



Rekomendacja nr 249/2014

z dnia 1 grudnia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka stercza skupioną wiązką ultradźwiękową (HIFU)” jako świadczenia gwarantowanego

Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka stercza skupioną wiązką ultradźwiękową (HIFU)”, jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka stercza skupioną wiązką ultradźwiękową (HIFU)”, jako świadczenia gwarantowanego.

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów naukowych bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z obecnie stosowanymi standardowo opcjami terapeutycznymi: radykalną prostatektomią, radioterapią czy brachyterapią.

Pomimo długiej obecności na rynku metody HIFU, nie odnaleziono badań klinicznych potwierdzających skuteczność rozpatrywanej terapii w długim, >10 lat, okresie obserwacji.

Odnalezione rekomendacje wskazują na fakt, iż metoda HIFU jest terapią eksperymentalną i ewentualnie przydatną klinicznie w bardzo wąskiej grupie chorych. Należy mieć jednak na uwadze, że wymagane są dalsze badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa metody HIFU.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka stercza skupioną wiązką ultradźwiękową (HIFU)”, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, jako świadczenia gwarantowanego w zakresie leczenia szpitalnego.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (rak stercza; RGK; ang. prostate cancer, łac. carcinoma prostatae) to nowotwór złośliwy wywodzący się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. Na podstawie danych Centrum Onkologii (KRN, Krajowy Rejestr Nowotworów), w 2012 roku w Polsce na nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10: C61) zachorowało 10 948 mężczyzn (współczynnik standaryzowany dla zachorowań wynosił 36,1/100 000). W tym samym roku z powodu



raka gruczołu krokowego zmarło w Polsce 4 045 osób (współczynnik standaryzowany dla zgonów wynosił 11,9 / 100 000). W okresie 1999-2012 obserwuje się w Polsce istotny wzrost liczby zachorowań na raka gruczołu krokowego. Wynika to przede wszystkim ze zwiększenia wykrywalności tego nowotworu, głównie dzięki upowszechnieniu oznaczania stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, prostate-specific antigen) w surowicy, co umożliwia wykrywanie raków bezobjawowych. Ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego wzrasta wraz z wiekiem. Nowotwór ten rozpoznawany jest głównie u mężczyzn powyżej 50 roku życia. Duży wzrost ryzyka zachorowania przypada na 6. i 7. dekadę życia.

Rozpoznanie ustala się na podstawie wyniku badania cytologicznego lub histologicznego. Złotym standardem jest badanie histologiczne wycinków pobranych metodą biopsji gruboigłowej rdzeniowej pod kontrolą TRUS. W stadium bezobjawowym wskazaniem do badania mikroskopowego jest najczęściej stwierdzenie zwiększonego stężenia PSA w surowicy, a czasem wynik badania palcem przez odbytnicę. Nie zaleca się rutynowego wykonywania badań przesiewowych w kierunku raka stercza.

Wybór metody leczenia uzależniony jest od zaawansowania choroby oraz stanu ogólnego i wieku chorego (oczekiwanej długości życia). Leczenie radykalne (operacyjne lub radioterapia) ma zastosowanie u chorych na raka ograniczonego wyłącznie do gruczołu krokowego (cT1–2 N0 M0 w przypadku leczenia operacyjnego oraz cT1–T3 N0 M0 i w wybranych przypadkach T4 oraz N(+ w przypadku radioterapii), przy spodziewanym czasie przeżycia naturalnego ≥ 10 lat.

Wraz z rozpowszechnieniem oznaczania stężenia PSA u mężczyzn bez objawów choroby zwiększył się odsetek wykrywania raków mogących nie mieć znaczenia klinicznego (nowotworów, które niewykryte nie wpłynęłyby na skrócenie życia). W celu uniknięcia wdrażania potencjalnie niepotrzebnego i wiążącego się powikłaniami leczenia u takich chorych można zastosować aktywną obserwację, a rozpoczęcie ewentualnej terapii radykalnej odroczyć.

Opis wnioskowanego świadczenia

Zogniskowana wiązka fal ultradźwiękowych o dużej energii (HIFU - High-Intensity Focused Ultrasound) należy do miejscowych metod leczenia raka stercza.

Skupiona wiązka fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu składa się z zogniskowanych fal ultradźwiękowych emitowanych z przetwornika, która powoduje zniszczenie tkanki poprzez mechaniczne i termiczne działanie, również poprzez kawitację (tworzenie jam martwiczych). Celem HIFU jest podgrzanie tkanki nowotworowej do temperatury powyżej 65°C, aż powstanie martwica skrzepowa. W HIFU używa się dwu ultradźwiękowych przetworników (terapeutycznego i obrazującego) umieszczanych w odbytnicy. Przetwornik terapeutyczny generuje energię akustyczną wysokiej intensywności ogniskowaną w ściśle określonym obszarze tkanki z równoczesnym obrazowaniem TRUS (transrectal ultrasonography). Energia ta wytwarza wysoką temperaturę oraz kawitację wewnątrzkomórkową w ogniskowym punkcie leczonej tkanki, powodując nieodwracalną niedokrwinną martwicę. HIFU, wykorzystując zasadę ogniskowania fali ultradźwiękowej w określonym miejscu powoduje, że tkanki poza tym miejscem nie są uszkodzane. Cecha ta, w przeciwieństwie do radioterapii, pozwala na wielokrotne wykonywanie tej procedury u jednego pacjenta. Śluzówka odbytnicy jest chłodzona i jej temperatura aktywnie monitorowana w trakcie leczenia, co zapobiega jej nagrzanemu i uszkodzeniu. Ruch głowicy jest wykonywany robotycznie według wcześniej zaplanowanego schematu celem objęcia całego gruczołu. W niektórych przypadkach może być wykonywana jako procedura jednodniowej hospitalizacji.

HIFU jest wykonywana w znieczuleniu ogólnym lub znieczuleniu rdzeniowym. Zabieg wymaga czasu, około 10 g tkanki stercza jest niszczone w ciągu godziny.

Obecnie w Europie stosowane są dwa urządzenia do leczenia raka gruczołu krokowego skupioną wiązką ultradźwiękową – Ablatherm® (EDAP TMS S.A., Francja) oraz Sonablate® 500 (Focus Surgery Inc., USA). Stosowanie ich między innymi w Europie, Kanadzie i Azji jest dopuszczone w leczeniu raka gruczołu krokowego ograniczonego do narządu, natomiast w USA stosuje się je tylko w ramach badań klinicznych.

Oba urządzenia nie uszkodzają tkanek między głowicą a ogniskiem choroby. W przypadku urządzenia Ablatherm, gdzie głębokość działania jest mniejsza, wykonuje się rutynowo TURP przed zabiegiem, a także różnicuje się automatyczne dawkowanie energii według programów (Primary HIFU, HIFU Retreatment, Radiotherapy Failure, Brachytherapy Failure). Sonablate wymaga większej roli chirurga w sterowaniu głowicą, ustalania ogniskowej, energii i mocy. Urządzenie z USA ocenia także przepływy naczyniowe wokół pęczka naczyniowo-nerwowego, aby zminimalizować uszkodzenia tych struktur, wtedy gdy jest to możliwe.

Oba systemy (Ablatherm® oraz Sonablate® 500) są dopuszczone do sprzedaży na terenie Unii Europejskiej. Produkt Ablatherm® został oznaczony znakiem CE w 2000 roku, natomiast produkt Sonablate® 500 w 2001 roku.

Zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego, dołączoną do zlecenia MZ, kryteria włączenia chorego do leczenia są precyzyjne. Na podstawie badań i doświadczenia urologów wykonujących te zabiegi kryteria włączenia obejmują: stopień zaawansowania raka: ograniczony do gruczołu, T1- T2 N0 M0; współczynnik Gleasona ≤ 7 ; PSA < 15 ng/ml (pierwotny pomiar PSA); objętość prostaty ≤ 40 ml; błona śluzowa odbytnicy bez zmian chorobowych, o normalnej anatomii (grubość ściany odbytnicy < 8 mm); brak symptomów oznaczających choroby układu moczowego; pacjenci nie kwalifikujący się do prostatektomii radykalnej; pacjenci nie zgadzający się na radykalny zabieg chirurgiczny; pacjenci po nieskutecznej brachyterapii; pacjenci z miejscową wznową po radioterapii; pacjenci z miejscową wznową po prostatektomii radykalnej.

Oceniana technologia jest aktualnie stosowana w Polsce, a także finansowana ze środków publicznych w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego w grupie JGP L45 (5.51.01.0011044 -Endoskopowe zabiegi gruczołu krokowego lub pęcherza moczowego) - procedura 60.63 Przewodnicząca ablacja stercza skupioną wiązką fal ultradźwiękowych (HIFU).

Alternatywna technologia medyczna

Na podstawie odnalezionych rekomendacji, wytycznych postępowania klinicznego a także opinii ekspertów stwierdza się, iż terapiami radykalnymi o ugruntowanej pozycji w leczeniu pierwotnym pacjentów z rakiem gruczołu krokowego są: radykalna prostatektomia oraz radioterapia (teleradioterapia i brachyterapia).

Wśród terapii ratunkowych, w przypadku wznowy miejscowej, wytyczne wśród opcji terapeutycznych wymieniają także prostatektomię i radioterapię, jednak jeden z ekspertów klinicznych wskazuje, że w przypadku wznowy miejscowej po radioterapii brak jest opcji terapeutycznych z wyjątkiem HIFU oraz, obciążonego dużym ryzykiem powikłań, zabiegu operacyjnego.

Zarówno radykalna prostatektomia, jak również radioterapia (z pól zewnętrznych - teleradioterapia oraz brachyterapia) są stosowane i finansowane ze środków publicznych w Polsce.

Skuteczność kliniczna

W ramach niniejszej oceny odnaleziono 5 badań klinicznych z grupą kontrolną oceniających efektywność kliniczną HIFU względem prostatektomii lub radioterapii (radioterapii z pól zewnętrznych i/lub brachyterapii) w terapii pierwotnej raka gruczołu krokowego, 10 serii przypadków i 15 przeglądów systematycznych. Trzy spośród 5 badań z grupą kontrolną opublikowano do tej pory jedynie w formie doniesienia konferencyjnego. Odnalezione prace to prospektywne lub retrospektywne badania obserwacyjne z grupą kontrolną, które obejmują łącznie 1 521 pacjentów.

Większość odnalezionych przeglądów systematycznych wskazuje, że HIFU pozwala na skuteczną kontrolę objawów choroby w krótkim i średnim okresie. Odnalezione w ramach przeglądów systematycznych badania kliniczne bez grupy kontrolnej potwierdzają skuteczność HIFU w terapii zarówno pojedynczych ognisk, jak również całego gruczołu krokowego w ramach leczenia I rzutu oraz w przypadku nawrotu po nieskutecznej radioterapii. W jednym opracowaniu (Banos Alvarez 2013) autorzy wskazują, że nieco lepsze efekty terapeutyczne u pacjentów z RGK ograniczonym do narządu można uzyskać przy pomocy krioterapii niż HIFU. W niektórych pracach (w tym Ranjan

2008, Cordiero 2012) autorzy wskazują na zbliżoną skuteczność HIFU i innych metod terapii raka gruczołu krokowego, aczkolwiek równocześnie podkreślają konieczność potwierdzenia tych wniosków w długoterminowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną.

W większości odnalezionych przeglądów systematycznych podkreśla się fakt, iż do tej pory nie przeprowadzono badań randomizowanych czy też innych badań klinicznych z grupą kontrolną, które umożliwiałyby bezpośrednie porównanie HIFU z obecnie standardowo stosowanymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu raka gruczołu krokowego oraz brak badań klinicznych potwierdzających skuteczność terapii HIFU w długim okresie obserwacji. W związku z tymi ograniczeniami, pomimo obiecujących wyników dotyczących efektywności HIFU raportowanych w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, autorzy przeglądów systematycznych wstrzymują się we wskazaniu HIFU jako metody, która mogłaby być powszechnie stosowana w terapii raka gruczołu krokowego.

HIFU vs radykalna prostatektomia

Odnaleziono 2 pierwotne badania kliniczne porównujące HIFU z prostatektomią radykalną w leczeniu pierwotnym raka gruczołu krokowego (Crouzet 2014a, Gelet 2004). Obie prace to jednośrodkowe badania obserwacyjne przeprowadzone we Francji. Badanie Crouzet 2014a zostało opublikowane do tej pory jedynie w formie doniesienia konferencyjnego. W 2 badaniach łącznie uczestniczyło 945 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Pacjenci zostali dopasowani do porównywanych grup pod względem czynników prognostycznych, takich jak poziom PSA, wynik w skali Gleason i stadium kliniczne w pracy Crouzet 2014a oraz pod względem grup ryzyka według D'Amico w pracy Gelet 2004. Do badania Gelet 2004 włączono pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w stopniu zaawansowania T1-T2, natomiast w odniesieniu do pracy Crouzet 2014a brak informacji odnośnie do stopnia zaawansowania choroby u pacjentów uczestniczących w badaniu. W żadnej z prac nie wskazano, jakie urządzenie zostało zastosowane do zabiegu HIFU. Wiarygodność metodyczną obydwu prac oceniono w ramach niniejszej analizy na 5 punktów na 8 możliwych w skali NICE 2003.

W badaniu klinicznym Crouzet 2014a nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do: 9-letniego wskaźnika przeżycia całkowitego – 89% vs 89% ($p=0,186$), 9-letniego wskaźnika przeżycia swoistego dla raka – 97% vs 97% ($p=0,312$), 9-letniego wskaźnika przeżycia wolnego od przerzutów – 94% vs 97% ($p=0,107$), odsetka pacjentów wymagających hormonalnej terapii paliatywnej (86% vs 87%) w 9-letnim okresie ($p=0,271$).

W pracy tej wykazano natomiast, że terapia HIFU w porównaniu do radykalnej prostatektomii istotnie statystycznie zwiększa ryzyko konieczności wprowadzenia terapii ratującej z zastosowaniem EBRT w 7-letnim okresie ($p=0,001$). Wskaźnik przeżycia bez konieczności terapii ratującej EBRT w grupie HIFU wyniósł 62%, natomiast w grupie RP - 78%.

W pracy Gelet 2004, 4-letni wskaźnik przeżycia wolnego od konieczności wprowadzenia terapii adjuwantowej nie różnił się istotnie pomiędzy grupami ($p=0,85$). W grupie HIFU, u 22% (44 z 200 pacjentów) pacjentów wprowadzono terapię adjuwantową z powodu pozytywnego wyniku biopsji (22 pacjentów) i rosnącego poziomu PSA (22 pacjentów). Jako terapię adjuwantową w grupie HIFU zastosowano EBRT u 29 pacjentów oraz hormonoterapię u 15 pacjentów. W grupie RP terapię adjuwantową zastosowano u 23,6% (37 ze 157 pacjentów) pacjentów, czego powodem była wznowa biochemiczna ($PSA>0,2$) u 19 pacjentów i dodatnie marginesy chirurgiczne u 18 pacjentów. Jako terapię adjuwantową w grupie RP zastosowano EBRT u 32 chorych, hormonoterapię u 4 pacjentów, a u 1 pacjenta terapię łączoną. W pracy tej nie wykazano także istotnych statystycznie różnic pomiędzy RP i HIFU w analizie przeprowadzonej w obrębie poszczególnych grup ryzyka.

HIFU vs radioterapia

Odnaleziono 3 pierwotne badania kliniczne porównujące HIFU z radioterapią (EBRT – radioterapia z pól zewnętrznych/BT - brachyterapia) w leczeniu pierwotnym raka gruczołu krokowego (HIFU vs EBRT - Crouzet 2014b, HIFU vs BT - Barret 2013, HIFU vs BT vs EBRT - Solovov 2013). Dwie prace to jednośrodkowe badania obserwacyjne przeprowadzone we Francji, natomiast w przypadku badania Solovov 2013 brak danych odnośnie do ośrodka, w którym zostało przeprowadzone. Badania

Crouzet 2014b oraz Solovov 2013 zostały opublikowane do tej pory jedynie w formie doniesienia konferencyjnego.

W badaniu Crouzet 2014b uczestniczyło 190 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego o umiarkowanym ryzyku progresji choroby, a w każdej z porównywanych grup (HIFU vs EBRT) uczestniczyło po 95 pacjentów dopasowanych pod względem czynników prognostycznych takich jak poziom PSA oraz wynik w skali Gleason. W pracy Barret 2013 włączono 106 pacjentów poddanych różnego rodzaju terapii ogniskowej, z czego u 21 chorych zastosowano HIFU, natomiast u 12 pacjentów zastosowano brachyterapię (pozostali pacjenci byli leczeni krioterapią – 50 chorych lub terapią fotodynamiczną – 23 pacjentów). W pracy tej podano, iż terapię HIFU prowadzono z wykorzystaniem urządzenia Ablatherm®. W badaniu Solovov 2013 uczestniczyło natomiast 280 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego o wysokim ryzyku progresji (133 pacjentów poddano zabiegowi HIFU, 58 było leczonych brachyterapią, natomiast 89 było leczonych EBRT). Wiarygodność metodyczna prac jest zróżnicowana i oceniono ją w ramach niniejszej analizy na 3 do 6 punktów na 8 możliwych w skali NICE 2003.

W badaniu klinicznym Crouzet 2014b nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy HIFU a EBRT w odniesieniu do: 5-letniego wskaźnika przeżycia wolnego od progresji – 47% vs 52% ($p=0,311$), 7-letniego wskaźnika przeżycia swoistego dla raka – 100% vs 100% ($p=0,932$), 7-letniego wskaźnika przeżycia wolnego od przerzutów – 100% vs 98% ($p=0,941$). W pracy tej stwierdzono, iż terapia HIFU istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko konieczności wprowadzenia antyandrogenowej terapii ratującej (paliatywna terapia hormonalna) w 5-letnim okresie ($p=0,002$). Odsetek pacjentów niewymagających takiej terapii w grupie HIFU wynosił 85%, natomiast w grupie EBRT - 58%. 7-letni wskaźnik przeżycia całkowitego był natomiast wyższy w grupie EBRT w porównaniu z HIFU ($p=0,043$).

W pracy Berret 2013, w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 9 miesięcy, nie odnotowano zgonu ani przerzutów w grupie poddanej zarówno terapii HIFU, jak również BT. Po 12 miesiącach od zabiegu mediana PSA w grupie HIFU wynosiła 3,1 ng/ml, a w grupie BT 2,8 ng/ml. W badaniu oceniono dolegliwości związane z oddawaniem moczu za pomocą skali IPSS (International Prostate Symptom Score) oraz funkcjonowanie seksualne za pomocą skali IIEF-5 (International Index of Erectile Function). Po 12 miesiącach od zabiegu nieco korzystniejszy wynik w skali IPSS uzyskano w grupie HIFU niż w grupie BT, natomiast mediana wyniku w skali IIEF-5 była identyczna w obu ocenianych grupach. U 5 z 21 pacjentów poddanych zabiegowi HIFU stwierdzono zatrzymanie moczu, nie odnotowano natomiast żadnych powikłań w grupie BT.

W badaniu Solovov 2013 wykazano, iż HIFU stosowane u pacjentów z wysokim ryzykiem progresji choroby daje lepsze wyniki (niższy odsetek pacjentów z progresją choroby) niż brachyterapia lub EBRT.

Terapia ratunkowa raka gruczołu krokowego

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych ani innych badań klinicznych z grupą kontrolną dotyczących oceny efektywności klinicznej terapii ratującej za pomocą HIFU u pacjentów ze wznową raka gruczołu krokowego po wcześniejszej radykalnej prostatektomii lub radioterapii. Wobec braku badań klinicznych z grupą kontrolną w analizie uwzględniono 10 prac o niższym poziomie wiarygodności, których wyniki zostały opublikowane w 14 doniesieniach naukowych (wyniki badania Murat 2009 opisano w 4 publikacjach, a badania Ahmed 2012a w 2 publikacjach, natomiast wyniki pozostałych badań klinicznych w pojedynczych doniesieniach naukowych). Odnalezione prace to, serie przypadków – badania typu pretest/posttest (IVA). Wiarygodność metodyczną prac oceniono na 4 do 8 punktów na 8 możliwych w skali NICE 2003. Większość prac to badania jednośrodkowe, z wyjątkiem badań Ahmed 2012a oraz Baco 2014, które zostały przeprowadzone w dwóch ośrodkach. Badania prowadzono przede wszystkim we Francji, a także w Norwegii, Niemczech oraz Wielkiej Brytanii, Kanadzie i Japonii.

We wszystkich pracach uczestniczyli pacjenci po nieskutecznej radioterapii (radioterapia z pól zewnętrznych / brachyterapia). W większości prac leczeniem objęto cały gruczoł krokowy, a terapię ogniskową („focal”) zastosowano w dwóch pracach (Ahmed 2012b, Baco 2014). Średni

okres obserwacji wahał się od 9 do 50 miesięcy. W trzech pracach zabieg HIFU przeprowadzono przy pomocy urządzenia Sonablate® (Ahmed 2012a, Ahmed 2012b, Uchida 2010), w pozostałych pracach wykorzystano natomiast urządzenie Ablatherm® (różne generacje).

Wskaźnik niepowodzenia terapii raportowano na różne sposoby w zależności od badania. Niepowodzenie terapii rozumiane jako wzrost stężenia PSA o co najmniej 2 ng/ml od nadiru lub konieczność włączenia terapii hormonalnej ADT podano w 2 badaniach klinicznych i w obu pracach uzyskano podobne wyniki w odniesieniu do tego punktu końcowego – wskaźnik niepowodzenia terapii na poziomie 33,3% i 33% odpowiednio. Zbliżoną definicją niepowodzenia terapii (wzrost PSA na ostatniej wizycie lub włączenie ADT) posłużono się w innym badaniu klinicznym, osiągając poziom wskaźnika niepowodzenia na poziomie 39,1%. Odsetek pacjentów z pozytywnym wynikiem biopsji po zabiegu HIFU raportowano w pięciu badaniach i wynosił on od 19,4% do 44,4% w zależności od badania. W 6 pracach przedstawiono informacje dotyczące odsetka pacjentów, u których rozpoczęto terapię hormonalną (w tym ADT). Odsetek ten wynosił od 17,4% do 55,9%. W jednym z badań u 8,3% pacjentów poziom PSA nie obniżył się po zabiegu HIFU, a w innym u 12,8% pacjentów. Odsetek pacjentów ze wznową biochemiczną raportowano w 3 pracach, która wahała się w granicach od 27,8% do 39,3% pacjentów. Dodatkowo w czterech badaniach klinicznych zaprezentowano dane dotyczące odsetka pacjentów z przerzutami i odsetek ten wahał się od 5,1% do 14,1%.

W 6 pracach (Baco 2014, Ahmed 2012a, Ahmed 2012b, Murat 2009, Crouzet 2012, Poissonnier 2008) przedstawiono wyniki dotyczące wskaźnika przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), do którego obliczenia wykorzystano kryteria Phoenix, a w badaniu Ahmed 2012b dodatkowo kryteria Stuttgart. 12-miesięczny wskaźnik PFS (według kryteriów Phoenix) wynosił od 59% do 83%, 2-letni od 43% do 52%, 3-letni 50%, natomiast 5-letni - 44% (zgodnie z kryteriami Phoenix). W pracy Murat 2009 przedstawiono wskaźnik 3-letniego PFS w podgrupie pacjentów z niskim, umiarkowanym i wysokim ryzykiem progresji choroby, który wynosił odpowiednio 53%, 42% i 25%. Odpowiednio w badaniu Crouzet 2012 odsetki w wyżej wspomnianych grupach ryzyka dla 5-letniego wskaźnika PFS wynosiły 45%, 31% i 21%. W pracy Uchida 2010 5-letni wskaźnik przeżycia wolnego od wznowy biochemicznej wynosił 52%. Wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowitego w badaniu Murat 2009 określono natomiast na poziomie 84%. Wskaźnik 5- i 7-letniego przeżycia swoistego dla raka i wolnego od przerzutów określony w pracy Crouzet 2012 wynosił 80% i 79,6% odpowiednio, a 3- i 5-letni wskaźnik przeżycia swoistego dla raka przedstawiony w badaniu Poissonnier 2008 wynosił 94% i 90%.

Ocena stopnia niepowodzenia terapii różniła się pomiędzy badaniami nawet w zakresie tak samo definiowanych punktów końcowych. Przyczyn różnic w wynikach pomiędzy poszczególnymi badaniami nie udało się ustalić. Badania cechuje duża heterogeniczność w zakresie populacji, a także w zakresie interwencji, długości okresu obserwacji oraz definicji punktów końcowych. W pracach wskazuje się, że czynnikami wpływającym na prawdopodobieństwo niepowodzenia terapii są: stopień zaawansowania choroby, stosowanie terapii hormonalnej przed HIFU, a także wyjściowy poziom czy nadir PSA.

W 6 badaniach przedstawiono informacje na temat mediany poziomu PSA po zabiegu HIFU, która w zależności od badania wahała się w granicach od 0,10 do 0,57 ng/ml.

Ponadto w odnalezionych badaniach dokonano oceny funkcji układu moczowego, funkcji seksualnych oraz jakości życia za pomocą różnych kwestionariuszy. W trzech pracach po zabiegu odnotowano pogorszenie życia płciowego mierzonego za pomocą kwestionariusza IIEF-5, w dwóch z nich zmiany te były istotne statystycznie (Baco 2014, Ahmed 2012a), a w jednej (Ahmed 2012b) nie podano informacji na temat poziomu istotności statystycznej zaobserwowanych różnic. Istotne statystycznie pogorszenie funkcji seksualnych po HIFU odnotowano również w pracy Berge 2010 ($p=0,002$). W pracy tej odnotowano także pogorszenie w jakości erekcji ($p=0,001$) oraz w utrzymaniu moczu ($p=0,001$). W dwóch pracach (Baco 2014, Ahmed 2012a) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zmiany dolegliwości związanych z oddawaniem moczu mierzonych za pomocą kwestionariusza IPSS, a w pracy Ahmed 2012b nie podano informacji na temat poziomu istotności statystycznej uzyskanej zmiany. W badaniu Baco 2014 wykazano istotne statystycznie pogorszenie

w skali ICS oceniającej kontynencję w części A, w części B nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic.

Jakość życia w odnalezionych badaniach oceniano za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-30, RAND SF36 oraz UCLA-PCI, SF-12. W skali EORTC QLQ-30 nie wykazano istotnych statystycznie różnic po zabiegu HIFU w stosunku do wartości przed zabiegiem, zaś wyniki uzyskane w skali RAND SF36 były niejednoznaczne. W skali UCLA-PCI odnotowano pogorszenie wyników w domenach oceniających funkcje układu moczowego i seksualne, natomiast w skali SF-12 pogorszenie wyników po zabiegu HIFU stwierdzono w domenie „Physical”, a w domenie „Mental” nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

HIFU należy do technik małoinwazyjnych. Do najczęstszych powikłań związanych z jej zastosowaniem należą zatrzymanie moczu, zakażenia układu moczowego, nietrzymanie moczu oraz zaburzenia erekcji. Zastosowanie HIFU wiąże się również z ryzykiem wystąpienia przetoki cewkowo-odbytniczej, którą raportowano u <2% leczonych pacjentów.

W ramach oceny nie odnaleziono żadnych komunikatów ani ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania urządzeń do przeprowadzania zabiegu HIFU – Ablatherm i Sonablate.

Zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego do podstawowych powikłań występujących po wykonaniu zabiegu HIFU należą: obrzęk gruczołu krokowego, martwica gruczołu krokowego i związane z tym zatrzymanie moczu oraz objawy z dolnych dróg moczowych (LUTS); konieczność odprowadzenia moczu w postaci przetoki nadłonowej lub cewnika przez okres dłuższy niż 40 dni; przewlekła infekcja układu moczowego; nietrzymanie moczu I stopnia 4-6 %; nietrzymanie moczu II stopnia 2%; nietrzymanie moczu III mniej niż 1%; zaburzenia wzrodu związane z uszkodzeniem pęczków nerwowo naczyniowych; przetoka cewkowo odbytnicza; zwężenie cewki moczowej.

Częstość występowania powikłań po HIFU nie odbiega od częstości występowania powikłań po zastosowaniu innych metod inwazyjnych i jest na niskim poziomie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce zabiegu HIFU stosowanego u mężczyzn w leczeniu raka gruczołu krokowego. W analizie porównano terapię z zastosowaniem HIFU z finansowanymi ze środków publicznych technologiami opcjonalnymi (prostatektomia radykalna, radioterapia z pól zewnętrznych oraz brachyterapia) pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych. Dobór komparatorów oparto na przeprowadzonej analizie klinicznej.

Długość przyjętego horyzontu czasowego analizy jest krótszy niż 1 rok i odpowiada długości przeprowadzenia interwencji – tj. długość hospitalizacji związanej z prostatektomią radykalną lub zabiegiem HIFU albo długość pełnego cyklu terapii w przypadku radioterapii z pól zewnętrznych lub brachyterapii. Ze względu na przyjęty horyzont czasowy analizy nie dyskutowano kosztów.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy). Ze względu na to, iż leczenie raka gruczołu krokowego (uwzględnione w niniejszej analizie technologie medyczne) finansowane jest w całości ze środków publicznych przez płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia), wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego

i świadczeniobiorcy są równe (świadczeniobiorca nie ponosi żadnych kosztów związanych z leczeniem raka gruczołu krokowego w zakresie kategorii kosztowych uwzględnionych w niniejszej analizie).

W ramach analizy ekonomicznej przyjęto założenie, iż oceniane interwencje nie różnią się istotnie statystycznie w odniesieniu do efektywności klinicznej.

W analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu zasobów w polskiej praktyce klinicznej. Wszystkie różnice w kosztach pomiędzy ocenianymi interwencjami ujawniają się w przyjętym dla analizy horyzoncie czasowym.

Koszty bezpośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie nie były oceniane w ramach niniejszej analizy. Zidentyfikowano następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych: koszt prostatektomii radykalnej, koszt radioterapii z pól zewnętrznych, koszt brachyterapii, koszt zabiegu HIFU.

Oceniana technologia jest aktualnie stosowana w Polsce, a także finansowana ze środków publicznych w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, zabieg HIFU znajduje się w grupie JGP L45 (5.51.01.0011044 - Endoskopowe zabiegi gruczołu krokowego lub pęcherza moczowego) - procedura 60.63 Przewodnicząca ablacja sterczą skupioną wiązką fal ultradźwiękowych (HIFU). Procedury z grupy JGP L45 wycenione są na 30 punktów, dlatego, przyjmując wartość 1 punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 zł, koszt HIFU, który jest finansowany ze środków publicznych, wynosi 1 560,00 zł.

Zarówno radykalna prostatektomia, jak również radioterapia (z pól zewnętrznych - teleradioterapia oraz brachyterapia) są także stosowane i finansowane ze środków publicznych w Polsce. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 23/2014/DSOZ), radykalna prostatektomia znajduje się w grupie JGP L31 - procedura 5.51.01.0011031 Radykalna prostatektomia i wyceniana jest na 160 punktów. Przyjmując wartość 1 punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 zł, koszt wykonania prostatektomii radykalnej został oszacowany na poziomie 8 230,00 zł.

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, leczenie teleradioterapią i brachyterapią realizowane jest w ramach Katalogu radioterapii (Załącznik nr 1d do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ) - procedura 5.07.01.0000012 i 5.07.01.0000042 odpowiednio, wycenione jest na 319 punktów za cały cykl leczenia i 180 punktów za cały proces leczenia odpowiednio. Przyjmując wartość 1 punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 zł, koszt teleradioterapii został oszacowany na poziomie 16 588,00 zł, a koszt wykonania brachyterapii został oszacowany na poziomie 9 360,00 zł.

Porównanie całkowitych kosztów różniących pozwala stwierdzić, że technologia oceniana jest tańsza (jest interwencją opłacalną kosztowo) od wszystkich technologii opcjonalnych, a różnica kosztów (koszt inkrementalny) wynosi odpowiednio:

- dla porównania HIFU z prostatektomią radykalną: -6 760,00 zł,
- dla porównania HIFU z radioterapią z pól zewnętrznych: -15 028,00 zł,
- dla porównania HIFU z brachyterapią: -7 800,00 zł.

Uwzględniając natomiast koszt HIFU, zgodnie z opinią eksperta, na poziomie 13 034,65 zł, technologia oceniana jest tańsza (opłacalna kosztowo) względem radioterapii z pól zewnętrznych, a droższa (nieopłacalna kosztowo) względem pozostałych technologii opcjonalnych – prostatektomii radykalnej oraz brachyterapii, i różnica kosztów wynosi odpowiednio:

- dla porównania HIFU z prostatektomią radykalną: 4 714,65 zł,
- dla porównania HIFU z radioterapią z pól zewnętrznych: -3 553,35 zł,

- dla porównania HIFU z brachyterapią: 3 674,65 zł.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet płatnika było oszacowanie przyszłych wydatków płatnika związanych z finansowaniem ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego zabiegu HIFU w terapii chorych na raka gruczołu krokowego.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy). Ze względu na to, iż leczenie raka gruczołu krokowego (uwzględnione w niniejszej analizie technologie medyczne) finansowane jest w całości ze środków publicznych przez płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia), wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy są równe (świadczeniobiorca nie ponosi żadnych kosztów związanych z leczeniem raka gruczołu krokowego w zakresie kategorii kosztowych uwzględnionych w niniejszej analizie).

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od początku stycznia 2015 roku do końca grudnia 2016 roku. Koszty interwencji uwzględnianych w analizie wpływu na budżet obejmowały: koszt HIFU (wg aktualnego rozporządzenia NFZ – JGP L45 oraz wg opinii eksperta), koszt prostatektomii radykalnej, koszt radioterapii z pól zewnętrznych, koszt brachyterapii.

HIFU jest obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego (grupa JGP – L45), w ramach analizy rozważono dwa scenariusze. W pierwszym przypadku założono, iż wycena HIFU pozostanie na dotychczasowym poziomie, natomiast w drugim scenariuszu przyjęto, iż koszt HIFU jest wyższy niż obecna wycena (wycenę procedury oparto na opinii eksperta). Oba scenariusze różnią się, obok kosztu HIFU, poziomem wielkości populacji leczonej HIFU (założono, iż w przypadku zmiany wyceny świadczenia HIFU, zmieni się również liczba pacjentów leczona HIFU ze środków publicznych).

Prognozowana wielkość populacji chorych, którzy w danym roku będą leczeni HIFU w terapii raka gruczołu krokowego w przypadku dalszego finansowania HIFU ze środków publicznych w tym wskazaniu na obecnym poziomie (1 560,00 zł / zabieg) wynosić będzie najprawdopodobniej 152 pacjentów (od 122 do 183 chorych) w 2015 r. oraz 206 pacjentów (od 165 do 248 chorych) w 2016 roku. Przy założeniu zmiany poziomu finansowania HIFU (wzrost do poziomu 13 034,65 zł/zabieg) populacja ta będzie wynosić najprawdopodobniej odpowiednio 249 (od 199 do 299) oraz 448 (od 358 do 538) pacjentów.

Zakładając utrzymanie finansowania HIFU na obecnym poziomie wydatki płatnika publicznego na uwzględnione w niniejszej analizie interwencje w terapii RGK wynosić będą najprawdopodobniej 94,4 mln zł (od 94,1 do 94,7 mln zł) w 2015 roku oraz 101,4 mln zł (od 100,9 do 101,8 mln zł) w 2016 roku, z tego na finansowanie zabiegów HIFU zostanie przeznaczony najprawdopodobniej 237 tys. zł (od 190 do 285 tys. zł) oraz 321 tys. zł (od 257 do 387 tys. zł) odpowiednio.

W scenariuszu analizy uwzględniającym zmianę poziomu finansowania HIFU ze środków publicznych realizacja scenariusza „nowego” w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego. Wydatki płatnika publicznego na uwzględnione w niniejszej analizie interwencje wzrosną najprawdopodobniej o 1,9 mln zł (od 1,5 do 2,3 mln zł) w 2015 roku oraz o 2,7 mln zł (od 2,2 do 3,3 mln zł) w 2016 roku, natomiast wydatki inkrementalne na finansowanie zabiegów HIFU wynosić będą najprawdopodobniej 3,0 mln zł (od 2,4 do 3,6 mln zł) oraz 5,5 mln zł (od 4,4 do 6,6 mln zł) odpowiednio.

Finansowanie HIFU w ocenianym wskazaniu (leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego) ze środków publicznych w Polsce nie powoduje istotnych konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorze ochrony zdrowia, natomiast zwiększa liczbę dostępnych opcji terapeutycznych, które mogą być oferowane pacjentom w ocenianym stanie klinicznym. Łącznie na wszystkie świadczenia

zdrowotne u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego NFZ wydaje rocznie około 150 mln zł i w 2013 roku była to kwota 156,3 mln zł.

Na leczenie radykalne raka gruczołu krokowego z zastosowaniem prostatektomii radykalnej wydano w 2013 roku ponad 27 mln zł, podczas gdy na leczenie z zastosowaniem HIFU wydano w tym samym roku tylko około 34 tys. zł i zabieg przeprowadzono u 25 pacjentów. Zauważa się wzrost liczby świadczeń HIFU (69 zabiegów HIFU finansowanych ze środków publicznych w pierwszych 8 miesiącach 2014 r.), jednak ze względu na specyfikę choroby, a także specyfikę ocenianej interwencji, wydaje się, że procedura HIFU nie zastąpi całkowicie standardowych terapii radykalnych stosowanych w leczeniu raka gruczołu krokowego.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii medycznej w ocenianym wskazaniu.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono 16 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia raka gruczołu krokowego (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego – Meder 2011, Senkus-Konefka 2007, EAU-PTU 2004 rekomendacja Europejskiego Towarzystwa Urologicznego przyjęta przez Polskie Towarzystwo Urologiczne, EAU 2014 European Association of Urology, ESMO 2013 European Society for Medical Oncology, NICE (2005,2012,2014) National Institute for Health and Clinical Excellence, Prescrire 2012, CUA 2013 Canadian Urological Association, AUA 2007 American Urological Association, NCCN 2014 National Comprehensive Cancer Network, NCI 2014 National Cancer Institute, CCA/ACN 2010 Cancer Council Australia / Australian Cancer Network, Alberta Health Services 2013, Prostate Cancer Taskforce 2013 Agenas 2011 Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali).

W odnalezionych wytycznych i rekomendacjach klinicznych HIFU jest wskazywana jako jedna z opcji leczenia radykalnego rekomendowanych do stosowania w terapii pierwotnej u pacjentów z RGK ograniczonym do stercza (T1-T2), a w części z odnalezionych prac również u pacjentów z RGK ze wznową miejscową po radioterapii (jako jedna z opcji terapii ratującej). W wytycznych NICE stwierdza się, że HIFU należy oferować zwłaszcza pacjentom z nowotworem, który jest ograniczony do jednego płata gruczołu krokowego. Większość odnalezionych rekomendacji wskazuje na HIFU jako niestandardową metodę terapeutyczną i/lub zaleca jej stosowanie wyłącznie w ramach badań klinicznych (w tym rekomendacje PTOK, NICE oraz Alberta Health Services).

Spośród wybranych instytucji zagranicznych żadna nie wydała rekomendacji odnoszących się wprost do poziomu i sposobu finansowania HIFU ze środków publicznych. Rekomendacje NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) oraz CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) dotyczyły przede wszystkim oceny zastosowania HIFU i miejsca tej interwencji w procesie terapeutycznym raka gruczołu krokowego (zarówno z Wielkiej Brytanii, jak i w Kanadzie leczenie RGK z zastosowaniem HIFU jest finansowane w ramach ubezpieczenia prywatnego). We Francji, wobec braku dobrej jakości danych klinicznych dla HIFU, w tym danych dotyczących skuteczności w długim okresie czasu oraz danych umożliwiających porównanie z innymi opcjami, wydano natomiast decyzję o warunkowym finansowaniu HIFU ze środków publicznych do czasu ponownej oceny (założono, iż ocena może zostać przeprowadzona najwcześniej w 2015 roku).

Całkowite finansowanie ze środków publicznych procedury HIFU jest realizowane jedynie w trzech krajach europejskich (Niemcy, Włochy, Francja). We Francji, HIFU jest finansowane warunkowo od lutego 2011 roku. W pozostałych krajach europejskich technologia HIFU stosowana w leczeniu raka gruczołu krokowego nie jest finansowana ze środków publicznych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 08.11.2011 r. (znak: MZ-OZG-73-25970-4/JC/11), w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej Leczenie raka stercza skupioną wiązką ultradźwięków (HIFU) jako świadczenia gwarantowanego, na podstawie art. 31c ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 350/2014 z dnia 1 grudnia 2014 r. w sprawie zakwalifikowania/niezasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka stercza skupioną wiązką ultradźwiękową (HIFU)” jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 350/2014 z dnia 1 grudnia 2014 r. w sprawie zakwalifikowania/niezasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka stercza skupioną wiązką ultradźwiękową (HIFU)” jako świadczenia gwarantowanego
2. Ocena Świadczenia Opieki zdrowotnej: Leczenie raka stercza skupioną wiązką ultradźwiękową (HIFU) Wersja 1.00, Kraków, listopad 2014 Autorzy: [REDAKTOR]
[REDAKTOR] Pracownia HTA