dla choroby (CSS), a wyłącznie 5-letnie przeżycie bez wznowy biochemicznej (bRFS), krótkoterminowe bezpieczeństwo (6 mies.) i jakość życia. Ze względu na wspomniane mankamenty badaniu Giberti 2009 nie przypisuje się kluczowego znaczenia dla wniosków dotyczących porównawczej skuteczności i bezpieczeństwa LDR-BT w leczeniu RGK; wnioski z badań wtórnych opierają się głównie na badaniach obserwacyjnych – kohortowych i seriach przypadków, o zróżnicowanej metodologii i jakości.

Wśród zidentyfikowanych nowych (2010-2013, nieuwzględnionych w opublikowanych przeglądach) pierwotnych badań porównawczych nie odnaleziono żadnego RCT; w badaniu Crook 2011, po 9,5% pacjentów na grupę otrzymało leczenie na podstawie randomizacji (w ramach przerwanego RCT SPIRIT), ale pozostali pacjenci wybierali leczenie po udziale w sesjach edukacyjnych. Pozostałe publikacje opisują wyniki badań obserwacyjnych, w większości retrospektywnych oraz opartych na prospektywnych rejestrach, przy czym w 6 publikacjach nie określono techniki BT, a w 2 badaniach  $< 30\%$  pacjentów w grupie BT leczono HDR-BT+EBRT. W większości badań podejmowano próby kontroli wpływu znanych czynników zakłócających

na wyniki porównań metodami statystycznymi. Poszczególne badania, zwłaszcza oparte na ogólnokrajowych rejestrach, mogą w znacznym stopniu uwzględniać wyniki tych samych pacjentów.

#### Samodzielna LDR-BT w porównaniu z RP

- Całkowita przeżywalność/śmiertelność (OS):

Według autorów przeglądu systematycznego Peinemann 2011a dowody naukowe były niewystarczające do wyprowadzenia ostatecznych wniosków w zakresie wpływu stosowania LDR-BT na OS w populacji pacjentów z RGK niskiego-umiarkowanego ryzyka.

Nowe badania pierwotne: w 2 na 2 badania w populacji pacjentów z RGK niskiego-umiarkowanego ryzyka całkowita śmiertelność w 7,2 roku (mediana) oraz 10-letnia były istotnie wyższe wśród leczonych BT niż wśród leczonych RP [HR zgonu w 10 roku = 1,7 (95% CI: 1,4; 2,1); HR zgonu w 7,2 roku = 1,78 (95% CI: 1,37; 2,31)].

- Przeżywalność/śmiertelność swoista dla RGK (CSS):

Według autorów przeglądu Peinemann 2011a dowody naukowe były niewystarczające do wyprowadzenia ostatecznych wniosków w zakresie wpływu stosowania LDR-BT na CSS w populacji pacjentów z RGK niskiego-umiarkowanego ryzyka.

Nowe badania pierwotne: w populacji pacjentów z RGK niskiego-umiarkowanego ryzyka, w 4 badaniach na 4 nie stwierdzono istotnych różnic w śmiertelności z powodu RGK, jakkolwiek kierunek (nieistotnych) różnic był niekorzystny dla BT w okresach obserwacji od 4,2 do 10 lat.

- Przeżycie bez wznowy biochemicznej (bRFS):

W przeglądzie Peinemann 2011a w 3 na 7 badań porównawczych czas przeżycia bez progresji biochemicznej w populacji pacjentów z RGK niskiego-umiarkowanego ryzyka był istotnie dłuższy po LDR-BT niż RP [wartości HR od 0,44 do 0,52], ale w pozostałych 4 badaniach, w tym w RCT, różnice nie były istotne statystycznie. W RCT Giberti 2009 bRFS w 5 roku obserwacji nie różniło się istotnie pomiędzy LDR-BT a RP [91,8% vs 91,0%; RR=0,92 (95% CI: 0,35; 2,42)]. Według przeglądu Tamblyn 2011, 5-letnie współczynniki bRFS u pacjentów leczonych 125I LDR-BT i RP są w tej populacji zbliżone. Z kolei pośrednie porównanie wyników uzyskiwanych w odrębnych kohortach/seriach pacjentów, przeprowadzone przez grupę roboczą PCRS (Grimm 2012) wskazuje, w interpretacji autorów, na wyższe średnie bRFS u leczonych LDR-BT w porównaniu z RP u pacjentów z niskim i pośrednim ryzykiem progresji.

W nowych w badaniach pierwotnych włączonych do analizy nie porównywano przeżycia bez wznowy biochemicznej pomiędzy leczonymi LDR-BT i RP.

#### Samodzielna LDR-BT w porównaniu z EBRT

- Całkowita przeżywalność/śmiertelność (OS):

W przeglądzie Tamblyn 2011 (populacja niskiego-pośredniego ryzyka), na podstawie 6 badań porównawczych stwierdzono, że badania pokazują lepsze całkowite przeżycie grup mężczyzn leczonych LDR-BT w porównaniu z EBRT, jednak według autorów różnice te są prawdopodobnie skutkiem różnic w kryteriach selekcji pacjentów i innych czynników zakłócających.

Nowe badania pierwotne: w 1 badaniu na 1 nie wystąpiła istotna różnica pomiędzy BT a EBRT w 10-letniej śmiertelności całkowitej - w populacji z RGK niskiego ryzyka; w drugim badaniu odnotowano istotnie niższą 5-letnią OS u leczonych LDR-BT względem IMRT w grupie z rakiem niskiego ryzyka (87,9 vs 92,1%) oraz istotnie wyższą 5-letnią OS u leczonych LDR-BT względem IMRT w grupie z rakiem pośredniego ryzyka (100 vs 82,3%), w badaniu tym nie korygowano jednak wyjściowego niezrównoważenia grup a stwierdzona istotność statystyczna dotyczyła porównania trzech terapii.

- Śmiertelność/przeżywalność swoista dla choroby (CSS):

Według przeglądu Bannuru 2011, w 1 porównawczym badaniu retrospektywnym nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w 7-letnim CSS pomiędzy LDR-BT a EBRT.

Nowe badania pierwotne: w populacji z RGK niskiego ryzyka w 1 badaniu na 1 nie wystąpiła istotna różnica pomiędzy BT a EBRT w 10-letniej śmiertelności swoistej dla RGK; z kolei w populacji pośredniego-wysokiego ryzyka w 1 badaniu na 1 śmiertelność z powodu RGK była istotnie niższa wśród leczonych BT niż EBRT (przeciętny okres obserwacji: 6,4 roku) [HR=0,66 (95% CI: 0,49; 0,86)]; w innym badaniu 5-letnia CSS wśród leczonych LDR-BT i IMRT była zbliżona, w grupach z rakiem niskiego i pośredniego ryzyka.

- Przeżycie bez wznowy biochemicznej (bRFS):

Według przeglądu Bannuru 2011 wyniki 6 badań retrospektywnych były niespójne w odniesieniu do bRFS. W przeglądzie Peinemann 2011a w porównaniu z EBRT w populacji pacjentów niskiego-pośredniego ryzyka w 3 na 10 badań czas przeżycia bez progresji biochemicznej był istotnie dłuższy po LDR-BT [wartości HR od 0,28 do 0,50] a w 7 różnice nie były istotne statystycznie, ponadto przewaga LDR-BT występowała przede wszystkim nad EBRT stosowanej w dawce obecnie uważanej za suboptymalną. W przeglądzie Tamblyn 2011 5-letnie bRFS

u pacjentów niskiego-pośredniego ryzyka leczonych LDR-BT i EBRT oceniono jako „zbliżone”. Z kolei pośrednie porównanie wyników uzyskiwanych w odrębnych kohortach/seriach pacjentów, przeprowadzone przez grupę roboczą PCRSG (Grimm 2012) wskazuje, w interpretacji autorów, na wyższe średnie bRFS u leczonych LDR-BT w porównaniu z samodzielną EBRT u pacjentów z niskim i pośrednim ryzykiem progresji.

Nowe badania pierwotne: w populacji niskiego ryzyka, w 2 badaniach na 3, przeżycie bez wznowy biochemicznej w 5-7 roku obserwacji było istotnie wyższe w grupie LDR-BT niż EBRT, przy czym w jednym przypadku różnica dotyczyła wyłącznie porównania z EBRT o niższej dawce (70 Gy) [HR wznowy biochemicznej EBRT vs LDR-BT: 2,89 (95% CI: 1,30; 6,42)], a nie była istotna w porównaniu z EBRT 74 Gy, ale w drugim z badań odnotowano przewagę nad wysokodawkową (>75 Gy) IMRT [HR przeżycia bez wznowy biochemicznej IMRT vs LDR-BT: 0,42; p=0,004], natomiast w 3 badaniu to IMRT związana była z istotnie wyższym odsetkiem 5-letniej kontroli biochemicznej (92,2 vs 96,4%) – było to jednak badanie, w którym nie kontrolowano wpływu zmiennych zakłócających; w 2 badaniach na 2 przeprowadzone w populacji RGK pośredniego ryzyka różnice nie były istotne, w 1 badaniu bez względu na dawkę EBRT (70 i 74 Gy), jakkolwiek w grupie EBRT 70 Gy wznowa biochemiczna występowała częściej;

#### Samodzielna LDR-BT w porównaniu z HDR-BT

- Przeżycie bez wznowy biochemicznej (bRFS):

W przeglądzie Bannuru 2011 uwzględniono 1 retrospektywne badanie porównujące LDR-BT do HDR-BT; nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy tymi terapiami w 5-letnim bRFS. W ramach analizy Grimm 2011 stwierdzono, że ograniczona dostępność danych dla HDR-BT nie umożliwia przeprowadzenia porównania tej metody z innymi terapiami; pojedyncze badania pokazywały w opinii autorów wyniki HDR-BT zbliżone do RP i EBRT (które z kolei u pacjentów z rakiem niskiego i pośredniego ryzyka oceniono jako gorsze od LDR-BT).

Nowe badania pierwotne: w 1 badaniu na 1 w populacji pacjentów z RGK niskiego ryzyka stwierdzono istotnie niższy 5-letni odsetek kontroli biochemicznych (86,6 vs 90,5%) i istotnie niższą całkowitą 5-letnią OS (87,9 vs 98,0%) w grupie LDR-BT w porównaniu z HDR-BT, nie było natomiast różnic w zakresie CSS (100 vs 100%); w populacji pacjentów z rakiem pośredniego ryzyka wyniki w zakresie kontroli biochemicznej kształtowały się z kolei na korzyść LDR-BT (89,4 vs 75,2%), przy czym istotna różnica wystąpiła w OS (100 vs 98%); CSS była jednakowa w porównywanych grupach (100 vs 100%). W cytowanym badaniu nie zastosowano próby jakiegokolwiek kontroli czynników zakłócających, pomimo braku zrównoważenia porównywanych grup a podane istotności różnic dotyczą różnicy pomiędzy trzema terapiami (LDR-BT vs HDR-BT vs IMRT).

#### Samodzielna LDR-BT w porównaniu z postępowaniem zachowawczym

- Całkowita przeżywalność (OS)/śmiertelność: W przeglądzie Peinemann 2011a, w populacji pacjentów z RGK niskiego-umiarkowanego ryzyka, stwierdzono niespójność wyników badań dotyczących OS (istotna przewaga LDR-BT w 1 badaniu, ale brak jest analogicznych wyników w pozostałych badaniach) w porównaniu z brakiem leczenia.
- Przeżywalność (CSS)/śmiertelność swoista dla RGK: Do przeglądu systematycznego Bannuru 2011 włączono 1 porównawcze badanie retrospektywne, wskazujące na wydłużenie CSS u leczonych LDR-BT [HR=0,45 (95% CI: 0,23; 0,87)]. We wnioskach skuteczność technik RT w porównaniu do strategii obserwacyjnych oceniono jako „niejasną”. W przeglądzie Peinemann 2011a, w populacji pacjentów z RGK niskiego-umiarkowanego ryzyka, stwierdzono niespójność wyników badań dotyczących CSS (istotna przewaga LDR-BT w 1 badaniu ale brak analogicznych wyników w pozostałych badaniach) w porównaniu z brakiem leczenia.
- Nie zidentyfikowano nowych badań pierwotnych, porównujących skuteczność LDR-BT względem postępowania zachowawczego.

#### Skuteczność LDR-BT w skojarzeniu EBRT

- W przeglądzie Bastian 2012 opisano porównawcze badanie retrospektywne, z przeciętnym czasem obserwacji równym 5,1 roku, w którym odnotowano istotne zmniejszenie śmiertelności swoistej dla RGK u mężczyzn z RGK wysokiego ryzyka leczonych BT+ADT+RT w porównaniu z samodzielną BT, samodzielną RT i BT+ADT. W analizie Grimm 2012, zgodnie z wynikami porównania typu „pośredniego”, w tej populacji schematy leczenia skojarzonego z uwzględnieniem ADT, EBRT i BT (EBRT+LDR-BT oraz EBRT+LDR-BT+ADT) związane były z wyższym średnim bRFS niż RP, EBRT lub BT w monoterapiach. Wyniki metaregresji Pieters 2009 wskazały natomiast na wyższą skuteczność terapii EBRT+HDR-BT w porównaniu EBRT+LDR-BT pod względem bRFS [HR=1,37 (95% CI: 1,26; 1,49)] i OS [HR=2,33 (95% CI: 2,04; 2,66)]. W interpretacji autorów badania uzyskany wynik można w dużym stopniu wyjaśnić możliwością przepisania wyższej dawki w przypadku EBRT+HDR-BT.
- Nowe badania pierwotne: w populacji z RGK pośredniego-wysokiego ryzyka w 2 badaniach na 2 odnotowano istotnie statystycznie niższą śmiertelność z powodu RGK wśród leczonych LDR-BT/BT+EBRT w porównaniu z samodzielną EBRT, w okresie obserwacji 5 lat i przeciętnie 6,4 roku [odpowiednio HR=0,41 (95% CI: 0,23; 0,75), HR=0,77 (95% CI: 0,66; 0,90)]; ponadto w populacji wysokiego ryzyka w 1 badaniu na 1 stwierdzono

ponadto istotnie niższe 5-letnie ryzyko wznowy biochemicznej wśród leczonych LDR-BT/BT+EBRT w porównaniu z samodzielnią EBRT [HR=0,35 (95% CI: 0,23; 0,52)].

#### Ratunkowa LDR-BT we wznowie po pierwotnej RT

- W badaniach uwzględnionych w przeglądzie Punnen 2013, notowano bRFS w 4-5 roku w zakresie 34-75% lub 88% w ostatnim (przeciętnie: 2,5 r.) dostępnym czasie obserwacji oraz CSS w 4-5 roku na poziomie 89-94% lub 96% w ostatnim dostępnym (przeciętnie: 2,5 r.) punkcie obserwacji. W obejmującym szerszy zakres badań przeglądzie Ramey 2012 odnotowano następujące wyniki: bRFS w 4-5 roku obserwacji - 20-75%, w 10 roku: 54%; OS w 4-5 roku obserwacji: 54-94%; CSS w 4-5 roku obserwacji: 74-96%. Wartości bRFS w 4-5 roku obserwacji, odnotowane w przeglądzie Kimura 2010 kształtowały się w zakresie 34%-87%; według autorów przeglądu korzystne wyniki leczenia uzyskiwane są u pacjentów ze stężeniem PSA przed leczeniem ratunkowym <10 mg/ml i guzem o niskim stopniu złośliwości w momencie podjęcia leczenia ratunkowego.
- Nie odnaleziono nowych, porównawczych badań pierwotnych, spełniających przyjęte kryteria włączenia, oceniających skuteczność ratunkowej LDR-BT+EBRT.

## **Bezpieczeństwo stosowania**

### Samodzielna LDR-BT w porównaniu z RP

- Powikłania ze strony dolnych dróg moczowych:

Według przeglądu Peinemann 2011b wyniki jedyne opublikowanego RCT były: korzystne dla LDR-BT w odniesieniu do nietrzymania moczu [0,0% vs 18,0%;  $p < 0,001$ , RR=0], ale niekorzystne dla LDR-BT w odniesieniu do objawów podrażnienia dolnych dróg moczowych [80% vs 4,5%; RR=17,80 (95% CI: 6,79; 46,66)], natomiast różnica w częstości zwężenia cewki moczowej (LDR-BT: 2,4% vs RP: 6,7%) nie była statystycznie istotna [RR=0,35 (95% CI: 0,07; 1,68)]. Różnice notowane w szerszym zakresie badań porównawczych, w przeglądzie Peinemann 2011a, nie były istotnie statystyczne, występowały tylko w pojedynczych badaniach lub były przeciwstawne, co według autorów uniemożliwiało wyprowadzenie wniosków. Zgodnie z wynikami oceny bezpieczeństwa w przeglądzie Tamblyn 2011, najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym u leczonych 125I LDR-BT był przejściowy wzrost objawów podrażnienia lub niedrożności dolnych dróg moczowych, przy czym objawy te występowały częściej po LDR-BT niż po RP. Nietrzymanie moczu w krótkim okresie po leczeniu występowało częściej po RP (68%) niż po LDR-BT (17%), niemniej w okresie 3 lat różnice między tymi terapiami były już niewielkie.

Nowe badania pierwotne: nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy LDR-BT a RP w odniesieniu do późnej toksyczności moczowo-płciowej  $\geq$ II stopnia (4,3 vs 5,5%).

- Powikłania jelitowe:

W przeglądach Peinemann 2011a i Peinemann 2011b nie znaleziono danych jednoznacznie wskazujących na mniejsze lub większe ryzyko powikłań jelitowych po LDR-BT względem RP. Według autorów przeglądu Tamblyn 2011 po 125I LDR-BT, częściej niż po RP notowano krwawienie z odbytnicy, natomiast uciążliwe zmiany czynności jelit rzadko występowały po RP.

Nowe badania pierwotne: objawy późnej toksyczności żołądkowo-jelitowej  $\geq$ II stopnia w przeciętnym okresie obserwacji 8,5 roku utrzymywały się u 1,7% pacjentów LDR-BT i nie występowały (0%) u pacjentów po RP (nie przeprowadzono testu istotności statystycznej).

- Wystąpienie drugiego nowotworu:

W przeglądach Peinemann 2011a i Peinemann 2011b nie znaleziono danych jednoznacznie wskazujących na zwiększenie ryzyka wystąpienia drugiego nowotworu po LDR-BT, względem RP.

Nowe badania pierwotne: nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy LDR-BT a RP w odniesieniu do 10-letniego prawdopodobieństwa przeżycia bez drugiego nowotworu (87 vs 89%), 5-letniego ryzyka zgonu z powodu nowotworu w podgrupie pacjentów z drugim nowotworem (15,6 vs 26,3%,  $p=0,05$ ), 10-letniego ryzyka wystąpienia drugiego nowotworu (14 vs 13%), z wykluczeniem nieczerniakowych raków skóry (HR=0,53), 10-letniego ryzyka raka pęcherza moczowego lub jelita grubego (2 vs 3%), raka w obrębie układu pokarmowego (5,4 vs 3,7%) i raka w obrębie układu moczowego (2,4 vs 2,0%).

- Wpływ powikłań na jakość życia i aktywność seksualną:

W badaniu RCT Giberti 2009 nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami LDR-BT a RP w średnich wynikach skal oceny z perspektywy pacjenta, dotyczących aspektów czynnościowych, niedogodności oraz ogólnej jakości życia. Natomiast, zgodnie z wynikami przeglądu Peinemann 2011a, w odniesieniu do funkcji lub trudności seksualnych, w badaniach obserwacyjnych opisywano korzystniejsze wyniki po LDR-BT w porównaniu z RP (różnice istotne statystycznie na korzyść LDR-BT w 6 badaniach w co najmniej 6 mies. obserwacji). W odniesieniu do problemów związanych z drogami moczowymi, wynikami w skalach



czynnościowych związanych z funkcją układu moczowego i nietrzymaniem moczu, wyniki również były lepsze u leczonych LDR-BT w porównaniu z RP (różnice istotne statystycznie na korzyść LDR-BT w 5 badaniach, w co najmniej 6 mies. obserwacji; wyniki przeciwne, na korzyść RP uzyskano w 3 badaniach). W zakresie ogólnej jakości życia związanej ze zdrowiem wystąpiły tylko 2 różnice istotne statystycznie, o przeciwnych kierunkach (na korzyść LDR-BT vs RP i na niekorzyść LDR-BT vs RP). Zgodnie z wynikami przeglądu Tamblin 2011, w okresie 6 mies. od leczenia, pacjenci leczeni LDR-BP oceniali swoją jakość życia jako wyższą niż pacjenci leczeni RP, co według autorów przeglądu było prawdopodobnie związane z natychmiastowością występowania działań niepożądanych RP, w porównaniu z opóźnionymi efektami ubocznymi LDR-BT. Notowane różnice były niewielkie i nie utrzymywały się dłużej niż do pół roku po leczeniu. Zaburzenia wzroku po 3 latach od leczenia występowały częściej po RP (67,9%) niż po LDR-BT (36,4%), przy czym wiek i wyjściowy stan sprawności seksualnej (przed leczeniem) miały silny wpływ na ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego.

Nowe badania pierwotne: w 1 badaniu oceniającym jakość życia (przeciętny okres obserwacji: 6,4 roku) uzyskano różnicę istotną statystycznie na korzyść LDR-BT w 3 na 5 podskal kwestionariusza EPIC: objawów ze strony dolnych dróg moczowych [92 vs 88 pkt;  $p=0,02$ ], aktywności płciowej [52 vs 39 pkt;  $p=0,001$ ] oraz zadowolenia pacjenta [94 vs 77 pkt;  $p<0,001$ ]; różnice w obu domenach kwestionariusza SF-12 (funkcjonowanie fizyczne i psychiczne) nie były istotne statystycznie.

#### Samodzielna LDR-BT w porównaniu z EBRT

- Powikłania ze strony dolnych dróg moczowych:

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego Peinemann 2011a w 3 badaniach porównawczych późna toksyczność II-III stopnia dla układu moczowo-płciowego wystąpiła istotnie częściej w grupach LDR-BT w porównaniu z EBRT [19,2% vs 3,5%, HR=9,90 (95% CI: 3,70; 26,47); 6,5% vs 0,0%,  $p<0,001$ ; HR=7,19 (95% CI: 3,68; 13,96)]. Z kolei według autorów przeglądu Tamblin 2011, porównania z EBRT w zakresie objawów podrażnienia lub niedrożności dolnych dróg moczowych nie dają jednoznacznych wyników.

Nowe badania pierwotne: w 10 roku obserwacji pacjenci leczeni LDR-BT byli istotnie bardziej niż leczeni EBRT - IMRT, >75 Gy narażeni na objawy późnej toksyczności moczowo-płciowej II stopnia (15,6% vs 4,3%;  $p<0,0001$ ).

- Powikłania jelitowe:

W przeglądzie Peinemann 2011b nie znaleziono danych jednoznacznie wskazujących na mniejsze lub większe ryzyko powikłań jelitowych po LDR-BT względem EBRT. Według przeglądu Tamblin 2011 mężczyźni leczeni LDR-BT częściej doświadczali uciążliwego wzrostu perystaltyki jelit, niemniej ten objaw po LDR-BT utrzymywał się krócej.

Nowe badania pierwotne: w 10 roku obserwacji pacjenci leczeni LDR-BT byli istotnie bardziej niż leczeni EBRT - IMRT, >75 Gy narażeni na objawy późnej toksyczności żołądkowo-jelitowej II stopnia (5,1 vs 1,4%;  $p=0,018$ ), natomiast nie stwierdzono istotnych różnic w 10-letnim ryzyku późnej toksyczności żołądkowo-jelitowej III

stopnia (1,1 vs 0,0%) oraz późnej toksyczności żołądkowo-jelitowej  $\geq 6$  mies., wymagającej leczenia inwazyjnego – w porównaniu z IMRT (0,53 vs 1,14%); zastosowanie LDR-BT/BT związane było z mniejszym niż po EBRT 10-letnim ryzykiem późnej toksyczności żołądkowo-jelitowej  $\geq 11$  stopnia – w porównaniu z EBRT 70-78 Gy [1,7 vs 7,8%; HR=5,10 (95% CI: 1,17; 22,3)] oraz, w porównaniu do 3D-CRT, w  $\geq 6$  mies. obserwacji – późnej toksyczności żołądkowo-jelitowej wymagającej leczenia inwazyjnego [0,53 vs 0,89%; HR=0,62 (95% CI: 0,51; 0,75)].

- Wystąpienie drugiego nowotworu:

W przeglądzie Peinemann 2011b nie znaleziono danych jednoznacznie wskazujących na mniejsze lub większe ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu po LDR-BT względem EBRT.

Nowe badania pierwotne: nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy LDR-BT/BT a EBRT w 10-letnim ryzyku zgonu z powodu drugiego nowotworu zlokalizowanego w obrębie (0,0 vs 0,7%) i poza obszarem napromieniania (2,7 vs 5,1%); wystąpienia drugiego nowotworu z wyłączeniem raka skóry (12 vs 16%); wystąpienia drugiego nowotworu w polu napromieniania (1,6 vs 4,9%); ponadto zastosowanie LDR-BT/BT związane było z mniejszym niż EBRT 10-letnim ryzykiem wystąpienia drugiego nowotworu ogółem (15 vs 25%; HR=0,68,  $p=0,037$ ) i raka skóry (3,3 vs 10,6%;  $p=0,004$ ).

- Wpływ powikłań na jakość życia i aktywność seksualną:

W przeglądzie Peinemann 2011b, wyniki w skalach oceny jakości życia dotyczących funkcji jelit wyniki były lepsze u leczonych LDR-BT w porównaniu z EBRT (różnice istotne statystycznie na korzyść LDR-BT w 2 badaniach). Ponadto, zgodnie z wynikami przeglądu Tamblin 2011, zaburzenia wzroku po 3 latach od EBRT (36,4%) występowały częściej niż po LDR-BT (36,4%).

Nowe badania pierwotne: u pacjentów leczonych LDR-BT sprawnych seksualnie przed leczeniem, w >10-letniej obserwacji stwierdzono istotnie niższe ryzyko zaburzeń wzroku niż w analogicznej grupie pacjentów leczonych IMRT >75 Gy (35 vs 44%;  $p=0,04$ ).

#### Samodzielna LDR-BT w porównaniu z HDR-BT

- W ramach przeglądu Bannuru 2011 zidentyfikowano 1 badanie retrospektywne porównujące LDR-BT z HDR-BT (38 Gy lub 42 Gy) - nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości powikłań ze strony odbytnicy i dróg moczowych ani w częstości dysfunkcji seksualnych.
- Nie zidentyfikowano nowych badań porównawczych dla tego porównania, spełniających przyjęte kryteria włączenia.

#### Samodzielna LDR-BT w porównaniu z postępowaniem zachowawczym

- We włączonych do raportu badaniach wtórnych nie zidentyfikowano dowodów naukowych wystarczających do oceny częstości zdarzeń niepożądanych po LDR-BT względem postępowania zachowawczego (obserwacji).
- Nowe badania porównawcze: w porównaniu z postępowaniem zachowawczym zastosowanie LDR-BT istotnie zwiększało ryzyko wystąpienia późnej toksyczności żołądkowo-jelitowej wymagającej leczenia inwazyjnego (okres obserwacji  $\geq 6$  miesięcy) [0,53 vs 0,21%; HR=3,62 (95% CI: 2,85; 4,61)].

#### LDR-BT w skojarzeniu EBRT

- W przeglądzie Bannuru 2011 przedstawiono następujące dane porównawcze w zakresie częstości powikłań u pacjentów z RGK leczonych LDR-BT+EBRT w porównaniu z samodzielną EBRT: w 1 badaniu stwierdzono istotny wzrost późnej toksyczności moczowo-płciowej po leczeniu LDR-BT+EBRT w porównaniu z EBRT (18% vs 5%;  $p < 0,05$ ); w 1 badaniu stwierdzono istotny wzrost częstości zwężenia cewki moczowej po BT+EBRT [nie podano techniki BT] vs EBRT (5,2% vs 1,7%;  $p < 0,05$ ); w 1 badaniu samodzielna EBRT związana była z wyższą częstością przypadków drugiego raka pierwotnego niż EBRT+BT [nie podano techniki BT] (10,3% vs 5,7%;  $p < 0,001$ ) i późnego ( $\geq 5$  lat) drugiego raka pierwotnego (4,2% vs 1,4%;  $p < 0,001$ ).
- Nie zidentyfikowano nowych badań porównawczych, spełniających przyjęte kryteria włączenia.

#### Ratunkowa LDR-BT we wznowie po pierwotnej RT

- Terapie ratunkowe stosowane we wznowie RGK po pierwotnej radioterapii, w tym LDR-BT, mogą być związane ze znaczną toksycznością, pogłębiając działania niepożądane leczenia pierwotnego. W badaniach włączonych do przeglądu Punnen 2013, notowano toksyczność III i IV stopnia notowano z częstością, odpowiednio: 0-41% i 0-12% - powikłania moczowo-płciowe oraz 0-8% i 0-12% - powikłania żołądkowo-jelitowe. W badaniach włączonych do przeglądu Ramey 2012, powikłania występowały z następującą częstością: moczowo-płciowe III-IV stopnia - 0-47%, żołądkowo-jelitowe III-IV stopnia: 0-20%, nietrzymanie moczu - 4-25%, wytworzenie przetoki pęcherzowo/moczowodowo-odbytniczej lub do gruczołu krokowego - 0-13%. W badaniach włączonych do przeglądu Kimura 2010, powikłania występowały z następującą częstością: powikłania moczowo-płciowe III-IV st. - 14-47%, powikłania żołądkowo-jelitowe III-IV st. - 0-24%, nietrzymanie moczu - 0-31%. W przeglądzie Ramey 2012 zidentyfikowano tylko jedno pierwotne badanie opisujące częstość zaburzeń wzroku po leczeniu ratunkową LDR-BT – zaburzenia tego typu wystąpiły u 75% leczonych pacjentów. W przeglądach systematycznych nie odnaleziono badań oceniających jakość życia w tej grupie pacjentów.
- Nie zidentyfikowano nowych badań porównawczych, spełniających przyjęte kryteria włączenia.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Zgodnie z przyjętą metodologią raportu skróconego, ocenę ekonomiczną stosowania LDR-BT w leczeniu RGK ograniczono do przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych i rekomendacji refundacyjnych. Ze względu na brak wysokiej jakości dowodów naukowych przemawiających za przewagą LDR-BT nad komparatorami w efektywności klinicznej, w przeglądzie poza analizami ekonomicznymi uwzględniono porównania kosztów.

Do przeglądu analiz ekonomicznych/kosztów włączono 13 publikacji z lat 2007-2013. Zdecydowana większość analiz dotyczy stosowania LDR-BT lub BT w USA; odnaleziono tylko 3 analizy europejskie: hiszpańską, francuską i brytyjską. W 6 analizach uzyskano wyniki wskazujące, że BT lub LDR-BT może być metodą leczenia tańszą niż RP i EBRT (zwłaszcza IMRT) – w populacji pacjentów ze zlokalizowanym RGK niskiego do pośredniego ryzyka. W 4 innych analizach uzyskano jednak wyniki wskazujące na wyższy koszt leczenia BT w porównaniu z leczeniem chirurgicznym, przede wszystkim standardową RP z dostępu załonowego. W 1 analizie LDR-BT była terapia droższą od EBRT (3D-CRT), ale w bardzo krótkim horyzoncie czasowym (6 mies.). Ponadto we wszystkich analizach, w których jako jedną z opcji postępowania uwzględniono postępowanie zachowawcze najczęściej polegające na odroczeniu pierwotnego leczenia radykalnego (AS), postępowanie takie okazywało się najbardziej kosztowo efektywne lub tańsze od wszystkich metod leczenia radykalnego, w tym BT, a w 1 analizie odroczone BT była terapią droższą ale skuteczniejszą (w rozumieniu zysku w QALYs) niż natychmiastowa BT. W porównaniu z HDR-BT, w 1 analizie LDR-BT była bardziej kosztowo efektywna (względem referencyjnej technologii IMRT) a w innej koszt procedury LDR-BT był niższy z perspektywy świadczeniodawcy.

Odnalezione analizy kosztów i ekonomiczne wskazują, że LDR-BT lub – ogólnie – BT może być terapią tańszą od dwóch najważniejszych aktywnych komparatorów (tj. RP i EBRT), zwłaszcza w grupie niskiego do pośredniego ryzyka. Wniosek ten ma mocniejsze podstawy w odniesieniu do porównania z EBRT (zwłaszcza IMRT) niż w porównaniu z RP - w szeregu analiz techniki RP, zwłaszcza otwarta RP załonowa, wiązały się z niższymi kosztami niż BT. Jednocześnie analizy wykazują, że u pacjentów z korzystnym rokowaniem odroczenie leczenia radykalnego (AS) jest bardziej efektywne kosztowo lub tańsze od natychmiastowego podjęcia leczenia, tak więc odroczone BT powinna być bardziej kosztowo efektywna od BT natychmiastowej. Należy jednak mieć na uwadze, że opisywane wnioski można wyprowadzić z analiz przeprowadzonych prawie wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego lub świadczeniodawców w USA, co poważnie ogranicza możliwość ich uogólnienia. Nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej oceniającej efektywność kosztów stosowania LDR-BT u pacjentów z RGK w polskich warunkach.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Populację analizy wpływu na budżet zawężono do najważniejszego przewidywanego jej zastosowania, tj. leczenia pacjentów z RGK niskiego ryzyka (przeważająco), w monoterapii, kwalifikujących się do leczenia radykalnego. W podstawowym wariantcie analizy wpływu na budżet liczebność populacji docelowej przyjęto na poziomie 3400 pacjentów (warianty skrajne: 800-6000), a grupy pacjentów, którzy zostaną poddani leczeniu samodzielną LDR-BT w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy – na ok. 100 do 300 osób rocznie (wariant minimalny: ok. 13-39; maksymalny: 400-1176), co odpowiada 3,3-9,8% udziału w rynku terapii radykalnych (warianty skrajne: dwukrotnie niższy i wyższy udział LDR-BT niż w wariantcie podstawowym). Pozostały rynek podzielono pomiędzy RP, EBRT i HDR-BT w stosunku, odpowiednio, 50%/40%/10%. Procedurę LDR-BT (125I) wyceniono na 19 979,47 zł, w czym 92% stanowił koszt planowania i założenia implantów stałych (dane otrzymane z pojedynczego ośrodka). Koszt jednostkowy poszczególnych terapii, oszacowany jako suma średnich rocznych kosztów procedur i hospitalizacji (z wyjątkiem RP rozliczanej z katalogu grup), ważonych udziałami poszczególnych produktów rozliczeniowych w 2012 roku, był najwyższy dla LDR-BT (20 588 zł) i EBRT (20 168 zł), niższy w przypadku HDR-BT (14 631 zł) i najniższy dla RP (8 299 zł).

Z przeprowadzonych oszacowań wynika, że całkowite wydatki na zabiegi lecznicze i hospitalizacje w scenariuszu, w którym LDR-BT jest terapią finansowaną ze środków publicznych będą wyższe, niż w przypadku kontynuacji aktualnego scenariusza. Roczne koszty scenariusza „istniejącego” w wariantcie podstawowym oszacowano na 46,5 mln zł (zakres w wariantach skrajnych: 10,9 – 82,1 mln zł), a scenariusza „nowego” - na 47,2 i 48,8 mln zł, odpowiednio w 1. i 3. roku finansowania (zakres w wariantach skrajnych: 11,0 – 84,8 mln zł w 1. roku i 11,2 – 90,2 mln zł w 3. roku). Kwalifikacja LDR-BT w leczeniu pacjentów z RGK jako świadczenia gwarantowanego może wiązać się z dodatkowymi wydatkami NFZ na refundację zabiegów i hospitalizacji, ponieważ terapia ta zastąpi w pewnym stopniu inne metody leczenia radykalnego, związane z niższymi łącznymi kosztami zabiegów i hospitalizacji. Koszt inkrementalny według podstawowego wariantu analizy może wynieść od 800 tys. do 2,3 mln zł, odpowiednio w 1. i 3. roku finansowania. Zakres kosztów inkrementalnych w 3. roku finansowania, zgodnie z wynikami wariantów skrajnych, określono na od niespełna 300 tys. do 8,1 mln zł.

W wydanej na potrzeby kwalifikacji przedmiotowego świadczenia opinii, Prezes NFZ przewiduje, na podstawie danych przedstawionych przez zleceniodawcę, że wprowadzenie opiniowanego świadczenia do wykazu świadczeń gwarantowanych „nie powinno znacząco wpłynąć na zwiększenie wydatkowanych środków finansowych”. Wnioski z analizy wpływu na budżet przeprowadzonej przez Agencję nie są sprzeczne z tą oceną w zakresie początkowych wydatków NFZ, o ile rozwój sytuacji w zakresie liczebności populacji docelowej i stopnia upowszechnienia terapii będzie odpowiadał założeniom wariantu minimalnego do podstawowego. W kierunku zmniejszenia przewidywanych wydatków generowanych przez stosowanie LDR-BT może działać w przyszłości spadek cen źródeł promieniotwórczych w wyniku konkurencji cenowej pomiędzy producentami; do pewnego stopnia wyższe wydatki początkowe na LDRBT mogą być w dłuższej perspektywie czasowej kompensowane przez niższe, w porównaniu z terapiami konkurencyjnymi, koszty obserwacji i leczenia powikłań (na co wskazują wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych i kosztów, zwłaszcza w porównaniu z EBRT).

Z uwagi na skrócony tryb oceny świadczenia, istotne założenia analizy oparto na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych, a niektóre - przyjęto arbitralnie. Wśród ograniczeń analizy należy również wymienić nieuwzględnienie innych zastosowań LDR-BT niż w monoterapii pacjentów z grupy niskiego ryzyka progresji; w zakresie wartości i częstości stosowania poszczególnych świadczeń zasadniczo bazowano na danych NFZ, niemniej wymienione parametry w populacji pacjentów z rozpoznaniem C61 mogą nie w pełni odpowiadać parametrom docelowej populacji analizy (m.in. nie było możliwe również wyodrębnienie świadczeń rozliczanych w przypadku monoterapii od terapii skojarzonych, stosowanych u pacjentów obciążonych wyższym ryzykiem progresji). Wstępna wycena procedury LDR-BT wykorzystana w analizie pochodzi od pierwotnego wnioskodawcy i dotyczy wyłącznie leczenia z zastosowaniem izotopu <sup>125</sup>I. Wyniki analizy odzwierciedlają wyłącznie początkowe wydatki NFZ na leczenie (koszty zabiegów i hospitalizacji); modelowanie kosztów i oszczędności generowanych w dłuższym horyzoncie czasowym było przedmiotem większości opublikowanych analiz ekonomicznych/kosztów opisanych w ramach niniejszego raportu.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W ramach przeglądu rekomendacji klinicznych odnaleziono 24 publikacje spełniające przyjęte kryteria włączenia, w tym 2 opracowania polskie, 9 europejskich – międzynarodowych i krajowych, 9 z krajów Ameryki Północnej, 2 australijskie oraz 2 publikacje wydane przez *Prescrire International*.

Wszystkie opracowania włączone do przeglądu zawierały pozytywne rekomendacje dotyczące stosowania LDR-BT (lub ogólnie - brachyterapii) z założeniem radykalnym, u pacjentów z RGK ograniczonym do narządu lub miejscowo zaawansowanym, bez przerzutów odległych, jako terapii opcjonalnej wobec prostatektomii radykalnej (RP) i teleradioterapii (EBRT) a także – w grupie z RGK niskiego ryzyka – wobec aktywnego nadzoru (AS). Różnice dotyczyły szczegółowych wskazań i przeciwwskazań do stosowania tej metody leczenia oraz interpretacji siły wniosków z dowodów naukowych w zakresie efektywności klinicznej. Za najlepszych kandydatów do samodzielnej LDR-BT uważa się na ogół pacjentów z RGK niskiego ryzyka progresji. Pacjenci z RGK pośredniego ryzyka stanowią niejednorodną grupę pacjentów, w której do opcji, którą można rozważyć, zalicza się LDR-BT w skojarzeniu (jako *boost* - miejscowe podwyższenie dawki) z EBRT, niemniej wybrani, dobrze rokujący pacjenci z tej grupy mogą być również kandydatami do samodzielnej LDR-BT; jednocześnie zauważa się, że jako *boost* częściej stosowana jest technika HDR-BT. W grupie wysokiego ryzyka/pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym preferowane jest na ogół leczenie skojarzone i LDR-BT stosowana jako *boost* z EBRT zgodnie z niektórymi wytycznymi – zwłaszcza z USA - może stanowić opcję w tym wskazaniu; inni autorzy uznają tę formę terapii jako metodę eksperymentalną, nie formułują zaleceń wobec jej stosowania lub nie wymieniają wśród metod zalecanych w RGK wysokiego ryzyka. LDR-BT może stanowić również opcję leczenia ratunkowego, u starannie wybranych pacjentów z miejscową wznową RGK po nieskutecznej pierwotnej EBRT lub BT.

Zarówno w starszych wytycznych, jak i w rekomendacjach wydanych w ostatnich latach, z uwzględnieniem większego zakresu danych naukowych, podkreśla się brak wysokiej jakości badań z randomizacją, które umożliwiałyby wiarygodne porównanie RP, EBRT i LDR-BT pod względem efektywności klinicznej. We wnioskach z przeglądów danych naukowych zauważa się, że dostępne badania obserwacyjne (w większości serie przypadków) nie wykazują konsekwentnych różnic w skuteczności – głównie definiowanej jako przeżycie bez wznowy biochemicznej – samodzielnie stosowanych RP, EBRT i BT w grupie pacjentów z korzystnym rokowaniem, widoczne są natomiast różnice w częstości poszczególnych powikłań. Na podstawie danych dostępnych w czasie formułowania rekomendacji uważano, że BT – pod warunkiem właściwej selekcji pacjentów – daje przeżycie swoiste dla nowotworu porównywalne do pozostałych opcji leczniczych, ponadto każda z opcji charakteryzuje się specyficznym profilem działań niepożądanych, o czym powinien być informowany pacjent, podejmujący świadomą decyzję o wyborze terapii.

We wszystkich wytycznych, w których rozważano kwestię wyboru izotopów jako źródła stosowane/zalecane w LDR-BT, wymieniano <sup>125</sup>I i <sup>103</sup>Pd. W wytycznych EAU (2013) mianem źródła „standardowego” określono <sup>125</sup>I, natomiast <sup>103</sup>Pd wg autorów wytycznych może być stosowany w gorzej zróżnicowanych guzach, o szybkim czasie podwajania. Według PEBC/CCO (2012) oraz ABS

(2012), zastosowanie  $^{125}\text{I}$  i  $^{103}\text{Pd}$  jest uzasadnione u chorych z RGK, natomiast stan badań naukowych nie umożliwia sformułowania rekomendacji w odniesieniu do stosowania  $^{131}\text{Cs}$ . W ograniczonym zakresie był stosowany również izotop  $^{198}\text{Au}$ , ale obecnie nie jest on zalecany do stosowania w rutynowej praktyce klinicznej (ABS, 2012). Ponadto według EAU (2013) pierwszy wybór powinno stanowić zastosowanie ziaren połączonych polimerami (*stranded seeds*) – ze względu na mniejsze ryzyko migracji ziaren w porównaniu z ziarnami niepołączonymi (*loose seeds*).

Odnaleziono rekomendacje finansowe 2 instytucji publicznych – australijskiej (MSAC) i francuskiej (HAS) oraz stanowiska 6 prywatnych ubezpieczycieli działających w USA. Wszystkie odnalezione rekomendacje i stanowiska są pozytywne wobec finansowania brachyterapii (w tym LDR-BT) w leczeniu pacjentów z RGK spełniających określone kryteria lub – w przypadku rekomendacji dotyczących refundacji wyrobów medycznych – pozytywnie rekomendują refundację ziaren  $^{125}\text{I}$  stosowanych w brachyterapii RGK metodą implantacji stałych źródeł. Australijska agencja MSAC (2011) w ostatniej rekomendacji zalecała finansowanie ze środków publicznych LDR-BT  $^{125}\text{I}$  w leczeniu zlokalizowanego RGK (stadium zaawansowania klinicznego T1 lub T2), ze stężeniem PSA  $\leq 10$  ng/l i Gl.s.  $\leq 7$ ; w odniesieniu do finansowania LDR-BT w leczeniu pacjentów z rakiem Gl.s.=7 za właściwe uznano stosowanie LDR-BT w pierwszej linii monoterapii u pacjentów z Gl.s.  $< (3+4)=7$  natomiast w przypadku Gl.s.  $(4+3)=7$  LDR-BT powinna być w opinii MSAC elementem leczenia skojarzonego. W rekomendacjach HAS, dotyczących refundacji promieniotwórczych ziaren  $^{125}\text{I}$ , z 2004 roku rekomendowano zawężenie refundacji ocenianych izotopów do leczenia pacjentów z RGK z korzystnym rokowaniem, definiowanym poprzez spełnienie następujących kryteriów: rak nie przekraczający torebki stercza, maksymalnie w stadium T2a (ograniczony do jednego płata); PSA  $< 10$  ng/ml; mała objętość guza; rak dobrze zróżnicowany (Gl.s.  $< 7$ ); objętość gruczołu krokowego  $< 50$  cm<sup>3</sup>; brak zaburzeń mikcji, które mogłyby ulec zaostrzeniu po implantacji, a w 2006 roku wskazania refundacyjne definiowano jako „RGK w stadium T1-T2a, Gl.s. 2-7, PSA  $< 10$  ng/ml, objętość gruczołu krokowego  $< 50$  ml” albo „leczenie w monoterapii pacjentów ze zlokalizowanym RGK, z korzystnym rokowaniem”. W stanowiskach amerykańskich towarzystw ubezpieczeniowych, brachyterapię (w tym LDR-BT) określa się jako leczenie „niezbędne ze wskazań medycznych” w leczeniu zlokalizowanego RGK, jako leczenie samodzielne lub w skojarzeniu z EBRT.

Podkreśla się jednocześnie, że pozytywne stanowiska dotyczą brachyterapii całego gruczołu krokowego; brachyterapia ogniskowa (*focal*) lub nie obejmująca całego gruczołu (*subtotal*) uważana jest za terapię eksperymentalną.

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.11.2011r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-OZG-73-25273-8/JC/11), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka stercza brachyterapią o niskiej mocy dawki (LDR)”, jako świadczenia gwarantowanego do realizacji w zakresie leczenia szpitalnego, na podstawie art. 31 c ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. 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 145/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: leczenie raka stercza brachyterapią o niskiej mocy dawki (LDR) jako świadczenia gwarantowanego.

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 145/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: leczenie raka stercza brachyterapią o niskiej mocy dawki (LDR) jako świadczenia gwarantowanego.
2. Raport skrócony Nr: AOTM-DS-0430-21-2011. Leczenie raka stercza brachyterapią o niskiej mocy dawki (LDR).