



*Ministero della Salute*



# **HTA REPORT**

## **Trattamento del carcinoma della prostata mediante termoablazione con HIFU**

**Versione finale**

**Luglio 2011**



# Contributi

## Autori

Maria Rosaria Perrini, Antonio Migliore, Tom Jefferson e Marina Cerbo

## Autore di riferimento

Maria Rosaria Perrini ([perrini@agenas.it](mailto:perrini@agenas.it))

## Esperti

Pier Francesco Bassi  
UO di Urologia  
Università Cattolica del Sacro Cuore Policlinico "A. Gemelli"  
Roma (Italia)

Mirella Corio  
Sez. Innovazione sperimentazione e sviluppo  
Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali  
Roma (Italia)

## Revisori esterni

Umberto V. Maestroni  
UO di Urologia  
Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma  
Parma (Italia)

Caroline Obyn  
KCE – Belgian Health Care Knowledge Centre  
Bruxelles (Belgio)

Sergio Pontecorvi  
Edap Technomed Italia S.r.l.  
Roma (Italia)

Trevor Schuler  
Division of Urology  
University of Alberta  
Alberta (Canada)

## Ringraziamenti

Gli Autori e Agenas ringraziano tutti i revisori per gli interessanti punti di discussione forniti, tutti i dirigenti dei centri partecipanti alla survey e tutto il personale medico coinvolto. Si ringrazia inoltre Marisa Warmuth (Ludwig Boltzmann Institut für HTA, Vienna) per il suo rilevante contributo nella fase di pre-assessment, Simona Paone (Agenas, Roma) e Françoise Mambourg (KCE, Bruxelles) per il supporto fornito in fase di revisione.



# HTA REPORT

## Trattamento del carcinoma della prostata mediante termoablazione con HIFU (*High Intensity Focused Ultrasound*)

### INDICE

Prefazione.....	i
Sommario.....	iii
Sintesi.....	vii
<b>1. Introduzione</b>	
1.1 Problema clinico.....	1
1.2 Dati epidemiologici.....	1
1.3 Trattamenti e percorsi clinici.....	3
<b>2. Tecnologia, procedura e alternative</b>	
2.1 Descrizione della tecnologia e della procedura.....	7
2.2 Stato regolatorio della tecnologia.....	7
2.3 Terapie alternative.....	8
<b>3. Obiettivi del report: policy question e quesiti di ricerca</b>	9
<b>4. Valutazione dell'evidenza</b>	
4.1 Metodi.....	11
4.2 Risultati della revisione della letteratura.....	11
4.3 Discussione sull'evidenza clinica.....	14
<b>5. Analisi di contesto</b>	
5.1 Introduzione all'analisi di contesto.....	21
5.2 Metodi.....	21
5.3 Risultati.....	22
5.3.1 <i>Dettagli struttura e referenti (parte 1 di 3 del questionario)</i> .....	22
5.3.2 <i>Popolazione di riferimento e percorsi (parte 2 di 3 del questionario)</i> .....	23
5.3.3 <i>Casistica e dettagli sul trattamento (parte 3 di 3 del questionario)</i> .....	26
5.4 Considerazioni finali sul contesto italiano.....	28
<b>6. Valutazione economica</b>	
6.1 Introduzione alle valutazioni economiche.....	29
6.2 Metodi.....	29
6.2.1 <i>Ricerche bibliografiche</i> .....	29
6.2.2 <i>Analisi di contesto</i> .....	30
6.3 Risultati.....	31
6.3.1 <i>Evidenza da studi pubblicati</i> .....	31
6.3.2 <i>Analisi di contesto</i> .....	31
6.3.3 <i>Stima del costo totale della procedura HIFU</i> .....	36
6.4 Discussione.....	38
<b>7. Considerazioni sull'accettabilità da parte dei pazienti</b>	
7.1 Introduzione.....	41
7.2 Trattamento contro strategie osservazionali.....	41



<b>8. Discussione</b> .....	45
<b>9. Raccomandazioni</b> .....	47
<b>10. Finanziamento</b> .....	49
<b>11. Dichiarazione di conflitto di interessi</b> .....	51
<b>Lista di acronimi e abbreviazioni</b> .....	53
<b>Bibliografia</b> .....	55
<b>Appendice 1</b> .....	59
<b>Appendice 2</b> .....	61
<b>Appendice 3</b> .....	63
<b>Appendice 4</b> .....	69
<b>Appendice 5</b> .....	75
<b>Appendice 6</b> .....	77
<b>Appendice 7</b> .....	79





## Prefazione

Quest'anno Agenas ha prodotto, su mandato del Ministero della Salute (Commissione Unica Dispositivi Medici - CUD), un report di Health Technology Assessment (HTA) sul trattamento del carcinoma della prostata mediante termoablazione con HIFU (High Intensity Focused Ultrasound). Tale prodotto è frutto di un lungo e laborioso processo di consultazione con esperti, revisori (interni ed esterni), produttori e altri stakeholder.

Il report è stato sviluppato a partire dal seguente quesito: "Sulla base delle evidenze a oggi disponibili, è possibile fornire indicazioni in merito all'utilizzo dell'HIFU per il trattamento del carcinoma prostatico localizzato nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale (SSN)?" Oltre ad esplorare i domini dell'efficacia e della sicurezza sono stati quindi raccolti e analizzati dati relativi alla diffusione e ai costi della tecnologia impiegata.

La revisione sistematica della letteratura ha consentito di sintetizzare le più recenti evidenze di efficacia clinica mentre, attraverso una survey su tutti i centri del SSN provvisti della tecnologia HIFU, è stato possibile ottenere una panoramica quanto mai esaustiva sulla sua diffusione e su alcuni trend di utilizzo.

Attualmente la procedura non è associata ad una tariffa di rimborso specifica ma ciononostante la diffusione della tecnologia HIFU sul territorio nazionale appare rilevante: ben 29 centri del SSN risultano esserne dotati.

Da quanto emerso è possibile affermare che la procedura in esame è supportata esclusivamente da prove di efficacia di natura non-comparativa che ne suggeriscono un utilizzo "investigazionale", cioè quantomeno supportato da strumenti atti a generare evidenza di efficacia clinica (es. registri).

La non disponibilità di dati di efficacia comparativa ha inciso sull'analisi economica, limitandola nello specifico ad una analisi dei costi. Tali dati dovrebbero essere noti al termine dei trial attualmente in corso (es. PIVOT, ProtecT study, START trial) e permetteranno analisi maggiormente approfondite.

Fulvio Moirano  
Direttore Agenas



# Sommario

## In breve

Abbiamo valutato l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo della tecnologia HIFU (*high intensity focused ultrasound*) per il trattamento del carcinoma della prostata e riportato dati sulla diffusione e sui costi di tale tecnologia in Italia.

## Introduzione

Il carcinoma della prostata rappresenta uno dei tumori più comuni negli uomini. La sua incidenza aumenta con l'età e l'insorgenza è rara prima dei 50 anni. Il carcinoma della prostata è definito localizzato quando il tumore è confinato alla capsula prostatica o ha una sola estensione extra-prostatica (pazienti T1 e T2), senza estensioni nelle vescicole seminali o nei linfonodi regionali e/o in altri organi. L'insorgenza del carcinoma della prostata è asintomatica nella maggior parte dei casi. Tuttavia, aumento della frequenza urinaria, flusso urinario debole, ostruzione urinaria, infezioni delle basse vie urinarie e inadeguato svuotamento della vescica possono essere comunemente accusati. Altri sintomi possono essere disfunzione erettile ed ematuria. La diagnosi di carcinoma della prostata è stabilita dalla biopsia transrettale ecoguidata, di solito dopo anomali livelli ematici di PSA o dall'esplorazione digito-rettale, o attraverso entrambe le metodiche.

In Europa l'incidenza del carcinoma della prostata è di 55 casi per 100.000 abitanti e il tasso di mortalità è pari a 22,6 morti ogni 100.000 abitanti. In Italia il carcinoma della prostata è il tumore più comune negli uomini con una stima di 36.500 nuovi casi nel 2008.

Secondo le più recenti linee guida, i pazienti T1-T2 hanno a disposizione sia strategie di tipo conservativo che terapeutiche. Non ci sono prove definitive sulla superiorità di un trattamento sugli altri: i vantaggi e i rischi di ciascuna scelta sono ancora oggetto di discussione. Il miglior trattamento è correlato all'età del paziente, al suo stato di salute, alla sua accettazione delle complicazioni correlate al trattamento, alle controindicazioni per la chirurgia.

La termoablazione HIFU rappresenta un nuovo trattamento minimamente invasivo per il carcinoma della prostata che, attraverso l'effetto termico e meccanico degli ultrasuoni, distrugge i tessuti patologici senza danneggiare quelli adiacenti.

## Obiettivo

Valutare se, sulla base delle evidenze disponibili, è possibile fornire una guida sull'utilizzo dell'HIFU per il trattamento del carcinoma della prostata localizzato nel contesto del Servizio Sanitario Nazionale.

## Metodi

Abbiamo effettuato ricerche bibliografiche di studi primari e secondari per identificare e valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento HIFU del carcinoma della prostata rispetto a trattamenti alternativi nella

popolazione target, cioè maschi con carcinoma prostatico localizzato (T1-T2), livello di rischio basso o intermedio, trattati con intento curativo. Abbiamo condotto una survey nazionale presso tutti i centri che erogano la procedura HIFU allo scopo di ottenere tutte le informazioni relative all'utilizzo della tecnologia. Abbiamo effettuato una revisione degli studi economici pubblicati tra il 2008 e il 2010. Abbiamo sviluppato l'analisi dei costi elaborando tutti i dati relativi al trattamento.

## Risultati

Abbiamo aggiornato la revisione sistematica più recente (Warmuth et al.). Nella nostra revisione abbiamo incluso 17 degli studi già inclusi da Warmuth et al. più ulteriori 6 studi. I 23 studi estratti erano tutti serie di casi. La popolazione trattata variava da 19 a 517 pazienti. Tutti gli studi inclusi presentavano un follow-up medio limitato. Il sistema Ablatherm HIFU è stato utilizzato in 13 studi (1.920 pazienti) mentre il sistema Sonablate 500 è stato utilizzato in 10 studi (1.311 pazienti). La frequenza di esecuzione della TURP prima o concomitante alla procedura HIFU era riportata in 10 dei 23 studi inclusi. La frequenza di somministrazione della terapia adiuvante di deprivazione androgenica era riportata in 18 dei 23 studi inclusi. Il tasso di sopravvivenza libera da progressione biochimica era riportato in tutti gli studi tranne uno, così come il tasso di biopsia negativa (non riportato in 4 studi). Il tasso di sopravvivenza globale, così come il tasso di sopravvivenza specifico per cancro alla prostata, non era generalmente riportato (solo in 5 e 7 studi rispettivamente).

iv

Gli outcome correlati alla qualità della vita e alla valutazione funzionale del flusso urinario, sono stati valutati in 7 studi. Tutti gli studi riportavano in dettaglio gli eventi avversi correlati al retto e al tratto urinario mentre outcome relativi al dolore non erano riportati in tutti i casi. L'analisi della potenza sessuale è stata effettuata nel pre- e post-operatorio nella maggior parte degli studi inclusi.

Per quanto riguarda la sicurezza del trattamento HIFU sono stati osservati: fistole uretro-rettali, eventi avversi correlati al tratto urinario e incontinenza urinaria.

Dalla nostra analisi di contesto è emerso che su un totale di 29 centri, 9 hanno acquistato il sistema HIFU, 17 lo hanno noleggiato, 3 centri non hanno fornito questo tipo di informazione. La survey sul territorio ha coinvolto 29 centri, 14 dei quali hanno compilato e fatto pervenire il questionario.

Abbiamo stimato il costo per procedura HIFU sommando tutti gli elementi di costo calcolati all'interno delle seguenti ipotesi: costo della tecnologia (noleggio), il costo delle risorse umane coinvolte (1 o 2 medici e 1 o 2 infermieri) e il costo dei farmaci/materiali/prodotti monouso utilizzati. Abbiamo stimato un costo totale minimo di € 2.938,60 e un costo totale massimo di € 4.610,57 per il sistema Ablatherm. Non è stato possibile stimare il costo totale per il sistema Sonablate 500 poiché i principali elementi di costo non erano disponibili.

La ricerca di studi economici non ha individuato alcuno studio utile all'analisi. Utilizzando la TUC 2009 (Tariffa Unica Convenzionale) come rimborso della prestazione da parte del Ministero della Salute abbiamo collegato la procedura HIFU con il DRG 306 e 307, rispettivamente "Prostatectomia con complicazioni" (€ 4.630,93) e "Prostatectomia senza complicazioni" (€ 2.868,85). Dato che la nostra indagine ha mostrato che nella maggior parte dei casi il trattamento HIFU viene eseguito dopo la procedura TURP, abbiamo incluso il costo della TURP nel calcolo del costo totale. La procedura TURP è

legata al DRG 336 e 337, "Prostatectomia transuretrale con complicazioni" (€ 3.574,32) e "Prostatectomia transuretrale senza complicazioni" (€ 2.717,82). Infine, collegando la procedura HIFU alla procedura TURP, qualora le procedure fossero erogate in due ricoveri distinti, il suo costo totale varia da un minimo di € 5.609,62 a un massimo di € 8.242,30. Non abbiamo preso in considerazione i costi associati al percorso post-intervento e le complicazioni del trattamento che potrebbero richiedere ulteriori interventi e impattare sulla qualità della vita dei pazienti.

## Conclusioni

La nostra revisione sistematica non ci ha permesso di stabilire con certezza l'efficacia comparativa del trattamento HIFU rispetto alle altre opzioni. Non risultano studi clinici randomizzati o altri studi comparativi. Per grandi gruppi di pazienti e lunghi periodi di follow-up l'evidenza è costituita esclusivamente da studi retrospettivi non comparativi. Riteniamo che la mancanza di evidenze sia il problema principale nel settore dei dispositivi medici e nella valutazione degli interventi chirurgici.

Anche se una tariffa di rimborso specifica per la procedura HIFU non è stata fissata, la tecnologia è ampiamente utilizzata in Italia. Proponiamo di considerare il trattamento HIFU come terapia investigazionale in quanto i meccanismi di azione e di efficacia a breve termine sono già noti ma i dati comparativi a lungo termine non sono ancora disponibili.



# Sintesi

## Problema clinico e popolazione d'interesse

Il carcinoma della prostata rappresenta uno dei tumori più comuni negli uomini. La sua incidenza aumenta con l'età e l'insorgenza è rara prima dei 50 anni. Il carcinoma della prostata può essere classificato come localizzato, localmente avanzato, avanzato (o metastatico), e ormono-refrattario. Il carcinoma della prostata localizzato prevede un tumore confinato alla capsula prostatica con al massimo una estensione extra-prostatica (pazienti T1 e T2), senza il coinvolgimento delle vescicole seminali o dei linfonodi regionali e/o di altri organi.

L'insorgenza del carcinoma della prostata è asintomatica nella maggior parte dei casi. Tuttavia, aumento della frequenza urinaria, flusso urinario debole, ostruzione urinaria, infezioni delle basse vie urinarie e inadeguato svuotamento vescicale possono essere comuni. Altri sintomi possono includere disfunzione erettile ed ematuria. La diagnosi di carcinoma della prostata viene effettuata tramite biopsia transrettale ecoguidata, tipicamente dopo livelli anomali di PSA nel sangue, o esplorazione rettale, o tramite entrambe le metodiche. In Europa il tasso d'incidenza del carcinoma della prostata è di 55 casi per 100.000 abitanti e il tasso di mortalità è pari a 22,6 morti ogni 100.000 abitanti. In Italia il carcinoma della prostata è il tumore più comune negli uomini con una stima di 36.500 nuovi casi nel 2008.

Quando si considerano le opzioni di trattamento, il paziente, i familiari e il medico devono tener conto dell'aspettativa di vita del paziente, della sua accettazione delle complicazioni correlate al trattamento, delle controindicazioni per la chirurgia e del grado di differenziazione del tumore. Secondo le più recenti linee guida EAU i pazienti T1-T2 possono ricevere sia trattamenti conservativi che terapeutici.

## Descrizione della tecnologia

L'ablazione HIFU rappresenta un nuovo trattamento per la gestione del carcinoma della prostata. La metodica è in grado di distruggere i tessuti tramite la combinazione di effetto termico e meccanico dovuto a ultrasuoni focalizzati ad alta intensità. I principali elementi di un sistema HIFU sono: la sonda endorettale che racchiude un trasduttore piezoelettrico o piezoceramico con configurazione concava o parabolica che genera gli ultrasuoni che si concentrano in un punto e un ecografo per la pianificazione del trattamento; un sistema di visualizzazione ovvero un monitor che consente di impostare e controllare la procedura di trattamento.

Due sistemi HIFU per il trattamento del carcinoma alla prostata sono disponibili in commercio in Italia: il sistema Ablatherm HIFU® (prodotto da EDAP-Technomed®) e il sistema Sonablate 500® (prodotto da Focus Surgery®).

Il trattamento HIFU è generalmente somministrato per via transrettale in anestesia locale, regionale o generale. La procedura può essere ripetuta nel tempo e può essere eseguita in regime day-surgery, ambulatoriale o di ricovero. La procedura HIFU può essere preceduta da una TURP (resezione

transuretrale della prostata). L'ablazione HIFU si propone come alternativa ai seguenti trattamenti standard del carcinoma della prostata localizzato: i) sorveglianza attiva, ii) vigile attesa, iii) prostatectomia radicale; iv) radioterapia; v) terapia ormonale.

Non ci sono evidenze definitive della superiorità di un trattamento sugli altri e i vantaggi e i rischi di ciascuna scelta sono ancora oggetto di discussione. Il miglior trattamento è correlato all'età del paziente, al suo stato di salute, allo stadio della malattia e alle preferenze personali.

## **Obiettivi della valutazione**

Obiettivi del presente report di HTA sono i seguenti: i) Valutare e analizzare l'efficacia e la sicurezza del trattamento HIFU del carcinoma della prostata localizzato rispetto ai trattamenti standard; ii) Descrivere il livello di adozione e l'utilizzo della tecnologia nei centri afferenti al SSN e indagare sulla disponibilità delle opzioni terapeutiche alternative (non frequenti); iii) Eseguire un'analisi economica sull'utilizzo della tecnologia all'interno della pratica clinica italiana; iv) Valutare l'accettabilità del trattamento HIFU da parte del paziente.

## **Metodi**

Abbiamo effettuato ricerche di studi primari e secondari per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento HIFU rispetto a trattamenti alternativi nella popolazione target, cioè maschi con carcinoma prostatico localizzato (T1-T2), a rischio basso o intermedio, trattati con intento curativo.

Le ricerche degli studi di letteratura secondaria sono state effettuate su Cochrane Database of Systematic Review e sul database CRD. In particolare, sono stati consultati il DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects) e l'HTA Database per identificare revisioni sistematiche e report di HTA. Abbiamo preso in considerazione qualsiasi documento pubblicato in inglese o in italiano dal 1 Gennaio 2000 al 6 Ottobre 2010.

Le ricerche di studi primari sono state effettuate su tre principali banche dati: EMBASE, Cochrane Library e Medline. Abbiamo considerato studi comparativi così come serie di casi qualora non fossero disponibili studi comparativi. Sono stati inclusi studi di valutazione del trattamento HIFU pubblicati in inglese o in italiano dal 1 Gennaio 2000 al 17 Dicembre 2010. Abbiamo preso in considerazione anche fonti di "letteratura grigia".

Abbiamo condotto una survey nazionale presso tutti i centri che erogano la procedura HIFU al fine di ottenere tutte le informazioni utili sull'uso della tecnologia; abbiamo strutturato un questionario per la raccolta di dati sul numero di procedure eseguite nei centri, sui percorsi clinici seguiti, sulle modalità di acquisizione della tecnologia e sui costi. Sono stati raccolti dati relativi agli anni 2008 e 2009.

Abbiamo effettuato una revisione della letteratura di studi economici pubblicati tra il 2008 e il 2010 sulle banche dati CRD, HEED, PubMed, EMBASE e Cochrane Library.

Abbiamo sviluppato l'analisi dei costi elaborando tutti i costi relativi al trattamento HIFU.

## **Risultati**

Secondo il nostro protocollo di ricerca, abbiamo deciso di aggiornare la revisione sistematica più recente. Tale revisione era quella di Warmuth et al. e abbiamo deciso di usarla come base di partenza,



aggiornando le ricerche al 17 Dicembre 2010. Abbiamo incluso: i) studi inclusi nella revisione di Warmuth et al. in grado di soddisfare i nostri criteri di inclusione, ii) studi compatibili con i nostri criteri di inclusione pubblicati dal 1 Gennaio 2000 al 17 Dicembre 2010.

Sono stati inclusi 17 studi dalla recensione di Warmuth et al. Non abbiamo trovato nessuno studio recente per l'aggiornamento delle evidenze. Tuttavia abbiamo incluso 6 studi che erano stati precedentemente esclusi dalla revisione di Warmuth et al. poiché riportavano dati relativi a gruppi di pazienti con numerosità inferiore di 50. Abbiamo effettuato l'estrazione dei dati da 23 studi.

I 23 studi inclusi erano tutti serie di casi osservazionali. Non sono stati trovati studi randomizzati o comparativi. La popolazione all'interno degli studi variava dal 19 a 517 pazienti. L'età media era superiore a 70 anni nella maggior parte degli studi. Tutti gli studi inclusi presentavano un limitato follow-up medio (il più lungo era  $77 \pm 12$  mesi). Il sistema Ablatherm HIFU è stato utilizzato in 13 studi (1.920 pazienti) mentre il sistema HIFU Sonablate 500 è stato utilizzato in 10 studi (1.311 pazienti). In alcuni casi sono stati utilizzati prototipi o vecchie versioni di entrambi i sistemi HIFU e questo limita la generalizzabilità dei risultati.

Dieci dei 23 studi riportavano la percentuale di pazienti sottoposti a TURP precedentemente o in concomitanza alla procedura HIFU; tale informazione non era riportata in 13 studi. Diciotto dei 23 studi riportavano la percentuale di pazienti sottoposti a terapia di deprivazione androgenica neoadiuvante; tale informazione non era riportata in 5 studi. Il tasso di sopravvivenza libera da progressione biochimica (come PSA nadir medio o PSA alla visita finale di follow-up) è stato riportato in tutti gli studi tranne uno, così come il tasso di biopsia negativa (non riportato in 4 studi). Il tasso di sopravvivenza globale, così come il tasso di sopravvivenza specifico per cancro alla prostata, non era generalmente riportato (solo in 5 e 7 studi rispettivamente). Gli outcome relativi alla qualità della vita del paziente e alla valutazione funzionale del flusso urinario, sono stati valutati in 7 studi. Tutti gli studi riportavano in dettaglio gli eventi avversi correlati al retto e al tratto urinario mentre spesso gli outcome relativi al dolore non erano riportati. L'analisi della potenza sessuale è stata effettuata nel pre- e post-operatorio nella maggior parte degli studi.

Il profilo di sicurezza del trattamento HIFU può essere riassunto tenendo conto di: incidenza di fistole uretrettali (dallo 0,9% al 1,2% nei gruppi più numerosi); verificarsi di eventi avversi correlati al tratto urinario (stenosi uretrale o ostruzione, infezioni: fino al 60% e il 58% dei pazienti trattati), incontinenza urinaria (fino al 24% dei pazienti trattati).

I questionari sono stati inviati a 29 centri e abbiamo ricevuto risposta da 14 centri (tasso di risposta totale 48,3%). In base alla tipologia, i centri erano così suddivisi: 15,4% Azienda Ospedaliera; 15,4% Azienda Ospedaliera Universitaria/Policlinico; 30,8% Casa di Cura Privata Accreditata; 7,7% IRCSS; 30,8% Ospedale a Gestione Diretta. Geograficamente, i centri erano dislocati come segue: 48% al Nord, 28% al Centro, 14% nel Sud e 10% nelle Isole.

La stratificazione dei casi trattati secondo classificazione TNM ha mostrato che la procedura HIFU è di solito eseguita in pazienti T1-T2 ma non esclusivamente (sono stati trattati anche pazienti T3). Tuttavia, in 3 dei centri rispondenti, la popolazione di pazienti T1-T2 è stata suddivisa tra le diverse opzioni terapeutiche. Il numero totale delle procedure eseguite, stratificato per centro, ha mostrato che il tasso di

trattamento con HIFU rispetto a tutte le opzioni di trattamento variava dal 14% al 40% nel 2008 e dal 5% al 69% nel 2009. L'HIFU è stato utilizzato come trattamento "di prima linea" in una percentuale di casi che variava dal 36,3% all'81,3% nel 2008, e dal 57,1% al 100% nel 2009. La stratificazione per fasce di età dei pazienti trattati con HIFU nel 2008 e nel 2009 ha mostrato che i pazienti trattati erano principalmente nei gruppi di età 71-75 e 76-80.

Dalla ricerca per gli studi economici non sono emersi studi compatibili con i nostri criteri di inclusione.

All'interno dei 29 centri, il sistema HIFU è stato acquistato da 9 centri e noleggiato da 17 centri; 3 centri non hanno fornito questo tipo di informazione.

Abbiamo stimato il costo per procedura HIFU sommando tutti gli elementi di costo calcolati secondo le nostre ipotesi: costo della tecnologia (solo nel caso di noleggio), costo delle risorse umane coinvolte (staff composto da 1 o 2 medici e 1 o 2 infermieri), costo dei farmaci/materiali monouso utilizzati. Abbiamo stimato un costo totale minimo di € 2.938,60 e un costo totale massimo di € 4.610,57 per il sistema Ablatherm HIFU. Non è stato possibile stimare il costo totale per il sistema HIFU Sonablate 500 poiché gli elementi di costo principali non erano disponibili.

A causa dell'assenza di studi economici non è stato possibile fare nessun tipo di incrocio di dati. Per il confronto tra il costo stimato e la tariffa di rimborso DRG abbiamo consultato la TUC 2009 (Tariffa Unica Convenzionale) e abbiamo collegato la procedura HIFU al DRG 306 e 307, "Prostatectomia con complicazioni" (€ 4.630,93) e "Prostatectomia senza complicazioni" (€ 2.868,85).

x

Dato che la nostra indagine ha mostrato che in molti casi il trattamento HIFU viene eseguito dopo la procedura TURP, abbiamo incluso il costo della TURP nel calcolo dei costi della procedura HIFU. In particolare, la procedura TURP è associata al DRG 336 e 337, "Prostatectomia transuretrale con complicazioni" (€ 3.574,32) e "Prostatectomia transuretrale senza complicazioni" (€ 2.717,82). Quindi, collegando la procedura HIFU con la procedura TURP, qualora le procedure fossero erogate in due ricoveri distinti, il costo totale variava tra € 5.609,62 e € 8.242,30.

Non abbiamo preso in considerazione i costi associati al percorso post-intervento e le complicazioni del trattamento che potrebbero richiedere interventi costosi oltre a impattare sulla qualità della vita dei pazienti.

## Discussione

La nostra revisione sistematica non ha permesso di fornire risposte definitive sull'efficacia comparativa del trattamento HIFU rispetto alle altre opzioni terapeutiche. Ad oggi (20 Luglio 2011) non sono disponibili studi randomizzati o altri studi comparativi. Tutti i 23 studi inclusi erano non comparativi e riteniamo che la mancanza di trial sia il problema principale nel settore dei dispositivi medici e della valutazione delle procedure chirurgiche. Per grandi gruppi di pazienti e per lunghi periodi di follow-up l'evidenza sul trattamento HIFU è rappresentata esclusivamente da studi retrospettivi non comparativi.

Anche se le nostre considerazioni si limitano alla popolazione di interesse considerata, cioè pazienti con carcinoma della prostata localizzato T1-T2 a rischio basso o intermedio che ricevono il trattamento con intento curativo, crediamo che tali considerazioni siano adeguate a sufficienza per guidare le decisioni in

quanto tali pazienti sono i candidati principali per il trattamento HIFU secondo le indicazioni del produttore.

Poiché il trattamento HIFU conferisce presumibilmente vantaggi su outcome legati alla qualità della vita del paziente, data la sua natura mini-invasiva, tutti gli studi futuri dovrebbero tener conto di tale dimensione e studiarla in maniera più approfondita.

Secondo le ultime linee guida EAU, il trattamento HIFU non è considerato un'alternativa per il trattamento localizzato del carcinoma della prostata ma solo un trattamento "sperimentale". Tuttavia suggeriamo di considerare l'HIFU come trattamento "investigazionale" in quanto i meccanismi di azione e di efficacia a breve termine sono già noti ma sono attesi dati di efficacia comparativa a lungo termine.

Lo scenario italiano ha mostrato un approccio diverso alla collaborazione e al contributo alla survey nazionale. In particolare abbiamo registrato un tasso di risposta molto basso nelle aree meridionali.

Anche se i pazienti T1-T2 rappresentano la popolazione principale per il trattamento, abbiamo notato che anche alcuni pazienti T3 sono stati trattati con HIFU e una frazione di pazienti T1-T2 hanno ricevuto un trattamento diverso da HIFU. Una considerazione analoga può essere fatta circa l'uso dell'HIFU come trattamento "di prima linea": è stato usato generalmente come "prima linea" ma non su una parte rilevante dei pazienti (circa il 23% nel 2009) che lo hanno ricevuto non come "prima linea" (ad esempio "seconda linea").

La tecnologia HIFU è ampiamente utilizzata in Italia; Ablatherm è il sistema HIFU più comune (utilizzato da tutti i centri con l'eccezione di due che utilizzavano Sonablate 500). Il noleggio, offerto solo dal produttore di Ablatherm, è la modalità di acquisizione della tecnologia più comune (solo 9 dei 29 centri hanno acquistato il sistema HIFU). Per una sessione HIFU, il personale tipico è composto da: urologo, medico anestesista e uno o due infermieri; la procedura viene eseguita all'interno di una sala operatoria. Secondo le nostre ricerche, il presente report di HTA contiene il primo tentativo di stima dei costi relativi alla procedura HIFU. La nostra analisi dei costi ha dimostrato che il costo totale stimato della procedura HIFU, assumendo ipotesi specifiche (ad esempio collegando il rimborso della procedura HIFU ad un DRG specifico e considerando solo il noleggio del sistema HIFU), ha un valore simile a quello della tariffa di rimborso DRG collegabile a tale procedura (cioè "Prostatectomia radicale") anche se tale DRG si riferisce a un intervento chirurgico. È molto importante sottolineare che in circa il 60% dei casi esaminati, è stato necessario effettuare una TURP concomitante alla procedura HIFU e questo aumenta il costo totale finale.

Riteniamo che la corretta informazione del paziente sia fondamentale. Alcuni pazienti potrebbero preferire mantenere la loro funzionalità sessuale e la loro qualità della vita piuttosto che avere una maggiore sopravvivenza dopo un approccio curativo. I trial in corso dovrebbero mostrare presto se gli approcci conservativi sono una buona soluzione per il carcinoma della prostata.

Nel Febbraio 2011 l'Autorità Nazionale Francese per la Salute (HAS) ha concesso al trattamento HIFU con Ablatherm l'autorizzazione temporanea al rimborso sotto un regime speciale per terapie innovative. In Italia una tariffa di rimborso DRG specifica per HIFU non esiste, tuttavia, data la sua diffusione in tutto il paese, tale mancanza sembra non rappresentare un disincentivo.

## **Raccomandazioni**

Si raccomanda di eseguire la procedura di ablazione HIFU del carcinoma della prostata localizzato in pazienti T1-T2 come trattamento "investigazionale" fino a quando non saranno generati dati di efficacia comparativa. Qualora le prove generate saranno a sostegno dell'impiego della tecnologia HIFU, si raccomanda di definire strategie per la raccolta di tutti i costi relativi alla procedura HIFU al fine di fissare un rimborso specifico.

# 1. Introduzione

## 1.1 Problema clinico

Il carcinoma della prostata rappresenta uno dei tumori più comuni negli uomini<sup>1,2</sup>. Si tratta di una malattia complessa che riguarda soggetti in età avanzata, in cui l'etnia e la storia familiare rappresentano fattori di rischio per lo sviluppo della malattia. L'incidenza del cancro alla prostata aumenta con l'età ed è rara prima dei 50 anni<sup>3</sup>.

Il carcinoma della prostata può essere classificato come *localizzato*, *localmente avanzato*, *avanzato* (o metastatico), e *ormono-refrattario*<sup>2,4</sup>. Il carcinoma localizzato è un tumore limitato alla capsula prostatica o al massimo può avere un'estensione extraprostatica (pazienti T1 e T2; in caso di estensione extraprostatica è classificato come malattia T3 e potrebbe essere considerato localmente avanzato rispetto al cancro localizzato), senza estensioni alle vescicole seminali o ai linfonodi regionali e/o altri organi. Il carcinoma prostatico localmente avanzato è definito come cancro diffuso oltre la prostata ma che non ha ancora metastatizzato linfonodi, ossa o altri organi (pazienti T3-T4, N0, M0). Quando il tumore è definito metastatico si è diffuso oltre che alla prostata ai linfonodi, alle ossa o ad altri organi (pazienti T, N1, M0, e qualsiasi paziente N, M1). Non esiste una definizione universalmente accettata di carcinoma della prostata ormono-refrattario. La malattia può essere considerata ormono-refrattaria quando le terapie di deprivazione androgenica non riescono più a controllare il PSA o i sintomi della malattia, oppure quando vi è evidenza radiologica di progressione<sup>2</sup>. Non ci sono sintomi tipici per il carcinoma della prostata e, se presenti, possono essere simili a quelli dell'iperplasia prostatica benigna (IPB). L'esordio è asintomatico nella maggior parte dei casi. Tuttavia possono verificarsi sintomi come aumento della frequenza urinaria, flusso urinario debole, ostruzione urinaria, infezioni delle basse vie urinarie e inadeguato svuotamento vescicale. Altri sintomi possono includere disfunzione erettile ed ematuria<sup>2</sup>. Studi epidemiologici internazionali mostrano un aumento del rischio di cancro in presenza di una storia familiare correlata al grado di parentela, al numero di casi diagnosticati all'interno della famiglia e all'esordio precoce della malattia<sup>2</sup>. Altri fattori di rischio sono: i fattori dietetici e ormonali, lo stile di vita, le esposizioni ambientali, il fumo e il consumo di alcol<sup>2</sup>.

La diagnosi di carcinoma della prostata è stabilita dalla biopsia transuretrale ecoguidata che è tipicamente richiesta in seguito a test PSA anormale, visita digito-rettale, o entrambi. Dopo la diagnosi, i pazienti possono essere stratificati a seconda del rischio usando nomogrammi del PSA al momento della diagnosi, risultati dell'esame digito-rettale, caratteristiche del tumore alla biopsia e, soprattutto, Gleason score.

## 1.2 Dati epidemiologici

In Europa il tasso di incidenza del carcinoma della prostata è di 55 casi per 100.000 abitanti e il tasso di mortalità è di 22,6 morti per 100.000 abitanti<sup>2</sup>. Il tasso di incidenza del carcinoma della prostata

standardizzato per età è aumentato negli ultimi secondo tutti le reti di osservazione, come in Inghilterra e Galles<sup>2</sup>. I dati dallo studio SEER (American Surveillance, Epidemiology and End Results) e dallo studio PROCESS (Prostate Cancer in Ethnic Subgroups) mostrano un aumento triplo dell'incidenza del carcinoma della prostata negli uomini di colore comparato con uomini bianchi a prescindere dal paese di origine degli uomini di colore<sup>5</sup>.

In Italia il carcinoma della prostata è il cancro più comune negli uomini, con un numero di casi stimato di 36.500 nel 2008.

A causa dell'ampio uso del test del PSA, l'incidenza ha mostrato un marcato aumento alla fine degli anni '80, mentre il tasso di mortalità mostra un trend stabile dopo il notevole aumento degli anni '70. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni è aumentato dal 66% nel 1990-1994 all'83% nel 1995-1999<sup>6</sup>.

Poiché la prostatectomia radicale è effettuata unicamente per il carcinoma della prostata<sup>3</sup>, abbiamo analizzato la banca dati SDO (Scheda Dimissione Ospedaliera) del Ministero della Salute per valutare il numero di prostatectomie radicali eseguite in Italia, in particolare i DRG per "Prostatectomia" con e senza complicazioni (306 e 307 rispettivamente). Abbiamo riportato in Tabella 1.1 e Figura 1.1 il numero di pazienti dimessi (ultimo dato disponibile era il 2009)<sup>7,8</sup>. La distribuzione per età è descritta in Tabella 1.2 e nelle Figure 1.2 e 1.3 per entrambi i DRG analizzati.

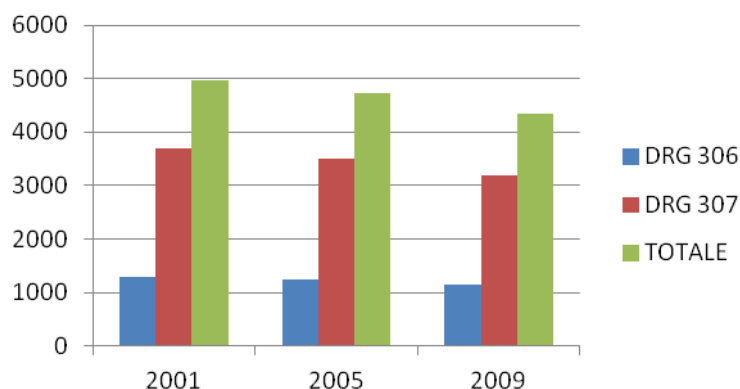
2

**Tabella 1.1:** Numero di pazienti dimessi per "Prostatectomia" (DRG 306 e 307).

DRG	2001	2005	2009
DRG 306 <i>Prostatectomia con complicanze</i>	1.292	1.237	1.140
DRG 307 <i>Prostatectomia senza complicanze</i>	3.687	3.503	3.201
<b>Totale</b>	<b>4.979</b>	<b>4.740</b>	<b>4.341</b>

Fonte: Dati SDO analizzati da Agenas

**Figura 1.1:** Stratificazione dei pazienti dimessi per DRG 306 e 307 negli anni 2001, 2005 e 2009 (ultimi dati disponibili).

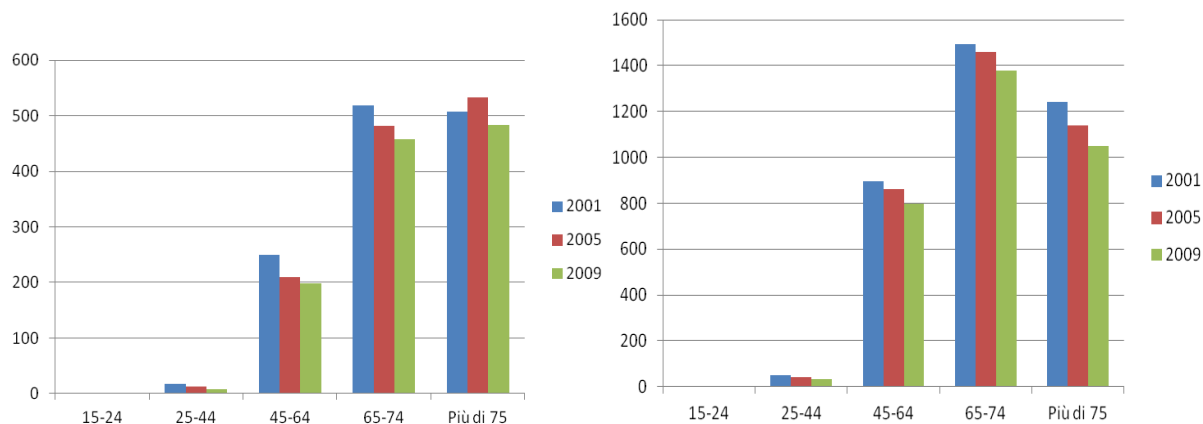


**Tabella 1.2:** Stratificazione dei pazienti per fasce di età negli anni 2001, 2005 e 2009 (ultimi dati disponibili).

Fasce di età	DRG	2001 [numero di casi]	2005 [numero di casi]	2009 [numero di casi]
15-24	306	0	0	0
	307	4	3	5
25-44	306	18	12	8
	307	50	41	35
45-64	306	249	209	199
	307	897	860	796
65-74	306	518	482	458
	307	1.495	1.460	1.378
Più di 75	306	507	533	484
	307	1.240	1.138	1.051
<b>Totale</b>		<b>4.978</b>	<b>4.738</b>	<b>4.414</b>

Fonte: Dati SDO analizzati da Agenas

**Figura 1.2:** Stratificazione dei pazienti per gruppi di età negli anni 2001, 2005 e 2009 (ultimi dati disponibili) per DRG 306 (sinistra) e DRG 307 (destra). 3



### 1.3 Trattamenti e percorsi clinici

Abbiamo effettuato ricerche per individuare Linee Guida sui siti web e sui siti ufficiali delle istituzioni nazionali ed internazionali e delle organizzazioni di professionisti. Il nostro obiettivo era considerare solo i documenti di più recente pubblicazione.

Abbiamo individuato le Linee Guida dell'Associazione Europea di Urologia (EAU) sul carcinoma della prostata sul sito dell'Associazione ([www.uroweb.org](http://www.uroweb.org)). Abbiamo utilizzato lo strumento AGREE per valutare tali Linee Guida<sup>9</sup>. Due valutatori (AM e MRP) hanno valutato le Linee Guida in maniera indipendente. I punteggi per i sei domini valutati sono riportati in Tabella 1.3. La valutazione complessiva suggerisce le

raccomandazioni delle Linee Guida sottolineando le seguenti piccole lacune metodologiche: i) considerare maggiormente il punto di vista dei pazienti durante il processo di elaborazione delle Linee Guida; ii) coinvolgere esperti esterni all'interno del processo di revisione prima che le Linee Guida vengano pubblicate.

**Tabella 1.3:** I punteggi dei sei domini indipendenti calcolati secondo lo strumento AGREE.

AGREE	
<i>Scope and purpose</i>	78%
<i>Stakeholder involvement</i>	58%
<i>Rigour of development</i>	81%
<i>Clarity and presentation</i>	75%
<i>Applicability</i>	39%
<i>Editorial independence</i>	100%

Secondo le Linee Guida EAU<sup>4</sup>, i pazienti con carcinoma della prostata localizzato (T1-T2) hanno a disposizione le opzioni di trattamento riportate in Tabella 1.4 (vedi Tabella A.1 in Appendice 1 per una breve descrizione). Per ogni opzione alle raccomandazioni della Linea Guida è assegnato un "grade" secondo l'evidenza disponibile:

- Grade A = *Basato su studi clinici di buona qualità e consistenza indirizzati verso specifiche raccomandazioni e includenti almeno un trial randomizzato;*
- Grade B = *Basato su studi clinici ben-condotti, ma senza trial clinici randomizzati;*
- Grade C = *Esprese nonostante l'assenza di studi clinici di buona qualità direttamente applicabili.*

4

Nel momento in cui vengono valutate le opzioni di trattamento, il paziente, la famiglia e il medico devono prendere in considerazione l'aspettativa di vita del paziente stesso (se maggiore o minore di 10 anni), la sua accettazione delle complicazioni collegate al trattamento, le controindicazioni all'intervento chirurgico, e il grado di differenziazione del tumore. Le opzioni sono principalmente graduate come "B" poiché la maggior parte delle opzioni non è supportata da robuste evidenze, es. mancano RCT.

Per i pazienti classificati T1-T2 ci sono due opzioni per il trattamento conservativo del carcinoma: Vigile Attesa e Sorveglianza Attiva. La principale differenza è che con la Vigile Attesa il paziente riceve trattamenti palliativi quando i sintomi si manifestano maggiormente mentre, con la Sorveglianza Attiva, il paziente potrebbe essere trattato con misure più incisive se c'è evidenza di evoluzione della malattia. La Sorveglianza Attiva consente di rinviare il trattamento fino al momento in cui gli effetti collaterali, ad es. dal punto di vista di funzionalità sessuale o disfunzioni alle vie urinarie, possono essere meno rilevanti.

Il trattamento chirurgico del carcinoma della prostata consiste nella Prostatectomia Radicale; solo a questa opzione è assegnato il grade "A" dalle Linee Guida EAU. La Radioterapia, sia con fasci esterni (EBRT) che in forma di Brachiterapia Transperineale, è anche proposta a pazienti non idonei, o che non desiderano la chirurgia. Le terapie ormonali sono usate quando è necessaria l'attenuazione dei sintomi o in maniera congiunta alla radioterapia per il carcinoma localizzato, ma non sono considerate come terapie curative se utilizzate da sole.



**Tabella 1.4:** Opzioni di trattamento per i pazienti con carcinoma localizzato (T1-T2) indicate nelle più recenti Linee Guida EAU<sup>4</sup>.

Stage	Treatment	Comment	Grade
T1a	Active Surveillance	Standard treatment for well-, and moderately, differentiated tumours and < 10-year life expectancy.  In patients with > 10-year life expectancy, re-staging with TURP and biopsy is advised.	B
	Radical prostatectomy	Optional in young patients with a long life expectancy, especially for poorly differentiated tumours.	B
	Radiotherapy	Optional in younger patients with a long life expectancy, especially for poorly differentiated tumours. Higher complication risks after TURP, especially with interstitial radiation.	B
	Hormonal	Not an option	A
	Combination	Not an option	C
T1b-T2b	Active surveillance	Treatment option in patients with cT1c-cT2a, PSA < 10 ng/ml, biopsy Gleason score < 6, < 2 biopsies positive, < 50% cancer involvement of each biopsy.  Patients with a life expectancy < 10 years.  Patients who do not accept treatment-related complications.	B
	Radical prostatectomy	Standard treatment for patients with life expectancy > 10 years who accept treatment-related complications.	A
	Radiotherapy	Patients with a life expectancy > 10 years who accept treatment-related complications. Patients with contraindications for surgery. Unfit patients with 5-10 years of life expectancy and poorly differentiated tumours (combination therapy is recommended; see below).	B
	Brachytherapy	LDR brachytherapy can be considered in low risk prostate cancer, patients with a prostate volume < 50 ml and an IPSS < 12.	B
	Hormonal	Symptomatic patients, who need palliation of symptoms, unfit for curative treatment.  Anti-androgens are associated with a poorer outcome compared to "watchful waiting" and are not recommended.	C
	Combination	For high-risk patients, NHT and concomitant hormonal therapy plus radiotherapy results in increased overall survival.	A

5

Adattata da Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, Schmid H-P, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2010. (<http://www.uroweb.org/>).

**Key:** TURP = transurethral resection of the prostate; LDR = low-dose rate; IPSS = International Prostatic Symptom Score; NHT = neoadjuvant hormonal treatment.



## 2. Tecnologia, procedura e alternative

### 2.1 Descrizione della tecnologia e della procedura

La procedura di ablazione mediante HIFU (*High Intensity Focused Ultrasound*) rappresenta un nuovo trattamento per il management del carcinoma della prostata<sup>10</sup>. L'energia generata dagli HIFU distrugge i tessuti grazie ad un effetto termico e meccanico. Grazie all'effetto termico, l'energia degli ultrasuoni assorbita nel tessuto viene convertita in calore (il tessuto bersaglio può raggiungere 80-100 °C), causando il danneggiamento per necrosi coagulativa. Grazie all'effetto meccanico, la pressione negativa dell'onda ultrasonica provoca la formazione di bolle d'aria all'interno delle cellule (cavitazione), che aumentano di dimensioni fino al collasso improvviso, causando danni alle cellule circostanti<sup>11</sup>.

I principali elementi di un sistema HIFU sono: la sonda endorettale che racchiude un trasduttore piezoelettrico o piezoceramico, a configurazione concava o parabolica, che genera ultrasuoni che si concentrano in un punto focale e funge da ecografo per la pianificazione del trattamento; il sistema di visualizzazione, ovvero il monitor che consente di impostare e controllare la procedura di trattamento<sup>12</sup>.

Attraverso le nostre ricerche preliminari sul Repertorio Generale dei Dispositivi Medici commercializzati in Italia (RDM), gestito dal Ministero della Salute<sup>13</sup>, abbiamo identificato due sistemi commerciali per il trattamento HIFU del carcinoma della prostata: Ablatherm HIFU® (prodotto da EDAP-Technomed®) e Sonablate 500® (prodotto da Focus Surgery®). L'analisi dei dati clinici a supporto della procedura, dell'utilizzo, dei costi relativi, così come delle conseguenze organizzative legati alla tecnologia sono tra gli obiettivi del presente report di HTA.

Il trattamento HIFU è generalmente eseguito per via trans rettale, in anestesia locale, regionale o generale. In genere, un sistema di refrigerazione (ad esempio un sistema di raffreddamento attorno alla sonda) protegge la mucosa rettale. La procedura può essere ripetuta nel tempo e può essere eseguita in regime di day-surgery, ambulatoriale o ricovero. La procedura HIFU può essere preceduta da una TURP (resezione transuretrale della prostata)<sup>14</sup>. Quest'accorgimento permette un recupero più veloce grazie alla facilitata minzione nel post-intervento e la riduzione del volume del tessuto necrotico che sarà presente, inoltre serve a rimuovere le calcificazioni (che potrebbero interferire con il fascio di ultrasuoni) e ridurre la prostata a 24 mm di diametro (in modo che l'intera ghiandola può essere trattata)<sup>15</sup>. Questo protocollo può permettere il trattamento completo in una singola sessione<sup>11</sup>.

### 2.2 Stato regolatorio della tecnologia

Ablatherm® e Sonablate® 500 hanno ottenuto il marchio CE nel 2000 e nel 2001 rispettivamente e possono pertanto essere clinicamente utilizzati in Europa.

L'approvazione per uso clinico da parte della FDA (Food and Drug Administration) non è stata ancora ricevuta né da Ablatherm® né da Sonablate® 500 e di conseguenza i due sistemi possono essere utilizzati

negli Stati Uniti solo attraverso un IDE (*Investigational Device Exemption*); ciò significa che essi possono essere utilizzati solo all'interno di studi clinici multicentrici di fase III al fine di raccogliere dati (su efficacia e sicurezza) per l'approvazione finale da parte della FDA<sup>14</sup>.

### 2.3 Terapie alternative

L'ablazione HIFU si propone come alternativa ai seguenti trattamenti standard del carcinoma della prostata localizzato:

- Sorveglianza Attiva: consiste nel selezionare e trattare solo i pazienti con tumori aggressivi, adatti per trattamenti radicali, con aspettativa di vita superiore a 10 anni e basso rischio di progressione della malattia, che rifiutano trattamenti immediati<sup>16, 17</sup>;
- Vigile Attesa: consiste nel selezionare i pazienti per trattamenti non aggressivi solo quando divengono sintomatici e l'aspettativa di vita è inferiore a 10 anni<sup>16, 17</sup>;
- Prostatectomia Radicale: intervento chirurgico, eseguito in anestesia generale o regionale, finalizzato alla rimozione totale della ghiandola prostatica e parte del tessuto circostante;
- Radioterapia (esterna): nota anche come EBRT (radioterapia a fasci esterni) è il trattamento radioterapico del carcinoma della prostata che prevede irraggiamento con diverse dosi e tecniche di irradiazione;
- Terapia Ormonale: si basa sulla rimozione e/o blocco degli effetti ormonali che stimolano la crescita delle cellule tumorali della prostata. Può consistere nella soppressione della secrezione di androgeni testicolari, nella castrazione farmacologica o chirurgica, oppure nell'inibizione dei recettori degli androgeni nelle cellule della prostata<sup>17</sup>.

In alcuni Paesi l'HIFU si propone anche come opzione per la terapia di salvataggio (recidiva locale dopo radioterapia o brachiterapia). Il trattamento HIFU può quindi rappresentare un'alternativa alle seguenti terapie di salvataggio con intento curativo:

- radioterapia di salvataggio, dopo il fallimento della prostatectomia radicale;
- prostatectomia di salvataggio, brachiterapia e criochirurgia dopo il fallimento della radioterapia.

Non ci sono evidenze sulla superiorità di un trattamento rispetto agli altri; i vantaggi ed i rischi di ciascuna scelta sono oggetto di discussione. Il miglior trattamento è correlato all'età del paziente, al suo stato di salute, allo stadio del cancro e alle preferenze personali<sup>2,18</sup>.

### 3. Obiettivi del report: policy question e quesiti di ricerca

Obiettivi del presente report di HTA sono i seguenti:

- Valutare ed analizzare i dati di efficacia e sicurezza provenienti dalla letteratura scientifica in merito al trattamento HIFU del carcinoma della prostata localizzato rispetto ai trattamenti standard;
- Descrivere il livello di adozione ed utilizzo della tecnologia HIFU da parte degli erogatori del Servizio Sanitario Nazionale ed indagare la disponibilità delle alternative di trattamento (non frequenti);
- Condurre un'analisi economica sull'impiego della tecnologia HIFU all'interno della pratica clinica italiana;
- Valutare l'accettabilità del trattamento HIFU da parte del paziente.

#### ***Policy question***

Sulla base dell'evidenza disponibile, è possibile fornire indicazioni in merito all'utilizzo dell'HIFU per il trattamento del carcinoma della prostata localizzato nel contesto del Servizio Sanitario Nazionale?

9

#### ***Quesiti di ricerca***

- Quale è l'evidenza di efficacia e sicurezza della tecnologia rispetto i trattamenti standard?
- Quale è il livello di adozione ed utilizzo della tecnologia da parte degli erogatori del Servizio Sanitario Nazionale?
- Sulla base delle evidenze, l'uso della tecnologia è appropriato per le condizioni specifiche identificate?
- Quale è l'impatto economico dell'impiego della tecnologia HIFU rispetto ai trattamenti standard per il carcinoma della prostata?
- Quale training o cambiamenti organizzativi sono richiesti per definire nuovi programmi che utilizzano la tecnologia HIFU?
- Quali sono gli aspetti che potrebbero interferire con l'accettabilità del trattamento da parte del paziente?



## 4. Valutazione dell'evidenza

### 4.1 Metodi

Abbiamo effettuato ricerche di studi primari e secondari per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento HIFU per il carcinoma della prostata rispetto a trattamenti alternativi nella popolazione target, cioè maschi con carcinoma prostatico localizzato (T1-T2), a rischio basso o intermedio, trattati con intento curativo. Le citazioni sono state gestite con ProCite, versione 5 (Windows 2000/98/95NT e Power Macintosh). La selezione degli studi (lettura del titolo e dell'abstract) è stata eseguita in doppio (AM e TJ), gli eleggibili sono stati analizzati in full text; gli studi compatibili con i criteri di inclusione sono stati estratti in doppio. I disaccordi sono stati risolti coinvolgendo un terzo autore (MRP).

#### ***Studi secondari***

Sono state eseguite ricerche di letteratura secondaria sul Cochrane Database of Systematic Review e sul database CRD. In particolare, sono stati consultati DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects) e HTA Database al fine di identificare revisioni sistematiche e rapporti di HTA. Sono stati considerati documenti pubblicati in inglese o in italiano dal 1 Gennaio 2000 al 6 Ottobre 2010 (vedi Appendice 2 per la strategia di ricerca, i risultati e gli studi esclusi).

#### ***Studi primari***

Sono state eseguite ricerche sistematiche su tre principali banche dati: EMBASE, Cochrane Library e Medline. Sono stati cercati principalmente studi clinici comparativi, ma abbiamo ritenuto di considerare studi osservazionali non comparativi qualora studi comparativi non fossero stati disponibili. Sono stati inclusi studi di valutazione del trattamento HIFU pubblicati in inglese o in italiano dal 1 Gennaio 2000 al 17 Dicembre 2010. Gli studi esclusi sono stati elencati insieme ai motivi di esclusione (vedi Appendice 3 per la strategia di ricerca, i risultati e gli studi esclusi).

#### ***Altre fonti***

Abbiamo considerato anche informazioni da "letteratura grigia" (atti di convegni, siti web, studi clinici in corso, dati da registri nazionali e internazionali). Abbiamo identificato la filiale italiana del produttore per Ablatherm (EDAP Technomed Italia Srl) e per il distributore di Sonablate 500 (Alliance Medical Srl) ed effettuato ricerche sui loro siti web.

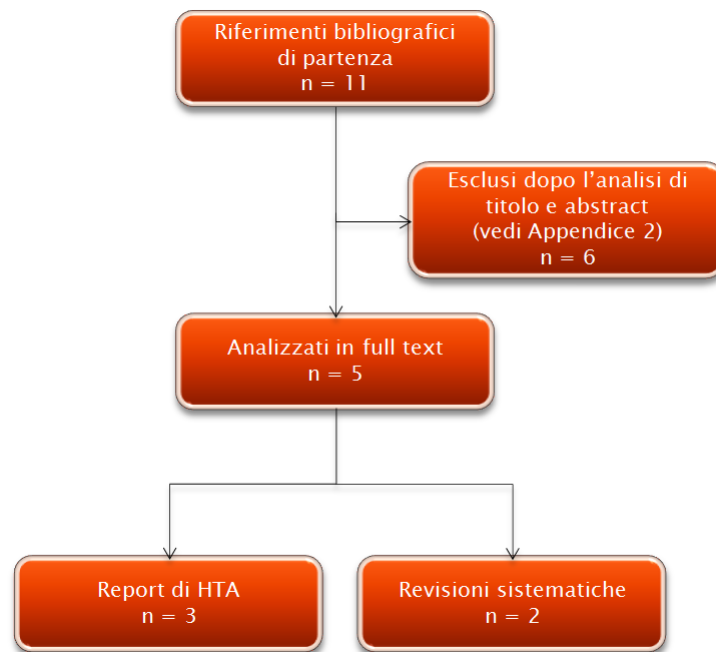
### 4.2 Risultati della revisione della letteratura

#### ***Studi secondari***

Abbiamo individuato undici citazioni (Figura 4.1). Sei citazioni sono state escluse dopo lettura di titolo e abstract (vedi Appendice 2). Cinque citazioni sono state considerate rilevanti per una analisi full text: tre citazioni erano documenti di valutazione prodotti da agenzie di HTA<sup>14,19,20</sup>; due citazioni erano revisioni sistematiche<sup>18,21</sup>. Secondo il nostro protocollo di ricerca, abbiamo deciso di aggiornare la revisione

sistematica più recente. Tale revisione era quella di Warmuth et al.<sup>21</sup> e abbiamo deciso di usarla come base per aggiornare le ricerche al 17 Dicembre 2010.

**Figura 4.1:** Diagramma di flusso degli studi secondari.



12

### **Studi primari**

Nella nostra revisione sistematica abbiamo incluso (Figura 4.2):

- gli studi inclusi nella revisione di Warmuth et al.<sup>21</sup> compatibili con i nostri criteri di inclusione;
- gli studi compatibili con i nostri criteri di inclusione pubblicati dal 1 Gennaio 2000 al 17 Dicembre 2010.

Gli studi dalla recensione di Warmuth et al.<sup>21</sup> erano 18<sup>10,22-38</sup>. Abbiamo escluso uno studio poiché pubblicato in tedesco<sup>38</sup>; gli studi rimanenti erano quindi 17.

Non abbiamo individuato nessuno studio pubblicato dopo la revisione di Warmuth et al.<sup>21</sup>. Tuttavia siamo stati in grado di includere 6 studi<sup>12,39-43</sup> che erano stati precedentemente esclusi dalla revisione di Warmuth et al.<sup>21</sup> in quanto riguardavano gruppi con meno di 50 pazienti.

L'estrazione dei dati è stata quindi effettuata da 23 studi; sono state utilizzate 2 tabelle di estrazione per riportare: i dettagli dello studio, della popolazione, del follow-up e della procedura (Tabella 4.1) e gli outcome clinici, gli outcome relativi alla qualità della vita del paziente, gli eventi avversi (Tabella 4.2). I 23 studi inclusi erano tutti serie di casi osservazionali. Non sono stati individuati studi randomizzati o studi comparativi.

Facendo riferimento alla Tabella 4.1: la popolazione all'interno degli studi variava dal 19 a 517 pazienti; 6 studi presentavano risultati su meno di 50 pazienti, 5 studi presentavano risultati su popolazioni con

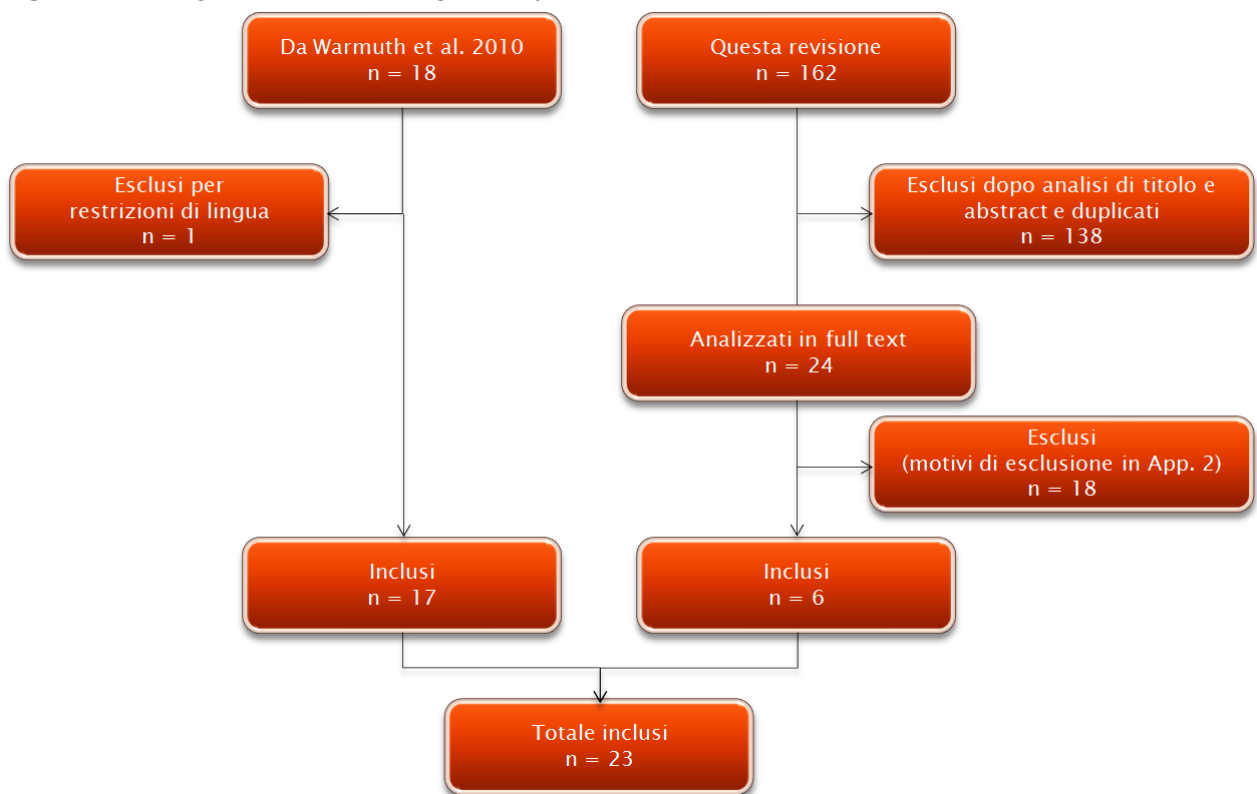


numerosità tra 50 e 100 pazienti, 12 studi presentavano risultati su una popolazione con più di 100 pazienti. L'età media era di oltre 70 anni nella maggior parte degli studi. Tutti gli studi inclusi presentavano un follow-up medio limitato, il più lungo follow-up era nello studio di Blana et al. 2008<sup>23</sup> (77 ± 12 mesi). Il sistema Ablatherm HIFU è stato utilizzato in 13 studi (1.920 pazienti) mentre il Sonablate 500 è stato utilizzato in 10 studi (1.311 pazienti). In alcuni casi sono stati utilizzati prototipi o vecchie versioni di entrambi i sistemi HIFU e questo limita la generalizzabilità dei risultati.

La frequenza di esecuzione della TURP prima o concomitante alla procedura HIFU era riportata in 10 dei 23 studi (in 7 studi la TURP era stata eseguita in più del 65% dei pazienti, in 3 studi la TURP non è stata eseguita affatto); nessuna informazione circa la TURP era riportata nei rimanenti 13 studi.

Diciotto dei 23 studi riportavano la somministrazione di terapia di deprivazione androgenica (ADT) neoadiuvante; la frequenza variava tra lo 0% (6 studi) al 66% (1 studio). Nessuna informazione sulla terapia ADT neoadiuvante era riportata in 5 studi.

**Figura 4.2:** Diagramma di flusso degli studi primari.



Il tasso di sopravvivenza libera da progressione biochimica (come PSA nadir medio o PSA alla visita finale di follow-up) è stato segnalato in tutti gli studi tranne uno, così come il tasso di biopsia negativa (non riportato in 4 studi) (Tabella 4.2). Il tasso di sopravvivenza globale, così come il tasso di sopravvivenza specifico per cancro alla prostata, non era generalmente riportato (solo in 5 e 7 studi rispettivamente);

questo è probabilmente legato al breve periodo di follow-up di tutti gli studi e alla lunga evoluzione naturale del carcinoma prostatico clinicamente localizzato. Gli outcome relativi alla qualità della vita del paziente e alla valutazione funzionale del flusso urinario, sono stati valutati in 7 studi: tali studi riportavano punteggi IPSS e IPSS-QoL, UCLA-PCI, FACT, e Q-max.

Tutti gli studi riportavano in dettaglio gli eventi avversi correlati al retto e al tratto urinario mentre spesso il dolore non è stato riportato. L'analisi della potenza sessuale è stata effettuata nel pre- e post-operatorio nella maggior parte degli studi (18 studi).

Il profilo di sicurezza del trattamento HIFU può essere riassunto tenendo conto di:

- Incidenza di fistole uretrotrettali in oltre il 20% dei pazienti trattati<sup>43</sup>, tasso elevato riportato solo in uno studio su 20 pazienti; studi su gruppi più grandi hanno mostrato una minore incidenza (ad esempio 1,2% su 402 pazienti trattati con Ablatherm<sup>32</sup> e 0,9% su 517 pazienti trattati con Sonablate 500<sup>36</sup>);
- Presenza di eventi avversi correlati al tratto urinario: stenosi o ostruzione uretrale e infezioni sono le più comuni (fino al 60%<sup>27</sup> e al 58%<sup>25</sup> dei pazienti trattati rispettivamente); diversi gradi di incontinenza urinaria sono stati riportati con un'incidenza massima del 24% dei pazienti trattati<sup>25</sup>.

### 4.3 Discussione sull'evidenza clinica

La nostra revisione sistematica ha aggiunto relativamente poco alla revisione di Warmuth et al.<sup>21</sup>. Abbiamo identificato e incluso solo studi che riguardavano piccoli gruppi di pazienti. Alla data di effettuazione delle ricerche non risultavano pubblicati studi randomizzati o altri studi comparativi.

Riteniamo che il disegno degli studi sia il problema principale. Questo è un problema comune nel settore dei dispositivi medici e della valutazione degli interventi chirurgici<sup>44</sup>. Tutti gli studi pubblicati sono ovviamente utili per identificare problemi correlati alla sicurezza della procedura o alla sua efficacia a medio-lungo termine ma non possono fornire informazioni sull'efficacia comparativa. Non è possibile valutare se il trattamento HIFU è più efficace della sorveglianza attiva, della prostatectomia radicale, della radioterapia o della brachiterapia LDR nella popolazione considerata. Inoltre, secondo le più recenti Linee guida EAU<sup>4</sup>, l'HIFU è considerato un trattamento "sperimentale" per il trattamento locale del cancro alla prostata, cioè, è necessario un periodo di follow-up più lungo per valutare il vero ruolo della procedura HIFU nella gestione dei malati di carcinoma della prostata.

Inoltre, dato che grazie alla sua minore invasività e alla fonte di energia utilizzata, il trattamento HIFU conferisce presumibilmente vantaggi per gli outcome dei domini legati alla qualità della vita del paziente, questi dovrebbero essere valutati e studiati in modo più approfondito.

Secondo la nostra revisione sistematica, l'evidenza a Dicembre 2010 non è sufficiente a fornire indicazioni evidence-based sull'utilizzo dell'HIFU per il carcinoma della prostata localizzato. Anche se le nostre considerazioni si limitano alla popolazione di interesse considerata, cioè pazienti con carcinoma della prostata localizzato T1-T2 a rischio basso o intermedio che ricevano il trattamento con intento curativo,

crediamo che tali considerazioni siano pertinenti a sufficienza per guidare le decisioni in quanto tali pazienti sono i candidati principali per il trattamento HIFU secondo le indicazioni del produttore.

**Tabella 4.1:** Descrizione dei 23 studi inclusi (dettagli dello studio, popolazione, follow-up, dettagli della procedura).

Dettagli dello studio		Popolazione e follow-up				Dettagli procedura		
Studio [rif.]	Nazione	N. di pazienti	Età (range) [anni]	Stadiazione tumore [TNM]	Follow-up (range) [mesi]	Sistema HIFU	TURP [% di pazienti]	ADT neoadiuvante [% di pazienti]
Ahmed, 2009 [22]	UK	172	media = 64 ± 8 (47-88)	≤ T1c-T3bN0M0	media = 12 ± 8 (5-25)	Sonablate	0	29%
Blana, 2004 [24]	DE	146	media = 70 ± 7	T1-T2N0M0	media = 23 (4-62)	Ablatherm	NR	43%
Blana, 2008 [23]	DE, FR	140	mediana = 70 (45-87)	T1a-T2cNxM0	media = 77 ± 12	Ablatherm	NR	16%
Challacombe, 2009 [39]	UK	28	media = 70.1 (60-79)	D'Amico low-, intermediate- and high-risk	24.9 (± 4.9) mesi	Ablatherm	100%	36%
Chaussy, 2000 [27]	DE	65	NR	Localised	media = 10 (1-18)	Ablatherm	NR	NR
Chaussy, 2001 [25]	DE	184	media = 72 (59-81)	T1-T2NxM0	media = 6; mediana = 4 (0-30)	Ablatherm	NR	NR
Chaussy, 2003 [26]	DE	271 A = 96 HIFU B = 175 TURP + HIFU	media A = 66 ± 8; media B = 68 ± 7;	T1-T2c	media A = 19 ± 12; media B = 11 ± 6;	Ablatherm	65%	NR
Colombel, 2006 [37]	FR	242	media = 71 ± 6	T1c-T2	ND	Ablatherm	100%	NR
Gelet, 2001 [10]	FR	102	media = 71 ± 6	T1b-T2	media = 19 (3-76)	Ablatherm	NR	8%
Illing, 2006 [41]	UK	34 gruppo 1 (automatic) = 9 gruppo 2 (visually) = 25	media: gruppo 1 = 64 (53-75) gruppo 2 = 61 (50-76)	≤ T2 (N0,M0)	minimo = 3 mesi	Sonablate	NR	0%
Koch, 2007 [40]	US	19	NR	T1-T2	6 mesi	Sonablate	NR	NR
Lee, 2006 [28]	KR	58	media = 70 ± 6	T1-T2	media = 14 ± 4	Ablatherm	91%	29%
Maestroni, 2008 [12]	IT	25	media = 71.6 (56-78)	From T1-T2a to T2c	6 mesi	Ablatherm	100%	40%
Mearini, 2009 [29]	IT	163	mediana* = 72 (68-75)	T1c-T3aN0M0	mediana = 24 (12-41)	Sonablate	0%	0%
Muto, 2008 [30]	JP	70 (41 full; 29 focal)	mediana = 72 (61-80)	T1c-T2N0M1	mediana = 34 (8-45)	Sonablate	NR	34%
Poissonnier, 2007 [31]	FR	227	media = 69 ± 6	T1-T2	media = 28 ± 20; mediana = 21 (12-107)	Ablatherm	78%	33%
Thüroff, 2003 [32]	DE, FR, NL	402	media = 70 ± 7	T1-T2N0-NxM0	media = 14 (0-51)	Ablatherm	NR	0%
Uchida, 2002 [43]	JP	20	media = 72.2 (57-86)	T1b-2N0M0	media = 13.5 ± 6.8 (6-31)	Sonablate	NR	20%
Uchida, 2005 [33]	JP	72	mediana = 72 (45-79)	T1c-T2bN0M0	median = 14 (2-24)	Sonablate	NR	0%
Uchida, 2006 [34]	JP	63	mediana = 71 (45-87)	T1c-T2bN0M0	median = 22 (3-63)	Sonablate	0%	0%
Uchida, 2006 [35]	JP	181	mediana = 70 (45-88)	T1c-T2bN0M0	median = 18 (4-68)	Sonablate	NR	52%
Uchida, 2009 [39]	JP	517	mediana = 68 (45-88)	T1c-T3N0M0	median = 24 (2-88)	Sonablate	NR	66%
Vallancien, 2004 [42]	FR	30	media = 72 (61-79)	Localised PCa	median = 20 (3-38)	Ablatherm	73%	0%

**Legenda:** N. = numero; HIFU = high intensity focused ultrasound; TURP = trans-urethral resection of the prostate; ADT = androgen deprivation therapy; NR = non riportato; ND = non disponibile; UK = United Kingdom; DE = Germany; FR = France; US = United States of America; KR = South Korea; JP = Japan; IT = Italy; NL = the Netherlands.

**Tabella 4.2:** Sintesi dell'evidenza sugli outcome biochimici, istologici, qualità della vita e eventi avversi dai 23 studi inclusi.

Studio, Anno [rif.]	Outcome				Outcome legati alla qualità della vita del paziente	Eventi avversi legati a:			
	Tasso di sopravvivenza libera da progressione biochimica	Tasso di biopsia negativa	Tasso di sopravvivenza globale	Tasso di sopravvivenza specifico per cancro alla prostata		Tratto urinario	Retto	Potenza sessuale	Dolore
Ahmed, 2009 [22]	@ 12 mesi 78,3% mostravano PSA nadir ≤ 0,5 ng/ml	NR	NR	Nel 92,4% nessun segno di malattia (PSA < 0,5 ng/ml o biopsia negative se nadir non rilevato)	NR	Stenosi uretrale da 19,4% a 40,4% Infezione in 23,8% Epididimite in 7,6% Lieve incontinenza urinaria da stress in 7,0%	Nessuno.	Potenza mantenuta in 70%	NR
Blana, 2004 [24]	Dei 137 pazienti con follow-up completo: 56% avevano PSA nadir minore di 0,1 ng/mL 83% minore di 0,5 ng/mL e 92% minore di 1 ng/mL.  @ 22 mesi PSA (mediana): 0,15 ng/mL (0-12,11).  87% di tutti i pazienti aveva livelli di PSA costanti minori di 1 ng/mL	93,4% (di 137) mostravano biopsie di controllo negative.	NR	NR	IPSS e Quality of Life Index non sono variati prima e dopo il trattamento.	Ostruzione infravesicale in 11,7% Infezione sintomatica in 4,8% Non è stata osservata incontinenza urinaria da stress grave.	Fistola uretrorettale dopo un secondo trattamento HIFU.	Funzione erettile preservata in 47,3% dei pazienti.	NR
Blana, 2008 [23]	@ 4,9 mesi PSA nadir (mediana) 0,16 ng/ml (0,0-9,1)  PSA nadir di 0,5 ng/ml nel 68,4% dei pazienti.	Biopsie di controllo negative nell'86,4% dei pazienti.	90% a 5 anni; 83% a 8 anni.	100% a 5 anni; 98% a 8 anni.	NR	Incontinenza di grado I in 5% Infezione in 7,1% Ostruzione urinaria in 13,6%	Nessuno.	Su 100 pazienti potenti: 56,8% hanno mantenuto la potenza; 17,3% parzialmente impotenti; 25,9% totalmente impotenti.	Pelvico in 5,7%
Challacombe, 2009 [39]	PSA nadir: 1,3 (± 2,7) ng/mL	Biopsie positive = 80% Phoenix = 46% FDA = 75%	100%	100%	NR	Ritenzione urinaria = 1% Stenosi uretrale = 2% Prostatite = 0%	Fistola uretrorettale = 0%	Funzione erettile: 50% aveva SHIM score ≥ 21	NR
Chaussy, 2000 [27]	PSA nadir < 4 ng/mL nel 69% e 91% dei pazienti dopo trattamento HIFU selettivo e completo rispettivamente.	65% (selettivo); 83% (completo).	NR	100%	NR	Ostruzione urinaria in 60% Lesioni uretrali con stenosi; Incontinenza da stress.	Fistola uretrorettale.	NR	NR
Chaussy, 2001 [25]	PSA nadir < 4 ng/mL nel 97% < 0,5 ng/mL nel 61%	80%	NR	NR	QoL non ha subito variazioni significative (da 1,8 a 2,1 su scala a 6 punti). IPSS passato da 5 a 4.	Infezioni da 58% a 17% Lieve incontinenza da stress da 24% a 3,9%	Fistola uretrorettale da 3,1% a 0,5%	Potenza mantenuta su un terzo della popolazione che ha ricevuto il trattamento su tutta la prostata.	NR

Chaussy, 2003 [26]	@ 15 settimane (media) PSA nadir (medio)  HIFU: 0,48 ng/mL ( $\pm$ 1,10)  TURP + HIFU: 0,26 ng/mL ( $\pm$ 0,90)	HIFU = 87,7% TURP + HIFU = 81,6%	NR	NR	IPSS @ 3 mesi: HIFU = da 6,47 a 8,91 (media); TURP + HIFU = da 6,69 a 3,37 (media).  IPSS-QoL: HIFU = da 1,30 a 2,36 TURP + HIFU = da 2,05 a 1,86	Incontinenza: HIFU = 9,1% grado 1 e 6,3% grado 2; TURP + HIFU = 4,6% grado 1 e 2,3% grado 2.  Infezioni: HIFU = 47,9%; TURP + HIFU = 11,4%.  Ostruzioni urinarie: HIFU = 27,1%; TURP + HIFU = 8%.	NR	Nessuna variazione: HIFU = 60%; TURP + HIFU = 68,2%	NR
Colombel, 2006 [37]	@ 3 mesi  PSA nadir (mediana) 0,1 ng/ml	@ 3 mesi = 87%	NR	NR	NR	Desquamazione tessuto necrotico = 4% Stenosi del collo vescicale = 12-16% Incontinenza urinaria (grado 1) = 5,8-9,5%	NR	No nerve-sparing = 30% potenti (IIEF) Nerve-sparing = 40-60% potenti (IIEF)	Pelvico perineale 1-2%
Gelet, 2001 [10]	NR	@ follow-up finale 75% erano privi di cancro	NR	NR	NR	Incontinenza da stress, grado 1 = 8,8% Incontinenza da stress, grado 2 = 9,8% Incontinenza da stress, grado 3 = 3,9% Ritenzione = 4,9% Infezione sintomatica = 7,8% Stenosi = 16,7%	Fistola uretrorettale = 0,98%	25 dei 41 pazienti potenti hanno perso la potenza.	Perineale 1,96%
Illing, 2006 [41]	@ 3 mesi  PSA nadir (media): gruppo 1 = 1,51 ng/mL gruppo 2 = 0,15 ng/mL (P<0,005)	NR	NR	NR	NR	Infezione = 1/9 (gruppo 1); 8% gruppo 2; Epididimo-orchite = 0/9 (gruppo 1); 4% gruppo 2	NR	NR	NR
Koch, 2007 [40]	@ 6 mesi  PSA < 0,5 ng/ml in 42%	@ 6 mesi = 68%	NR	NR	NR	Calcolo vescicale = 5% Spasmi vescicali = 5% Disuria = 15% Epididimite = 5% Ematuria macroscopica = 15% Fastidio perineale = 5% Incontinenza urinaria = 20% Ritenzione urinaria = 10% Infezione tratto urinario = 40%	Fastidio anale = 5% Fistola uretrorettale = 5%	NR	NR
Lee, 2006 [28]	@ 3 mesi  PSA < 0,5 ng/ml in 78% (45/58)  PSA nadir (mediana) 0,2 ng/ml (0,01-7,60)	NR	NR	NR	NR	Incontinenza urinaria da stress, grado 1 in 16%; Ritardata espulsione detriti necrotici 14%; Stenosi uretrale 6,9%; Ritenzione urinaria acuta 3,4%	NR	NR	NR
Maestroni, 2008 [12]	@ 6 mesi  PSA da 0,4 ng/mL a 10,1 ng/mL	84% (da 94,2 % nel gruppo low risk a 0% nel gruppo high risk).	100%	NR	IPSS: da 8,4 (2-23) a 5,2 (1-14) pre- e post-op. QoL index: da 2,2 (0-4) a 1,7 (0-4) pre- e post-op.	Sintomi al basso tratto urinario = 12% Incontinenza da urgenza = 12% Incontinenza da stress = 0% Stenosi uretrale = 0% Ritenzione urinaria acuta = 8%	Fistola retto-vescicale in 1 caso.	Tutti i 3 pazienti potenti (IIEF-5) hanno perso la potenza.	Perineale 20%

Mearini, 2009 [29]	@ 2,3 mesi PSA nadir (mediana) 0,15 ng/ml (0,05-0,59)  PSA nadir ≤ 0,4 ng/ml nel 70,2%  78,1% erano liberi da progressione biochimica al follow-up.	@ 6 mesi il tasso di biopsia prostatica positiva era 33,9% (dopo singolo trattamento).	NR	NR	NR	Lieve incontinenza urinaria mista in 16%; Stenosi uretrale in 15%	Fistola rettale 0.6%	IIEF-5 score postoperatorio (mediana) pari a 12 (6-20).	NR
Muto, 2008 [30]	@ 2 anni 85,9% (low risk), 50,9% (interm. risk), 0% (high risk).	@ 6 mesi = 88,1% @ 1 anno = 81,6%	100%	100%	Entrambi i gruppi (focale e completo) hanno mostrato che il trattamento HIFU non incide su UCLA-PCI e IPSS scores.	Stenosi uretrale = 8,6% e 4,0%; Infezione sintomatica = da 11,4% a 4,0%; Continenza mantenuta in 49/52 pazienti; Ritenzione urinaria = 5,7%	NR	NR	NR
Poissonnier, 2007 [31]	@ 6 mesi PSA nadir (media) 0,33 ± 0,70 ng/ml (mediana 0,10 ng/ml)	@ 3 mesi = 86%	3%	66 % a 5 anni.	NR	Incontinenza = 13%; Stenosi = 12%; Desquamazione = 9%; Urgenza = 5%; Infezione acuta = 2%; Ematuria = 0,5%	NR	Solo su 67 pazienti. 39% hanno perso la potenza;  Con nerve-sparing, l'erezione è stata preservata in 18 (69%) e 26 dei pazienti potenti.	Perineale 3%
Thüroff, 2003 [32]	@ 5,45 mesi PSA nadir (media) 1,8 ng/ml (mediana 0,6 ng/ml)	@ 13,3 mesi = 87,2%	NR	NR	NR	Incontinenza da stress, grado 1: 10,6% Incontinenza da stress, grado 2: 2,5% Incontinenza da stress, grado 3: 1,5% Infezione = 13,8% Ritenzione prolungata = 8,6% Stenosi uretrale = 3,6%	Fistola uretrorettale in 5 pazienti.	35 pazienti hanno riportato spontaneamente perdita della potenza parziale o totale.	NR
Uchida, 2002 [43]	PSA nadir < 0,50 ng/mL nel 65% PSA nadir da 0,50 a 1,00 ng/mL nel 25% PSA nadir da 1,01 a 2,00 ng/mL nel 10%	100%	NR	NR	NR	Stenosi uretrale = 10% Ritenzione = 5%	Fistola uretrorettale = 5%	30% dei pazienti potenti hanno perso la potenza.	NR
Uchida, 2005 [33]	@ 1 anno 78% (solo 60 pazienti)  @ 2 anni 76% (solo 60 pazienti)	@ 6 mesi = 68%	NR	NR	Nessuna differenza in IPSS, Q-max e FACT.	Stenosi uretrale = 18% Epididimite = 8,3% Prostatite = 5,6%	NR	39% dei pazienti potenti hanno perso la potenza.	NR
Uchida, 2006 [34]	Globale = 75%	@ follow-up finale 87% erano privi di cancro.	NR	NR	NR	Stenosi uretrale = 24% Eiaculazione retrograda = 3% Epididimite = 3% Ritenzione = 2% Incontinenza da stress (grado 1) = 2%	Fistola uretrorettale = 2%	Disfunzione erettile: 25% dei 34 pazienti potenti.	NR
Uchida, 2006 [35]	@ 1 anno = 84% @ 3 anni = 80% @ 5 anni = 78%	NR	NR	NR	NR	Stenosi uretrale = 22% Epididimite = 6%	Fistola uretrorettale = 1%	20% dei pazienti potenti senza NADT riportavano disfunzione erettile.  9% dei pazienti potenti riportavano eiaculazione retrograda.	NR

19

Uchida, 2009 [39]	@ 5 anni = 72%	83%	NR	100%	NR	Stenosi uretrale = 16,6% Ritenzione urinaria = 13,2% Epididimite = 4,4% Incontinenza (grado 1) = 0,8% Contrattura del collo vescicale = 0,6% Ematospermia = 0,3% Edema perineale = 0,3%	Fistola uretrorettale = 0,9	Disfunzione erettile = 28,9% Eiaculazione retrograda = 20,3%	NR
Vallancien, 2004 [42]	@ 1 anno PSA (media) 0,9 ng/ml (0,0-2,6)	@ 1 anno = 73,3%	NR	NR	IPSS-QoL (da 0 a 6): score medio da 2,4 a 1,6 pre- e post- Dopo il trattamento 12% dei pazienti erano insoddisfatti della quality of life (score 4 o maggiore) contro 37% prima del trattamento.	Ritenzione urinaria = 6% Infezione = 10% Ematuria = 66% Incontinenza = 3%	Fistola prostato-rettale = 0% Incontinenza fecale = 0%	Sui 14 pazienti potenti: 11 hanno perso parzialmente la potenza; 5 erano impotenti  In totale, la funzione sessuale è diminuita nel 32%	Anale 0%

**Legenda:** NR = non riportato.



## 5. Analisi di contesto

### 5.1 Introduzione all'analisi di contesto

L'analisi di contesto è una parte rilevante della valutazione di una tecnologia sanitaria poiché permette di identificarne l'uso ed i costi per gli erogatori sanitari di una data regione. Lo scopo di questo capitolo è valutare come la tecnologia è usata nel SSN, per quale tipo di problema clinico (indicazioni) e quali sono i costi ad essa associati. Abbiamo condotto una survey nei centri del SSN che utilizzano l'HIFU per il trattamento del carcinoma della prostata. Il rationale di tale analisi di contesto era offrire uno scenario sull'impatto della tecnologia.

### 5.2 Metodi

Per ottenere i dati sulle procedure HIFU erogate nel nostro contesto abbiamo seguito due approcci: ricerche all'interno della banca dati SDO e conduzione di una survey nazionale sui centri erogatori.

La banca dati SDO fornisce dati sulle dimissioni per una specifica diagnosi attraverso l'uso del sistema DRG. Da un'analisi preliminare abbiamo notato che uno specifico DRG per la procedura HIFU non era disponibile; i soli DRG collegabili erano quelli relativi alla "Prostatectomia". Questa informazione è stata confermata dagli esperti clinici da noi consultati.

La survey nazionale era finalizzata a fornire informazioni rilevanti sull'uso della tecnologia; abbiamo deciso di costruire un questionario al fine di raccogliere dati sul numero di procedure erogate nei centri che utilizzano la tecnologia HIFU, sui percorsi clinici seguiti, sulle procedure di acquisto della tecnologia e sui costi.

Abbiamo identificato tutti i centri che erogano il trattamento HIFU attraverso la ricerca sul sito web dei produttori [[www.edap-tms.com](http://www.edap-tms.com); [www.focus-surgery.com](http://www.focus-surgery.com)] e contattando anche direttamente la filiale italiana del produttore del sistema HIFU Ablatherm (EDAP Technomed Italia Srl).

Abbiamo raccolto i dati per gli anni 2008 e 2009. L'indagine è stata condotta nel Dipartimento di Urologia di ogni centro identificato. Il questionario, spedito via e-mail, è stato strutturato in 3 parti (vedi Appendice 4).

- **Parte 1 di 3: Dettagli struttura e referenti**

Informazioni generali sul tipo di centro, dettagli e contatti del personale responsabile per la compilazione del questionario, informazioni specifiche sul direttore del dipartimento.

- **Parte 2 di 3: Popolazione di riferimento e percorsi**

Informazioni sui pazienti diagnosticati e trattati per carcinoma della prostata, stratificazione per gruppi di età, stratificazione dei pazienti trattati secondo la classificazione TNM, stratificazione dei pazienti per le diverse opzioni di trattamento.

### □ **Parte 3 di 3**

Questa parte è stata divisa in quattro specifiche sezioni: l'analisi dei dati della sezione a) sarà presentata in questo Capitolo mentre i dati delle sezioni b), c) e d) saranno presentati e discussi nel Capitolo 6:

- a) Casistica e dettagli sul trattamento HIFU:** Informazioni focalizzate sui pazienti trattati con HIFU come ad esempio il tipo di ospedalizzazione, il trattamento di prima-linea, il numero di sessioni HIFU, la stratificazione per gruppi di età e per TNM, il numero di pazienti che sono stati sottoposti a TURP prima del trattamento HIFU, le complicazioni intraprocedurali;
- b) Apparecchiature:** Informazioni tecniche ed economiche sul sistema HIFU utilizzato, i costi relativi, il training ricevuto dal personale;
- c) Risorse umane utilizzate per la procedura HIFU:** Informazioni sul personale coinvolto nella procedura, tipologia di professionista coinvolto ed tempo impiegato;
- d) Altre risorse utilizzate per la procedura HIFU:** Informazioni sul setting della procedura e sui dispositivi e farmaci utilizzati (volumi e costi).

## **5.3 Risultati**

Dall'analisi della banca dati SDO abbiamo elaborato i dati relativi al DRG 306 ("Prostatectomia con complicazioni") e DRG 307 ("Prostatectomia senza complicazioni"). I dati stratificati per fasce di età, dal 1999 al 2009 (ultimo anno disponibile) sono stati presentati nel Capitolo 1.

Il campione di indagine per la survey era rappresentato da 29 centri che, per conto del Servizio Sanitario Nazionale, erogano il trattamento HIFU (usando uno dei sistemi individuati: Ablatherm o Sonablate 500). I centri equipaggiati con Sonablate 500 sono stati identificati attraverso ricerche sul sito web del produttore; i centri equipaggiati Ablatherm sono stati identificati contattando direttamente la filiale del produttore in Italia (vedi Capitolo 2).

### **5.3.1 Dettagli struttura e referenti (parte 1 di 3 del questionario)**

I questionari sono stati inviati a 29 centri (Appendice 5); 14 centri hanno compilato e spedito i questionari (Appendice 6) e questo si traduce in un tasso di risposta totale del 48,3%. Il tasso di risposta per area geografica varia tra il 57% dei centri contattati al Nord, e il 75% dei centri contattati nel Centro; nessuno dei centri contattati nel Sud e nelle Isole ha compilato e inviato il questionario (Figura 5.1). Tutti i centri coinvolti sono pubblici o privati accreditati dal SSN (Tabella 5.1). In base alla tipologia, i centri erano così suddivisi: 15,4% Azienda Ospedaliera; 15,4% Azienda Ospedaliera Universitaria/Policlinico; 30,8% Casa di Cura Privata Accreditata; 7,7% IRCSS; 30,8% Ospedale a Gestione Diretta. Geograficamente, i centri erano dislocati come segue: 48% al Nord, 28% al Centro, 14% nel Sud e 10% nelle Isole.

I dati relativi al 2008 sono stati forniti da 6 dei 14 centri rispondenti (42,9%) mentre i dati per il 2009 sono stati forniti da 13 dei 14 centri rispondenti (92,9%). Il basso tasso di risposta per il 2008 può essere spiegato se si considera che alcuni centri non avevano dati disponibili per l'anno in oggetto e/o non utilizzavano ancora la tecnologia. Uno dei centri aveva iniziato ad utilizzare la tecnologia HIFU nel 2010 quindi nessun dato era disponibile per gli anni 2008 e 2009.

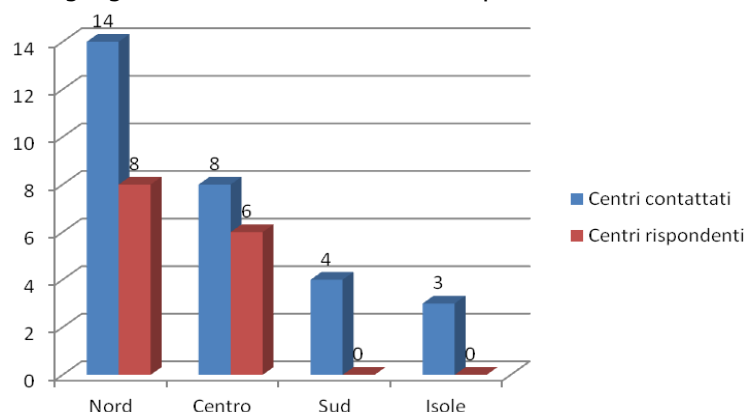
**Tabella 5.1:** Numero e tipologia dei centri rispondenti (2008-2009).

Tipo di Struttura	Numero centri contattati	Numero totale centri rispondenti
Azienda Ospedaliera	4	2
Azienda Ospedaliera Universitaria/Policlinico	6	3
Casa di Cura Privata Accreditata	7	4
IRCSS	1	1
Ospedale a Gestione Diretta	11	4
<b>Totale</b>	<b>29</b>	<b>14</b>

Fonte: Dati dalla survey analizzati da Agenas

**Figura 5.1:** Distribuzione geografica dei centri contattati e rispondenti.

23



Fonte: Dati dalla survey analizzati da Agenas

### 5.3.2 Popolazione di riferimento e percorsi (parte 2 di 3 del questionario)

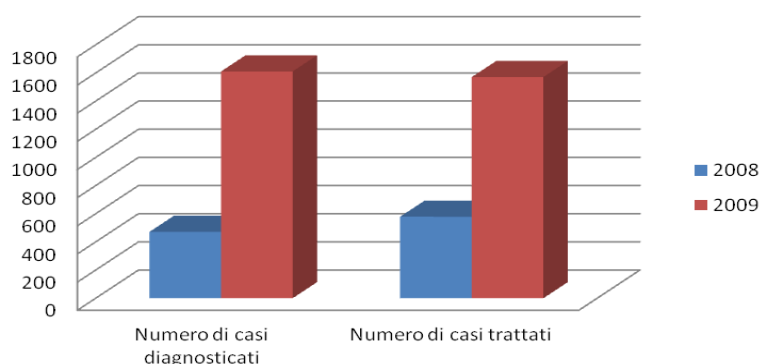
I dati relativi al numero di pazienti diagnosticati e trattati presso i centri rispondenti sono riportati in Figura 5.2 per entrambi gli anni 2008 e 2009. È importante sottolineare che per il 2008 alcuni centri hanno fornito solo i dati sui casi trattati, quindi questo potrebbe spiegare la differenza tra il numero di pazienti trattati (più alto) e il numero di pazienti diagnosticati.

La stratificazione dei pazienti diagnosticati e trattati per fasce di età nel 2008 e nel 2009 è mostrata in Figura 5.3 e Figura 5.4 rispettivamente. Questa distribuzione ha mostrato che il maggior numero di casi diagnosticati e trattati nel 2008 si è concentrato intorno alla fascia d'età 71-75 mentre nel 2009 nella

fascia 66-70. Tuttavia, nessun confronto diretto può essere fatto dato che il numero dei centri rispondenti è stato diverso per i due anni (2008 e 2009). La stratificazione dei casi trattati secondo classificazione TNM per i centri rispondenti è presentata in Tabella 5.2 per il 2008 e in Tabella 5.3 per il 2009, dove si può notare che l'HIFU è di solito eseguita in pazienti T1-T2 ma non esclusivamente (sono stati trattati anche pazienti T3).

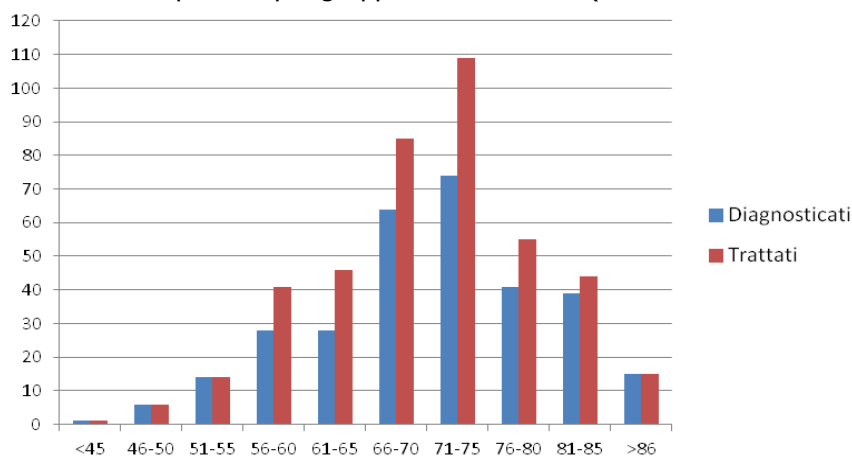
L'analisi dei diversi trattamenti effettuati nel 2008 e nel 2009 per carcinoma della prostata è presentata in Tabella 5.4 e Tabella 5.5. Non è stato possibile effettuare un'analisi completa per i pazienti classificati come T1 e T2 poiché i dati forniti dalla maggior parte dei centri apparivano poco chiari e di dubbia interpretazione. Riteniamo che questo possa essere dovuto al fraintendimento del campo per l'indicazione dei trattamenti combinati ("Combinazione (specificare)", pagina 2 del questionario in Appendice 4). Tuttavia la Tabella 5.5 mostra che in 3 dei centri rispondenti la popolazione di pazienti T1-T2 è stata distribuita tra le diverse opzioni terapeutiche (diverse da HIFU).

**Figura 5.2:** Numero di casi di carcinoma della prostata nel 2008 e 2009 (dati da 13 dei 14 centri).  
**Carcinoma della prostata**



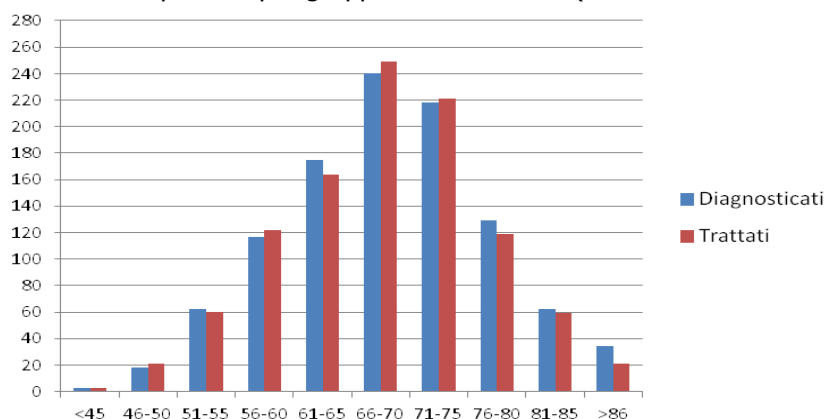
Fonte: Dati dalla survey analizzati da Agenas

**Figura 5.3:** Stratificazione dei pazienti per gruppi di età nel 2008 (dati da 6 dei 14 centri).



Fonte: Dati dalla survey analizzati da Agenas

**Figura 5.4:** Stratificazione dei pazienti per gruppi di età nel 2009 (dati da 6 dei 14 centri).



Fonte: Dati dalla survey analizzati da Agenas

**Tabella 5.2:** Stratificazione dei casi trattati nel 2008 per classificazione TNM per centro.

Centro	Totale trattati	TNM				Totale trattati con HIFU	TNM			
		T1	T2	T3	T4		T1	T2	T3	T4
1	115	45	59	10	1	17	14	2	1	0
2	146	-	-	-	-	19	12	5	2	0
3	-	-	-	-	-	11	3	6	2	0
4	118	60	40	15	3	48	31	12	5	0
5	200	150	120	30	0	73	21	52	0	0
6	-	-	-	-	-	21	0	6	15	0

Fonte: Dati dalla survey analizzati da Agenas

**Tabella 5.3:** Stratificazione dei casi trattati nel 2009 per classificazione TNM per centro.

Centro	Totale trattati	TNM				Totale trattati con HIFU	TNM			
		T1	T2	T3	T4		T1	T2	T3	T4
1	133	20	91	17	5	11	8	3	0	0
2	153	-	-	-	-	9	6	3	0	0
3	136	78	48	11	0	24	10	5	0	0
4	-	-	-	-	-	55	3	6	2	0
5	30	0	25	5	0	9	2	6	1	0
6	113	57	44	9	3	78	-	-	-	-
7	185	67	30	4	0	21	11	8	2	0
8	20	5	2	9	4	13	0	12	1	1
9	131	67	43	17	4	40	25	10	5	0
10	200	150	120	30	0	73	21	52	0	0
11	120	50	40	25	5	13	7	6	0	0
12	350	-	-	-	-	30	5	20	5	0
13	-	-	-	-	-	36	0	16	20	0

Fonte: Dati dalla survey analizzati da Agenas

**Tabella 5.4:** Trattamenti effettuati per carcinoma della prostata nel 2008 (dati da un solo centro).

Opzioni di trattamento	Numero di casi*
<b>Totale T1 e T2</b>	<b>100</b>
Prostatectomia Radicale	58
Radioterapia	n.r.
Vigile Attesa o Sorveglianza Attiva	n.d.
Terapia Ormonale	n.d.
HIFU	42
Brachiterapia	0
Crioterapia	0
Prostatectomia Laparoscopica	0
Prostatectomia Robotic-Assisted	0
Combinazione delle precedenti	0

\* dati da un unico centro rispondente.

**Legenda:** n.r. = dato non riportato; n.d. = dato non disponibile.

Fonte: Dati dalla survey analizzati da Agenas

**Tabella 5.5:** Trattamenti effettuati per carcinoma della prostata nel 2009 (dati da 3 centri).

Opzioni di trattamento	Numero di casi		
	Centro 1	Centro 2	Centro 3
<b>Totale T1 e T2</b>	<b>111</b>	<b>101</b>	<b>90</b>
Prostatectomia Radicale	69	27	50
Radioterapia	3	2	5
Vigile Attesa o Sorveglianza Attiva	10	1	3
Terapia Ormonale	18	0	4
HIFU	11	71	13
Brachiterapia	0	0	0
Crioterapia	0	0	0
Prostatectomia Laparoscopica	0	0	15
Prostatectomia Robotic-Assisted	0	0	0
Combinazione delle precedenti	0	0	0

Fonte: Dati dalla survey analizzati da Agenas

### 5.3.3 Casistica e dettagli sul trattamento (parte 3 di 3 del questionario)

Il numero totale delle procedure eseguite con HIFU stratificato per centro per gli anni 2008 e 2009 è presentato in Tabella 5.6. Abbiamo riportato anche il numero di procedure HIFU eseguite come trattamento "di prima linea" e la relativa percentuale sul numero totale delle procedure HIFU. Queste informazioni sono utili per mostrare l'impatto dell'uso dell'HIFU sul carico di lavoro del centro rispetto alle altre opzioni di trattamento. Per il 2008 il tasso di trattamento con HIFU rispetto a tutte le opzioni di trattamento variava dal 14% al 40% mentre per il 2009 era compreso tra il 5% e il 69% (Tabella 5.6).

Nel 2008 l'HIFU è stato utilizzato come trattamento "di prima linea" in un numero di casi che variava dal 36,3% al 81,3%; un solo centro ha sempre usato l'HIFU come trattamento "di seconda linea". Nel 2009 l'HIFU è stato utilizzato come terapia "di prima linea" con maggiore frequenza, dal 57,1% al 100%.

La stratificazione per fasce di età dei pazienti trattati con HIFU nel 2008 e nel 2009 è presentata in Figura 5.5 e Figura 5.6 rispettivamente. I pazienti trattati sono principalmente nelle fasce di età 71-75 e 76-80.

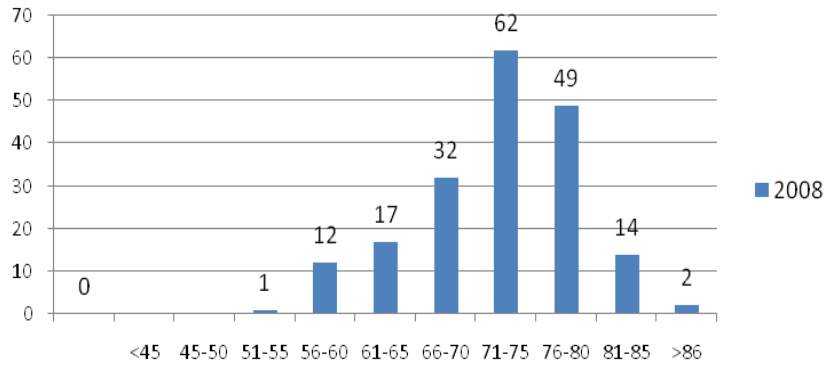
**Tabella 5.6:** Numero delle procedure HIFU effettuate negli anni 2008 e 2009.

Centro	2008					2009				
	Totale HIFU	HIFU prima-linea	HIFU non prima-linea	Totale HIFU su HIFU prima-linea [%]	Pazienti sottoposti a TURP prima di HIFU	Totale HIFU	HIFU prima-linea	HIFU non prima-linea	Totale HIFU su HIFU prima-linea [%]	Pazienti sottoposti a TURP prima di HIFU
1	17	13	4	76,5	16	11	9	2	81,8	9
2	19	9	10	47,4	14	9	6	3	66,7	1
3	11	4	7	36,4	10	55	40	15	72,7	47
4	-	-	-	-	-	9	9	0	100	9
5	-	-	-	-	-	24	15	7	62,5	15
6	-	-	-	-	-	78	71	7	91,0	66
7	-	-	-	-	-	21	12	9	57,1	10
8	-	-	-	-	-	13	11	2	84,6	10
9	48	39	1	81,3	9	40	25	8	62,5	5
10	73	56	17	76,7	16	73	56	17	76,7	16
11	-	-	-	-	-	13	13	0	100	0
12	-	-	-	-	-	30	27	3	90,0	20
13	21	0	21	0	12	36	-	21	-	36
<b>TOTALE</b>	<b>189</b>					<b>412</b>				

27

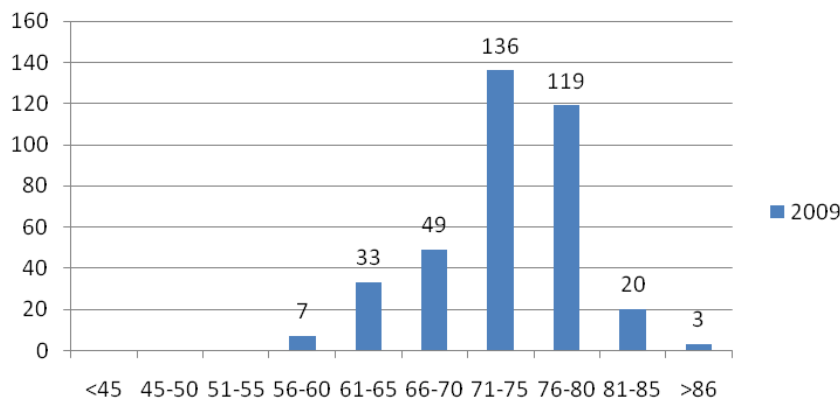
Fonte: Dati dalla survey analizzati da Agenas

**Figura 5.5:** Numero di pazienti trattati con HIFU nel 2008, stratificato per gruppi di età (6/12 centri).



Fonte: Dati dalla survey analizzati da Agenas

**Figure 5.6:** Numero di pazienti trattati con HIFU nel 2009, stratificato per gruppi di età (13/14 centri).



Fonte: Dati dalla survey analizzati da Agenas

#### 5.4 Considerazioni finali sul contesto italiano

Lo scenario italiano ha mostrato un diverso approccio alla collaborazione e al contributo alla survey (associabile al tipo di centro e all'area geografica). Questo aspetto ha giocato un ruolo rilevante nel risultato e nella possibilità di definire e generalizzare le nostre conclusioni su tutto il territorio nazionale. In particolare, abbiamo registrato un tasso di risposta molto basso nelle aree meridionali.

Inoltre, anche se i pazienti T1-T2 rappresentano la popolazione principale per il trattamento, abbiamo notato che anche i pazienti T3 sono stati trattati con HIFU e una frazione di pazienti T1-T2 hanno ricevuto una diversa opzione di trattamento. Una considerazione analoga può essere fatta circa l'uso di HIFU come trattamento "di prima linea": esso è stato usato principalmente in "prima linea" ma una parte dei pazienti (circa il 23% nel 2009) ha ricevuto il trattamento non in "prima linea" (ad esempio "seconda linea").



## 6. Valutazione economica

### 6.1 Introduzione alle valutazioni economiche

Nella valutazione di una tecnologia sanitaria, lo scopo degli elementi economici è fornire informazioni che possano supportare decisioni su differenti tecnologie sanitarie, sia nuove che esistenti.

Più specificatamente, il ruolo generale dell'analisi economica nella valutazione delle tecnologie sanitarie è quello di fornire informazioni sul consumo delle risorse necessarie per l'impiego delle tecnologie rispetto ai guadagni di salute raggiunti - per valutare il *value for money* derivante dall'utilizzo di una data tecnologia piuttosto che un'altra<sup>45</sup>.

Era nostra intenzione sviluppare un'analisi costo-efficacia (CEA) per comparare sia i costi che le conseguenze derivanti dall'uso dell'HIFU rispetto ad altri trattamenti. La CEA fornisce una base per arrivare alla conclusione secondo la quale determinate tecnologie/trattamenti risultano più costo-efficaci nel raggiungimento di un determinato scopo. Sfortunatamente, la revisione sistematica degli studi pubblicati ha mostrato una mancanza di dati comparativi di efficacia e ciò non ha consentito di sviluppare alcuna CEA: abbiamo così deciso di sviluppare un'analisi dei costi, elaborando i costi relativi al trattamento HIFU così come quelli relativi alle altre opzioni di trattamento.

29

### 6.2 Metodi

Per calcolare e comparare i costi di tutti i trattamenti, abbiamo deciso di usare due fonti informative: una revisione della letteratura di studi economici e la survey nazionale.

Secondo le più recenti Linee Guida<sup>4</sup>, l'HIFU può essere pensata come una alternativa alle seguenti opzioni di trattamento (vedi anche Capitolo 1):

- ❑ Vigile Attesa e Sorveglianza Attiva (VA e SA);
- ❑ Prostatectomia Radicale (PR);
- ❑ Radioterapia (EBRT e Brachiterapia Transperineale);
- ❑ Terapia Ormonale (ADT).

Queste opzioni rappresentano trattamenti terapeutici (trattamenti attivi) con l'eccezione della VA e SA che sono trattamenti non-terapeutici (trattamenti conservativi o osservazionali).

Abbiamo condotto un'analisi comparativa dei costi (HIFU versus tutte le opzioni di trattamento) incrociando i dati degli studi pubblicati con quelli derivanti dall'analisi di contesto (indagine nazionale).

#### 6.2.1 Ricerche bibliografiche

Abbiamo condotto una revisione degli studi economici pubblicati tra il 2008 ed il 2010 identificati nei principali database: CRD, HEED, PubMed, Embase e Cochrane Library. Abbiamo utilizzato un arco temporale poiché abbiamo voluto aggiornare le ricerche condotte da Obyn et al.<sup>14</sup>. La strategia di ricerca per gli studi economici è descritta nell'Appendice 5. La bibliografia è stata gestita con ProCite, Versione 5 (Windows 2000/98/95NT e Power Macintosh). Le citazioni sono state analizzate in doppio (MRP e MCo)

attraverso la lettura di titolo e abstract; gli studi compatibili con i criteri di inclusione sono stati letti in full-text e sono stati inclusi applicando i criteri di inclusione. Eventuali disaccordi sono stati risolti da un terzo autore (TJ).

### **Criteri di inclusione**

Abbiamo deciso di differenziare la nostra analisi secondo i differenti tipi di trattamento (attivo o conservativo).

I criteri di inclusione per i trattamenti attivi (PR, EBRT, BT, e ADT) erano: tutti i tipi di studi economici, dal 2008 al 2010, che riportavano dati di costo delle risorse utilizzate per PR, EBRT, BT e ADT per pazienti con carcinoma della prostata localizzato, in particolare i dati di costo per le risorse umane, farmaci, e materiali utilizzati.

I criteri di inclusione per i trattamenti conservativi (VA and SA) erano: tutti i tipi di studi economici, dal 2008 al 2010, che riportavano i dati di costo delle risorse utilizzate per VA e SA per pazienti con carcinoma della prostata localizzato, in particolare per le visite (esami medici), biopsie ed esami di laboratorio.

### **6.2.2 Analisi di contesto**

Per raccogliere i dati organizzativi e di costo, abbiamo condotto un'indagine creando nel nostro questionario una specifica parte economica; abbiamo spedito il questionario via e-mail a tutti i centri italiani che erogano il trattamento HIFU chiedendo loro i dati per gli anni 2008 e 2009. I dati economici sono stati identificati nella parte 3 del questionario.

#### **▣ Parte 3 di 3**

Questa parte è stata divisa in 4 specifiche sezioni: *a) Casistica e dettagli sul trattamento HIFU;* *b) Apparecchiature;* *c) Risorse umane utilizzate per la procedura HIFU;* *d) Altre risorse utilizzate per la procedura HIFU.* L'analisi dei dati della sezione a) è stata presentata nel Capitolo 5. In questo Capitolo abbiamo presentato l'analisi dei dati delle sezioni b), c), and d).

**a) Casistica e dettagli in merito al trattamento HIFU:** Informazioni focalizzate sui pazienti sottoposti ad HIFU come tipo di ospedalizzazione, linea di trattamento, numero di sessioni HIFU effettuate, stratificazioni per gruppi di età e per TNM, numero di pazienti che sono stati sottoposti a TURP prima del trattamento HIFU, complicazioni intraprocedurali;

**b) Attrezzature:** Informazioni tecniche ed economiche sul sistema HIFU utilizzato, costi relativi, training per il personale;

**c) Risorse umane utilizzate per la procedura HIFU:** Informazioni sul personale coinvolto nella procedura in termini di tipologia e tempo impiegato;

**d) Altre risorse utilizzate per la procedura HIFU:** Informazioni sul setting della procedura e sui dispositivi e farmaci utilizzati, in termini di volumi e costi.

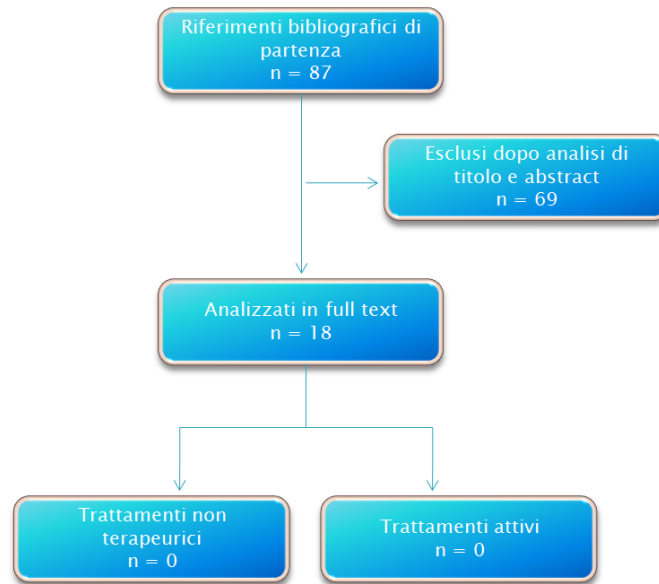
I dati sono stati analizzati considerando il valore minimo e massimo per ogni elemento di costo della procedura HIFU. Gli elementi di costo erano: costo della tecnologia (acquisto e noleggio), costo delle risorse umane coinvolte e costo dei farmaci/materiali/dispositivi utilizzati.

## 6.3 Risultati

### 6.3.1 Evidenze da studi pubblicati

Le nostre ricerche ci hanno permesso di identificare 87 studi. Dopo la lettura di titolo e abstract, 69 sono stati esclusi per endpoint inappropriato (la lista degli studi esclusi è disponibile presso l'autore di riferimento). I criteri di inclusione sono stati applicati ai 18 studi idonei. Nessuno studio è stato incluso.

**Figure 6.1:** Flow chart degli studi economici.



31

### 6.3.2 Analisi di contesto

Nella nostra survey abbiamo contattato tutti i centri (n = 29) che erogano il trattamento HIFU; abbiamo ricevuto 14 questionari compilati. Dato il basso tasso di risposta abbiamo deciso di chiedere un supporto alla filiale italiana del produttore di Ablatherm (il sistema HIFU più usato) al fine di integrare i dati mancanti. Abbiamo ricevuto dati in merito alla tipologia di contratto (acquisto o noleggio), i costi relativi, dettagli sulla manutenzione/assistenza.

#### **Parte 3b – Attrezzature (Tabella 6.3 e Tabella 6.4)**

Dei 29 centri interrogati, 9 centri hanno acquistato il sistema HIFU (un centro ha acquistato un sistema HIFU usato) mentre 17 centri lo hanno noleggiato; 3 centri non hanno fornito questa di informazione.

Il sistema HIFU è stato acquistato negli anni 2000-2002 da 3 dei 9 centri, 2 centri hanno acquistato il sistema negli anni 2003-2004 e 4 centri negli anni 2007-2009.

Tra i 17 centri che hanno noleggiato il sistema HIFU, 6 centri hanno cominciato ad erogare il trattamento negli anni 2004-2006, 8 centri negli anni 2008-2011; 3 centri non hanno fornito tale informazione.

I costi relativi alla tecnologia sono stati riportati dai centri rispondenti in modalità differenti: in termini di costo di acquisto o costo per procedura per anno. In particolare, tutti i 9 centri che hanno acquistato il sistema HIFU hanno fornito l'informazione sul costo di acquisto; tra i centri che hanno noleggiato il sistema HIFU, 3 centri hanno riportato il costo per anno mentre 14 centri hanno fornito il costo per

procedura. I 3 centri che non avevano fornito informazioni sulla tipologia di contratto non hanno fornito alcuna informazione in merito ai costi.

Per poter stimare il costo totale per procedura per un singolo trattamento HIFU abbiamo avuto bisogno di considerare 3 differenti elementi: costo della tecnologia, costo della risorse umane coinvolte, e costi di farmaci/materiali/dispositivi utilizzati.

Per stimare il costo della tecnologia abbiamo deciso di considerare nella nostra analisi solo il noleggio della tecnologia e non l'acquisto poiché il periodo di ammortamento della tecnologia era sconosciuto così come il suo ciclo di vita medio; inoltre, in molti casi, i dati mancanti delle procedure erogate (questionari non ricevuti o dati non chiari) non hanno permesso di calcolare l'effettivo costo di acquisto della procedura.

Dalla nostra survey è risultato che i costi di manutenzione/assistenza erano generalmente inclusi all'interno della tipologia di contratto. Solo 3 centri hanno riportato i costi annuali di manutenzione/assistenza (con un range da € 57.600 a € 59.136); un centro ha dichiarato che, all'interno del contratto di "assistenza periodica", il costo annuale di manutenzione dipende dal numero di pazienti trattati; un centro ha dichiarato che, all'interno del contratto di "noleggio", il costo annuale di manutenzione era di € 128.520.

32

**Tabella 6.3:** Costo di acquisto dei sistemi HIFU.

Centro	Sistema HIFU	Anno di inizio	Costo [€]		
			Acquisto	Per procedura	Per anno
1	<b>Ablatherm</b>	2000	691.000	n.r.	n.r.
2	<b>Ablatherm</b>	2001	793.000	n.r.	n.r.
3	<b>Ablatherm</b>	2002	725.000	n.r.	n.r.
4	<b>Ablatherm</b>	2003	778.000	n.r.	n.r.
5	<b>Sonablate 500</b>	2004	350.000	n.r.	n.r.
6	<b>Ablatherm</b>	2007	540.000	n.r.	n.r.
7	<b>Ablatherm</b>	2007	624.000	n.r.	n.r.
8	<b>Ablatherm</b>	2009	745.000	n.r.	n.r.
9	<b>Ablatherm</b>	2009	744.000	3.000	n.r.

\* Sistema HIFU acquistato usato.

**Legenda:** n.r. = non riportato.

Fonte: Dati survey analizzati da Agenas

**Tabella 6.4:** Costo di noleggio del sistema HIFU per gli anni 2008 e 2009.

Centro	Sistema HIFU	Anno di inizio	Costo [€]	
			Per procedura	Per anno
1	Ablatherm	2004	2.840	n.r.
2	Ablatherm	2005	3.575	n.r.
3	Ablatherm	2005	n.r.	6.500 (giorno)
4	Ablatherm	2006	3.120	n.r.
5	Ablatherm	2006	3.120	n.r.
6	Ablatherm	2006	3.350	n.r.
7	Ablatherm	2008	n.r.	(5 anni) 190.000 + IVA
8	Ablatherm	2008	n.r.	(5 anni) 144.045 + IVA
9	Ablatherm	2008	3.250	62.000 + IVA
10	Ablatherm	2008	3.600	n.r.
11	Ablatherm	2009	3.079	n.r.
12	Ablatherm	2010	3.200	n.r.
13	Ablatherm	2010	3.600	n.r.
14	Ablatherm	2008	2.996	n.r.
15	Ablatherm	n.r.	3.130	n.r.
16	Ablatherm	n.r.	2.800	n.r.
17	Ablatherm	n.r.	3.240	n.r.
<b>Average</b>			<b>3.358</b>	
<b>Minimum</b>			<b>2.800</b>	
<b>Maximum</b>			<b>3.600</b>	

Fonte: Dati survey analizzati da Agenas

**Legenda:** n.r. = non riportato.

### **Parte 3c – Risorse umane utilizzate nella procedura HIFU**

Abbiamo utilizzato i dati della survey da 13 centri per calcolare i costi delle risorse umane coinvolte nella procedura HIFU (Tabella 6.5). Per una singola procedura HIFU lo staff risultava formato da: 1 o 2 medici, 1 o 2 infermieri, 0 o 1 assistenti, 0 o 1 unità di altro personale. Per collegare il costo del tempo impiegato di tutte le risorse umane coinvolte, abbiamo considerato il Contratto Collettivo Nazionale di Lavoro dell'area della Dirigenza Medico-Veterinaria del Servizio Sanitario Nazionale<sup>46</sup>; secondo questo Accordo, il costo per unità di un medico è pari a € 43.310,90 lordi annui, il costo per unità di un infermiere è pari a € 22.093,88 lordi annui<sup>47</sup>. Non abbiamo preso in considerazione il costo delle categorie "Assistente" e "Altro" poiché non è stato possibile identificare il costo annuo lordo: nel caso della categoria "Assistente", la risorsa è collegata all'Università in cui è erogata la prestazione mentre la categoria "Altro" è composta da differenti tipologie di personale non chiaramente identificabili. Le ore di lavoro settimanali per medico e infermiere ammontano a 38 e 36 ore per settimana rispettivamente. Il tempo impiegato dalle risorse

coinvolte nella procedura (media e mediana) è riportato in Tabella 6.5. Abbiamo utilizzato la mediana poiché è risultata più coerente alla distribuzione dei dati. Il costo delle risorse umane coinvolte, calcolato per singola procedura HIFU, è riportato in Tabella 6.6.

**Tabella 6.5:** Risorse umane coinvolte e tempo impiegato per la procedura HIFU.

Centro	Sistema HIFU	Risorse umane coinvolte (per singola procedura)				Tempo impiegato				
		Medico	Assistente	Infermiere	Altro	Urologo	Anestesista	Assistente	Infermiere	Altro
1	Ablatherm	2	0	2	1	120'	150'	0	150'	15'
2	Ablatherm	2	0	2	1	135'	165'	0	60'	15'
3	Ablatherm	2	1	1	0	120'	120'	120'	120'	0
4	Ablatherm	2	0	1	1	75'	75'	0	75'	30'
5	Ablatherm	3	0	1	1	120'	120'	0	120'	25'
6	Ablatherm	2	0	2	0	150'	150'	0	150'	0
7	Ablatherm	2	0	2	1	180'	180'	0	30'	180'
8	Ablatherm	2	1	1	1	120'	150'	120'	150'	n.r.
9	Sonablate 500	2	0	1	0	120'	165'	0	20'	0
10	Ablatherm	2	0	2	0	120'	120'	0	30'	0
11	Sonablate 500	2	1	1	0	165'	200'	180'	200'	0
12	Ablatherm	2	1	1	1	105'	105'	105'	105'	15'
13	Ablatherm	2	1	1	0	100'	10'	100'	20'	0
<b>Media</b>						<b>125,38</b>	<b>131,54</b>	<b>48,08</b>	<b>94,62</b>	<b>21,54</b>
<b>Mediana</b>						<b>120</b>	<b>150</b>	<b>0</b>	<b>105</b>	<b>0</b>

Fonte: Dati dalla survey analizzati da Agenas

**Legenda:** n.r. = non riportato.

**Tabella 6.6:** Costo delle risorse umane coinvolte nella procedura HIFU.

	Tempo impiegato per procedura [minuti]	Costo per anno [€, lordi]	Ore di lavoro settimanali [ore]	Minuti di lavoro per anno [minuti]	Costo per minuto [€]	Costo per procedura [€]
<b>Medico</b>	120	43.310,90	38	118.560	0,37	43,84
<b>Anestesista</b>	150	43.310,90	38	118.560	0,37	54,80
<b>Infermiere</b>	105	22.093,88	36	112.320	0,20	20,65

Fonte: Dati dalla survey analizzati da Agenas

### Parte 3d – Altre risorse utilizzate per la procedura HIFU

In tutti i casi analizzati la procedura è stata effettuata in Sala Operatoria, ad eccezione di un solo centro che ha erogato la prestazione in una Sala Endoscopica.

Per stimare il costo dei farmaci utilizzati durante e dopo la procedura HIFU, abbiamo analizzato i dati della survey a seconda della categoria di farmaco utilizzato, dei volumi e dei prezzi; abbiamo consultato gli esperti per confermare i nostri risultati e per identificare il range dei prezzi.

I farmaci identificati erano:

- Durante la procedura: "Antibiotici", "Eparina" e "Gastroprotettori";
- Dopo la procedura: "Antidolorifici e Anti-infiammatori", "Antibiotici", "Gastroprotettori" e "Eparina".

Poiché i prezzi dei farmaci sono influenzati da molte variabili (ad es. il contratto di acquisto, la quantità acquistata e il periodo di pagamento) abbiamo deciso di usare il prezzo di listino. Il range dei prezzi per ogni categoria di farmaco è riportato in Tabella 6.7.

**Tabella 6.7:** Farmaci utilizzati durante e dopo la procedura HIFU.

Farmaci utilizzati durante la procedura		
	Prezzo minimo [€]	Prezzo massimo [€]
Antibiotici	2,30	41,50
Eparina	4,48	4,48
Gastroprotettori	8,58	8,58
Farmaci utilizzati dopo la procedura		
	Prezzo minimo [€]	Prezzo massimo [€]
Antidolorifici/anti-infiammatori	0,54	1,23

35

Il costo dei "Materiali" è risultato dalla somma degli elementi di costo di "Specifico kit per HIFU", "Kit per anestesia" e "Altri dispositivi usati per la procedura" (Tabella 6.8):

- Specifico kit per HIFU: per Ablatherm, il range di costo era da € 662,40 a € 720,00 (dati provenienti da 2 centri); dagli altri centri è risultato che i materiali sono inclusi nel contratto. Nel caso di Sonablate 500 non è stato possibile identificare un Kit specifico per HIFU.
- Kit per anestesia: per Ablatherm il range di costo era da € 1,50 a € 16,00; per Sonablate 500 questa voce di costo non è stata riportata;
- Altri dispositivi usati per la procedura: per Ablatherm il range di costo era da € 0,98 a €10,00; per Sonablate 500 da € 5,40 a € 16,00.

Tra gli elementi di costo definiti come "dispositivi generici" utilizzati in Sala Operatoria i più comuni sono risultati "catetere vescicale" (range di prezzo € 0,34 - € 13,00), "guanti" (range di prezzo € 0,23 - € 2,00) e "soluzione salina" (range di prezzo € 0,39 - € 10,00) (Tabella 6.8).

**Tabella 6.8:** Farmaci, materiali e dispositivi generali utilizzati per la procedura HIFU

Sistema HIFU	Farmaci [€]		Materiali [€]		Dispositivi generici [€]	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max
Ablatherm	15,90	55,79	2,48	746,00	0,93	25,00
Sonablate 500	15,90	55,79	5,40	17,00	0,93	25,00

Fonte: Dati dalla survey analizzati da Agenas

### 6.3.3 Stima del costo totale della procedura HIFU

Abbiamo stimato il costo totale per procedura sommando tutti gli elementi di costo calcolati precedentemente: costo della tecnologia, costo delle risorse umane coinvolte e costo di farmaci/materiali/dispositivi utilizzati. Abbiamo stimato un costo totale minimo e massimo per procedura considerando il costo minimo e massimo per il sistema HIFU Ablatherm; non è stato possibile stimare il costo totale per il sistema HIFU Sonablate 500 poiché i principali elementi di costo non erano disponibili.

**Tabella 6.9:** Costo stimato per procedura per il sistema HIFU Ablatherm (minimo).

Costo della tecnologia HIFU (noleggio) [€]	Costo di manutenzione/assistenza [€]	Costo delle risorse umane impiegate [€]	Costo di farmaci/materiali/generici [€]	Total
2.800,00	n.s.	119,29	19,31	2.938,60

Fonte: Dati dalla survey analizzati da Agenas

**Legenda:** n.s. = non stimabile.

**Tabella 6.10:** Costo stimato per procedura per il sistema HIFU Ablatherm (massimo).

Costo della tecnologia HIFU (noleggio) [€]	Costo di manutenzione/assistenza [€]	Costo delle risorse umane impiegate [€]	Costo di farmaci/materiali/generici [€]	Total
3.600,00	n.s.	183,78	826,79	4.610,57

Fonte: Dati dalla survey analizzati da Agenas

**Legenda:** n.s. = non stimabile.

La mancanza di risultati della ricerca di studi economici non ha consentito di incrociare i dati. Per comparare i costi stimati e le tariffe DRG abbiamo consultato la TUC 2009 (*Tariffa Unica Convenzionale*)<sup>48</sup> e collegato la procedura HIFU ai DRG 306 e 307, rispettivamente "Prostatectomia con complicazioni" e "Prostatectomia senza complicazioni". Questa scelta è scaturita dalla consultazione con i nostri esperti. Abbiamo considerato il costo di ospedalizzazione poiché la survey ha mostrato che la procedura HIFU



viene erogata in tutti i centri in regime di ricovero ospedaliero. Il valore della TUC per entrambi i DRG è riportato in Tabella 6.11.

**Tabella 6.11:** Tariffa di rimborso per "Prostatectomia" (TUC 2009)<sup>48</sup>

DRG	Tariffa di rimborso [€]
306 (Prostatectomia con complicanze)	4.630,93
307 (Prostatectomia senza complicanze)	2.868,85

Poiché la nostra survey ha mostrato che in alcuni casi il trattamento HIFU è erogato dopo la procedura TURP, abbiamo incluso anche il costo della TURP nel calcolo del costo potenziale della procedura HIFU. In particolare la procedura è associata ai DRG 336 e 337 (Prostatectomia Transuretrale con e senza complicazioni). Nella Tabella 6.12 abbiamo riportato la tariffa di ospedalizzazione per entrambi i DRG. Nel Capitolo 5 abbiamo riportato il numero delle procedure TURP effettuate negli anni 2008 e 2009; la Tabella 6.13 mostra le percentuali di pazienti sottoposti a TURP prima di HIFU per il 2009, poiché abbiamo considerato la tariffa di ospedalizzazione per il 2009.

37

**Tabella 6.12:** Tariffe di rimborso per "Prostatectomia Transuretrale" (TUC 2009)<sup>48</sup>.

DRG	Tariffa di rimborso [€]
336 (Prostatectomia Transuretrale con complicanze)	3.574,32
337 (Prostatectomia Transuretrale senza complicanze)	2.717,82

**Tabella 6.13:** Valore percentuale di pazienti sottoposti a TURP prima di HIFU (2009)

Totale procedure HIFU	Pazienti sottoposti a TURP prima di HIFU	% TURP prima di HIFU
412	244	59,22

Abbiamo collegato il "costo totale minimo" stimato per la procedura HIFU al DRG per Prostatectomia senza complicazioni (DRG 307) e il "costo totale massimo" stimato per la procedura HIFU al DRG per Prostatectomia con complicazioni (DRG 306). Poiché nel 59,22% dei casi è apparso che la TURP è stata effettuata prima della procedura HIFU, abbiamo sommato la tariffa della TURP senza complicazioni (DRG 337) alla tariffa del DRG 307, e la tariffa della TURP con complicazioni (DRG 336) alla tariffa del DRG 306, nell'ipotesi in cui le due procedure vengano erogate nel corso di ricoveri distinti. In questo

modo siamo stati in grado di stimare il “costo totale minimo” e il “costo totale massimo” per la procedura HIFU prendendo in considerazione anche la procedura TURP (Tabella 6.14 e Tabella 6.15).

**Tabella 6.14:** Costo totale minimo stimato per la procedura HIFU comparato con le tariffe TUC DRG 307 e 337 (in Euro anno 2009).

Costo procedura HIFU (Minimo)	Tariffa TUC	Tariffa TUC	Totale
	DRG 307	DRG 337	DRG 307 + DRG 337
2.938,60	2.891,80	2.717,82	5.609,62

**Tabella 6.15:** Costo totale massimo stimato per la procedura HIFU comparato con le tariffe TUC DRG 306 e 336 (in Euro anno 2009).

Costo procedura HIFU (Massimo)	Tariffa TUC	Tariffa TUC	Totale
	DRG 306	DRG 336	DRG 306 + DRG 336
4.610,57	4.667,98	3.574,32	8.242,30

38

Un'altra variabile da considerare nel calcolo del costo stimato per la procedura HIFU è il percorso post-intervento. La procedura HIFU è un trattamento non invasivo finalizzato al contenimento della progressione della malattia; dall'altro lato, la Prostatectomia è un intervento chirurgico che lavora direttamente sull'organo interessato (asportandolo). Tale differenza tra i due trattamenti genera un diverso approccio nella fase post-intervento, ad esempio la richiesta di maggiori monitoraggi dei pazienti sottoposti ad HIFU (ad es. esami medici periodici, biopsie, ecc.) rispetto ai pazienti sottoposti a Prostatectomia tradizionale. Tali monitoraggi potrebbero generare costi aggiuntivi che non abbiamo considerato nella nostra valutazione. Inoltre, non sono stati presi in considerazione i costi associati alle complicazioni del trattamento come le fistole, le lesioni rettali, le disfunzioni urinarie e sessuali, molti dei quali potrebbero richiedere interventi nella fase post-intervento o interventi costosi che impattano sulla qualità di vita del paziente.

## 6.4 Discussione

La tecnologia HIFU è ampiamente utilizzata in Italia; Ablatherm risulta il sistema più utilizzato (utilizzato in tutti i centri ad eccezione di due usavano Sonablate 500). Il noleggio, offerto solo per Ablatherm, è il tipo di acquisizione della tecnologia più comune (solo 9 dei 29 centri hanno acquistato il sistema HIFU).

Per una singola sessione HIFU, lo staff tipico è composto da: urologo, anestesista e uno/due infermieri; la procedura è effettuata all'interno di una Sala Operatoria.

Secondo le nostre indagini, il presente report rappresenta il primo tentativo di stima dei costi relativi alla procedura HIFU (nessuno studio è stato identificato). La nostra analisi dei costi ha mostrato che il costo totale stimato per la procedura HIFU, assumendo specifiche ipotesi (ad es. collegamento del rimborso

della procedura HIFU a specifici DRG e noleggio del sistema HIFU come unico elemento per il calcolo del "costo della tecnologia"), ha un valore simile alla tariffa DRG collegabile a tale procedura (Prostatectomia), nonostante il DRG faccia riferimento ad un intervento chirurgico. E' molto importante sottolineare che in quasi il 60% dei casi analizzati, preliminarmente alla procedura HIFU è stata effettuata una procedura TURP, che quando effettuata in ricovero separato aumenta il ulteriormente il costo totale finale.



## 7. Considerazioni sull'accettabilità da parte dei pazienti

### 7.1 Introduzione

Dopo la diagnosi di carcinoma della prostata, al paziente viene di solito presentata una pletora di opzioni di trattamento. Tutti questi trattamenti sono associati ad eventi avversi sia fisici (incontinenza, perdite di sangue, tossicità gastrointestinale, disfunzione erettile) che psicologici (il cosiddetto "peso emotivo" della malattia)<sup>49</sup> e tutti i trattamenti hanno impatto sulla qualità della vita (QoL).

Nel caso del carcinoma alla prostata localizzato, attuare strategie per aiutare il paziente nella scelta è una questione complessa. Molti pazienti con malattia a basso rischio possono essere indirizzati verso la sorveglianza attiva e ritardare o forse evitare i trattamenti definitivi e gli effetti collaterali ad essi correlati. Il senso di identità del paziente, in particolare la sua identità maschile e la sua sessualità, così come il benessere generale sono influenzati da qualsiasi trattamento. È difficile giustificare gravi effetti negativi nei casi in cui è probabile che la malattia non sia letale (per esempio nel cancro a basso rischio, in uomini di età avanzata o con co-morbidità rilevanti). Le Linee Guida per la diagnosi e il trattamento del carcinoma della prostata consigliano al personale sanitario di discutere col paziente tutte le opzioni di trattamento, descrivendo gli effetti negativi di ciascuno di essi. Alcuni studi hanno mostrato che certi pazienti potrebbero preferire mantenere la loro potenza sessuale e la loro qualità della vita piuttosto che assicurarsi una sopravvivenza a lungo termine attraverso trattamenti radioterapici o chirurgici<sup>50</sup>. L'informazione del paziente è fondamentale, così come la conoscenza del chirurgo delle ultime evidenze sul tema. Allo stato attuale, pochi dati sono a disposizione per sostenere un vantaggio di sopravvivenza per un particolare trattamento; ciò potrebbe contribuire a rendere più chiara e semplice la scelta del paziente<sup>51</sup>.

41

### 7.2 Trattamento contro strategie conservative

Il carcinoma della prostata può avere progressione lenta e, considerando la sua prevalenza negli uomini con aspettativa di vita relativamente breve (circa la metà dei casi si verificano in uomini oltre i 70 anni) e considerando che alcuni pazienti possono vivere diversi anni senza ricevere trattamenti curativi, la sorveglianza attiva (o vigile attesa) è proposta come opzione. Nessun evento avverso può essere associato alla sorveglianza attiva tuttavia questa strategia ha un effetto negativo sulla qualità della vita: per esempio, lo studio di Arredondo et al. su 310 uomini con diagnosi di carcinoma della prostata ha riportato una flessione dei punteggi calcolati sulla dimensione fisica e della funzione sessuale nel gruppo soggetto a vigile attesa. Il trial START (*NCT00499174: Study of active surveillance Therapy Against Radical Treatment in patients diagnosed with Favourable-risk prostate cancer*)<sup>52</sup> iniziato nel 2007 darà qualche indicazione in questo campo in quanto mira a confrontare la sopravvivenza specifica dei pazienti che hanno una malattia a rischio favorevole trattati con prostatectomia radicale o radioterapia con quella

di pazienti il cui trattamento è stato la sorveglianza attiva e l'intervento selettivo. Lo studio utilizza una serie di strumenti per la misura della QoL per osservare l'impatto dei trattamenti su di essa<sup>49</sup> (vedi Tabella 7.1<sup>53-56</sup>).

I potenziali eventi avversi e le complicazioni a lungo termine associati a ciascuna opzione sono quindi considerazioni critiche nella scelta della strategia di intervento sul cancro. Non ci sono evidenze definitive sulla superiorità di un trattamento rispetto agli altri: i vantaggi e i rischi di ciascuna scelta sono ancora oggetto di discussione. Il miglior trattamento è correlato all'età del paziente, al suo stato di salute, allo stadio del cancro, alle preferenze personali e all'esperienza del chirurgo<sup>2</sup>.

A nostro parere, un dibattito serio dovrà svilupparsi attorno allo screening per mezzo del PSA. Secondo la revisione di Djulbegovic et al.<sup>57</sup> l'evidenza proveniente da RCT non supporta l'impiego di routine dello screening per il cancro alla prostata per mezzo del PSA, con o senza esame digito-rettale. Ironia della sorte, la diagnosi precoce e il successivo trattamento del cancro possono influenzare negativamente il benessere del paziente più della malattia stessa. Poiché il dibattito sul trattamento ottimale del singolo paziente è ancora aperto, è opportuna un'attenta valutazione degli effetti di ogni approccio sulla qualità della vita così come sul controllo della malattia.

I dati per guidare la scelta dovrebbero essere disponibili nei prossimi anni poiché diversi trial<sup>57</sup> sono attualmente in corso e prevedono di fornire altre prove sui benefici e i danni dello screening così come l'effetto delle scelte di trattamento sui pazienti risultati positivi.

42

- **ProtecT study**  (Regno Unito): il trial "Prostate testing for cancer and Treatment"<sup>58</sup> e la sua estensione, ProtecT-CAP (Comparison Arm for trial ProtecT)<sup>59</sup> sono attualmente in corso e forniranno i risultati finali nel 2013 e nel 2015 rispettivamente. Circa 1.500 pazienti sono stati randomizzati a intervento chirurgico radicale, radioterapia conformazionale o sorveglianza attiva.
- **PIVOT trial**  (Stati Uniti): dal 1994 al 2002 il trial "Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial" ha randomizzato 731 uomini, provenienti da un background etnicamente diversificato, su prostatectomia radicale o sorveglianza attiva<sup>60</sup>. I risultati finali dovrebbero essere pubblicati entro i prossimi due anni.
- **START trial**  (Canada): il trial "Surveillance Therapy Against Radical Treatment" sta programmando di arruolare in modo random 2.130 uomini con basso rischio di carcinoma prostatico localizzato tra sorveglianza attiva e interventi precoci con intento curativo<sup>61</sup>.

Entro i prossimi anni sono previsti i risultati anche dai trial PLCO<sup>62</sup>, ERSPC<sup>63</sup>, French ERSPC<sup>64</sup>, e Gothenburg<sup>65</sup>.

**Tabella 7.1:** Eventi avversi associati ai trattamenti standard (adattato da Singh et al. 2010<sup>66</sup>).

Treatment	Benefits	Limitations
Active surveillance/watchful waiting	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avoids treatment of insignificant cancer</li> <li>• Not risks of side effects from surgery or radiation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potential "anxiety" from not treating a diagnosed cancer</li> <li>• Regular rectal exams, PSA testing with periodic/multiple biopsy to monitor</li> <li>• Possibility that "window of curability" may be missed</li> </ul>
Radical prostatectomy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Accurate pathologic staging</li> <li>• Allows PSA to be more reliable marker of disease control</li> <li>• Trials demonstrate reduction in prostate cancer specific deaths</li> <li>• Allows potential for nerve sparing procedure</li> <li>• Long term outcome data available (for open radical prostatectomy)</li> <li>• Compared to radiation treatments, less issues with urinary frequency or urgency, rectal and bowel irritation</li> <li>• Salvage possible with EBRT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surgical risks (infection, bleeding, reaction to anesthesia, etc)</li> <li>• For laparoscopic/robotic technique: additional risk of intrabdominal injury or pneumoperitoneum related complications; limited long term outcome data at present</li> <li>• Limited physical activity in recovery period (2–4 weeks)</li> <li>• Post op complications of incontinence: 5%–20% (usually stress); erectile dysfunction: up to 50% at 5 years (with nerve preservation, may be improved by medical therapy); bladder neck contractures 1%–3%; lymphocele with retropubic approach; rare rectal injury</li> </ul>
External beam radiation therapy (EBRT) (normofractionation)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avoids hospital stay and risk of surgery</li> <li>• Outpatient, limited impact on daily living</li> <li>• Long term cancer control reported</li> <li>• Addition of hormonal therapy improved cancer control for high risk</li> <li>• Incontinence rare (1%–2%)</li> <li>• Urinary retention less common than with brachytherapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No post-treatment staging information</li> <li>• Daily treatments for 6–8 weeks</li> <li>• Fatigue may occur when treatment ends</li> <li>• Erectile dysfunction: up to 50% at 5 years</li> <li>• Bowel/rectal problems: 5%–10% (urgency, pain, diarrhea, or bleeding) but typically improve after treatment</li> <li>• Bladder irritation: 5% (urinary frequency, urgency, discomfort)</li> <li>• Salvage therapies limited or associated with high complication rate</li> <li>• Utility and side effect profile not well studied</li> </ul>
Stereotactic body radiotherapy (hypofractionation) Brachytherapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• "Convenient" outpatient treatments as short as five days</li> <li>• Minimal surgical risks, one time outpatient surgical procedure</li> <li>• Best for low risk prostate cancer</li> <li>• Delivers higher dose to prostate target, less to surrounding tissues</li> <li>• Long term data available</li> <li>• Low rate of incontinence (1%–2%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Not useful for intermediate or high risk cancer</li> <li>• Very small and very large glands (&lt;20 cc, &gt;80 cc) challenging</li> <li>• No final pathologic staging</li> <li>• Less favorable option for men with intermediate- or high-risk disease</li> <li>• Not recommended for men with significant lower urinary tract symptoms</li> <li>• Urinary tract side effects (retention, urgency, frequency) more common than with other therapies</li> <li>• ED outcomes similar to EBRT</li> <li>• Salvage therapies limited or associated with high complication rate</li> </ul>
Proton beam therapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ability to deliver dose to prostate and avoid other structures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Most costly infrastructure of all treatments</li> <li>• No trials to demonstrate superiority over current radiation modalities</li> <li>• Limited number of facilities</li> </ul>
Cryotherapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• One time treatment, often outpatient</li> <li>• Can be repeated</li> <li>• Allows for potential "focal" therapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No final pathology</li> <li>• Side effect profiles can be difficult to manage, but improving with newer techniques</li> <li>• High rate of ED for whole gland therapy</li> </ul>





## 8. Discussione

Gli obiettivi del presente report di HTA erano i seguenti:

- i) Valutare e analizzare i dati di efficacia e sicurezza provenienti dalla letteratura scientifica riguardo al trattamento HIFU del carcinoma della prostata localizzato rispetto alle altre opzioni di trattamento;
- ii) Descrivere il livello di adozione e utilizzo della tecnologia HIFU nella pratica clinica italiana;
- iii) Effettuare un'analisi economica sull'utilizzo della tecnologia HIFU in Italia;
- iv) Valutare l'accettabilità da parte del paziente.

Come già dichiarato nel Capitolo 4, la nostra revisione sistematica non ha permesso di trarre delle conclusioni esaustive sull'efficacia comparativa del trattamento HIFU rispetto alle altre opzioni. Al tempo delle nostre ricerche non erano disponibili studi randomizzati o altri studi comparativi. Tale tipologia di studi non risulta disponibile nemmeno ad oggi (20 Luglio 2011). Tutti i 23 studi inclusi nella revisione erano non-comparativi e riteniamo che la mancanza di trial sia il problema principale nel settore dei dispositivi medici e della valutazione degli interventi chirurgici<sup>44</sup>. Riguardo allo specifico caso dell'HIFU, gli studi effettuati su grandi gruppi di pazienti<sup>67</sup> e lunghi periodi di follow-up<sup>68</sup> sono esclusivamente di tipo retrospettivo non comparativi.

45

Poiché il trattamento HIFU conferisce presumibilmente vantaggi su outcome legati alla qualità della vita del paziente, data la sua natura mini-invasiva, tutti gli studi futuri dovrebbero tener conto di tale dimensione e studiarla in maniera più approfondita.

Secondo le ultime Linee Guida EAU<sup>4</sup>, il trattamento HIFU non è considerato un'alternativa per il trattamento del carcinoma della prostata localizzato ma un trattamento "sperimentale". Tuttavia suggeriamo di considerare l'HIFU come trattamento "investigazionale" in quanto i meccanismi di azione e di efficacia a breve termine sono già noti ma sono attesi dati di efficacia comparativa a lungo termine.

Poiché l'efficacia comparativa non può essere desunta dagli studi al momento pubblicati, non siamo stati in grado di eseguire una analisi costo-efficacia. Abbiamo effettuato una analisi dei costi che ha portato ad una stima del costo totale della procedura HIFU. Attraverso la survey sul territorio è risultato che circa il 60% dei pazienti è stato sottoposto a TURP preliminarmente ad HIFU; questo dato è simile a quello osservato negli studi inclusi (65% dei pazienti).

La nostra analisi ha cercato di descrivere il reale utilizzo dell'HIFU nel nostro paese e, nonostante alcuni limiti dovuti alla bassa percentuale di ritorno dei questionari della survey, abbiamo cercato di effettuare un'analisi trasparente, integrando i dati mancanti (ad esempio, modalità d'acquisizione, costo della tecnologia) con informazioni provenienti da altre fonti (filiale italiana del produttore). Inoltre, i costi totali non comprendono la terapia di deprivazione androgenica che, in 10 dei 23 studi inclusi, è stata somministrata dopo il trattamento HIFU con una frequenza dal 20% al 66% dei pazienti trattati.

Riconosciamo che la nostra analisi sia una sottostima dei costi ma può ugualmente fornirne una visione generale.

È fondamentale fornire al paziente le adeguate informazioni. Alcuni pazienti potrebbero preferire mantenere la loro funzione sessuale e la loro qualità della vita piuttosto che avere un incremento della sopravvivenza dopo un approccio curativo<sup>50</sup>. Pochi dati sono ad oggi disponibili per sostenere un vantaggio di sopravvivenza di un particolare trattamento rispetto agli altri<sup>51</sup>. I trial in corso dovrebbero riuscire a chiarire presto se la gestione osservazionale del carcinoma della prostata è una soluzione adeguata a questa patologia.

Nel Febbraio 2011 l'Autorità Nazionale Francese per la Salute (*HAS – Haute Autorité de Santé*) ha concesso al trattamento Ablatherm HIFU l'autorizzazione temporanea per un rimborso sotto un regime speciale per terapie innovative (fonte: [www.edap-tms.com](http://www.edap-tms.com)). Questo sta accadendo circa 10 anni dopo aver ottenuto la marcatura CE. In Italia una tariffa di rimborso specifica per il trattamento HIFU non esiste, tuttavia, data la sua diffusione in tutto il Paese, questo sembra non essere un disincentivo.

## 9. Raccomandazioni

Si raccomanda di:

- Eseguire la procedura di ablazione HIFU del carcinoma della prostata localizzato in pazienti T1-T2 come trattamento "investigazionale" fino a quando dati di efficacia comparativa non saranno generati (ad es. attraverso studi comparativi, registri, ecc.).
- Qualora le prove generate saranno a sostegno dell'impiego della tecnologia HIFU, si raccomanda di definire strategie per la raccolta di tutti i costi relativi alla procedura HIFU al fine di fissare un rimborso specifico.



## 10. Finanziamento

La produzione del presente report di HTA è stata possibile grazie al contributo finanziario del Ministero della Salute (Direzione Generale farmaci e Dispositivi Medici) e dell'Agenas. L'Agenas si assume la sola responsabilità per il contenuto e la stesura definitiva di questo documento. Le opinioni espresse nel presente documento non rappresentano necessariamente il punto di vista del Ministero della Salute o di alcun governo regionale.



## **11. Dichiarazione di conflitto di interessi**

Gli Autori dichiarano di non ricevere benefici o danni dalla pubblicazione del presente report di HTA. Nessuno degli autori ha o ha posseduto azioni, prestato consulenza o avuto rapporti personali con alcuno dei produttori dei dispositivi valutati in questo documento.





## Lista di acronimi e abbreviazioni

ADT	androgen deprivation therapy.
AGREE	appraisal of guidelines research & evaluation instrument ( <a href="http://www.agreecollaboration.org">www.agreecollaboration.org</a> ).
AS	active surveillance.
BPH	benign prostatic hyperplasia.
CE mark	certification and testing of products for the European market.
CEA	cost-effectiveness analysis.
CRD	centre for reviews and dissemination of the University of York ( <a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd">www.york.ac.uk/inst/crd</a> ).
DRE	digital rectal examination.
DRG	diagnosis-related group.
EAU	European association of urology ( <a href="http://www.uroweb.org">www.uroweb.org</a> ).
EBRT	external beam radiation therapy.
FDA	United States food and drug administration ( <a href="http://www.fda.gov">www.fda.gov</a> ).
HEED	health economic evaluations database.
HIFU	high intensity focused ultrasound.
HTA	health technology assessment.
IPSS	international prostate symptom score.
IPSS-QoL	international prostate symptom score-quality of life index.
LDR	low dose radiation.
NHS	national health service.
NHT	neoadjuvant hormonal therapy.
PSA	prostate-specific antigen.
Q-max	assessment of the maximum urinary flow rate.
QoL	quality of life.
RCT	randomised controlled trials.
RDM	repertorio dispositivi medici ( <a href="http://www.salute.gov.it/dispositivi/paginainternasf.jsp?id=499&amp;menu=repertorio">http://www.salute.gov.it/dispositivi/paginainternasf.jsp?id=499&amp;menu=repertorio</a> ).
RP	radical prostatectomy.
SDO	scheda di dimissione ospedaliera.
TB	transperineal brachitherapy.
TNM	system for classifying the extent of cancer spread.
TUC	tariffa unica convenzionale.

TURP trans-urethral resection of the prostate.  
UCLA-PCI UCLA prostate cancer index.  
WW watchful waiting.

## Bibliografia

1. ASSR - Carcinoma della prostata – Linee guida nazionali di riferimento. ASSR, Agenzia per i Servizi Sanitari regionali. Anno 2006.
2. NICE - Prostate cancer: diagnosis and treatment. Full Guideline February 2008. Developed for NICE by the National Collaborating Centre for Cancer.
3. CNR - Progetto Oncologia, Consiglio Nazionale delle Ricerche. <http://progettooncologia.cnr.it/> (last accessed 23rd June 2010).
4. EAU – European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. 2010.
5. Ben-Shlomo Y et al. The Risk of Prostate Cancer amongst Black Men in the United Kingdom: The PROCESS Cohort Study. *Eur Urol.* 2008;53(1):99-105.
6. MLSPS - Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2007-2008. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Direzione Generale del Sistema Informativo.
7. MdS - [http://www.salute.gov.it/ricoveriOspedalieri/ric\\_informazioni/sceltadrg.jsp](http://www.salute.gov.it/ricoveriOspedalieri/ric_informazioni/sceltadrg.jsp)
8. Rapporto Annuale sull'attività di ricovero ospedaliero – Dati SDO 2009. Novembre 2010. Dipartimento della Qualità, Dir. Gen. Programmazione sanitaria, livelli essenziali di assistenza e principi etici di sistema.
9. The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. [www.agreecollaboration.org](http://www.agreecollaboration.org) **55**
10. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, et al. Transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: factors influencing the outcome. *Eur Urol* 2001;40:124–9.
11. Chaussy C, Thüroff S. High-intensity focused ultrasound in the management of prostate cancer. *Expert Rev. Med. Devices* 2010;7(2):209–217.
12. Maestroni, U., et al., High Intensity Focused Ultrasound (HIFU): a useful alternative choice in prostate cancer treatment. Preliminary results. *Acta Bio-Medica de l Ateneo Parmense*, 2008. 79(3): p. 211-6.
13. RDM - Medical device Repertory <http://www.salute.gov.it/dispositivi/paginainternasf.jsp?id=499&menu=repertorio> (last accessed 23rd June 2010).
14. Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE). HIFU therapy in prostate cancer (Project record). HTA-32007000825. Brussels: Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE). 2007.
15. Traficante A, Callea A, Zizzi V, Cafarelli A. La termoablazione della prostata con ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU) Un nuovo approccio terapeutico al carcinoma prostatico localizzato o localmente avanzato. *Notiziario OMCeO* 2008.
16. AURO. Linee Guida su Carcinoma Prostatico: Diagnosi, Stadiazione e Terapia 2008.
17. Carcinoma della Prostata – Linee Guida clinico organizzative per la Regione Piemonte - Luglio 2008.
18. Hummel, S.; Paisley, S.; Morgan, A.; Currie, E., and Brewer, N. Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: a systematic review (Structured abstract). HTA-32003001162. *Health Technology Assessment*. 2003; 1.
19. Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. High intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of localised prostate cancer (Ablatherm(R) system)- systematic review, expert panel (Brief record). HTA-32005000496. Paris: Comite D'Evaluation Et De Diffusion Des Innovations Technologiques (CEDIT). 2004.

20. National Institute for Clinical Excellence. Interventional procedures overview of high-intensity focused ultrasound for prostate cancer (Interventional procedures programme). London: National Institute for Clinical Excellence (NICE). 2005; 230.
21. Warmuth M, Johansson T, Mad P. Systematic review of the efficacy and safety of high-intensity focused ultrasound for the primary and salvage treatment of prostate cancer. *Eur Urol*. 2010 Dec;58(6):803-15. Epub 2010 Sep 17.
22. Ahmed HU, Zacharakis E, Dudderidge T, et al. High-intensity-focused ultrasound in the treatment of primary prostate cancer: the first UK series. *Br J Cancer* 2009 7;101:19–26.
23. Blana A, Murat FJ, Walter B, et al. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:1194–203.
24. Blana A, Walter B, Rogenhofer S, Wieland WF. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience. *Urology* 2004;63:297–300.
25. Chaussy C, Thüroff S. Results and side effects of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *J Endourol* 2001;15:437–40, discussion447–8.
26. Chaussy C, Thüroff S. The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection. *Curr Urol Rep* 2003;4:248–52.
27. Chaussy CG, Thüroff S. High-intensive focused ultrasound in localized prostate cancer. *J Endourol* 2000;14:293–9.
28. Lee HM, Hong JH, Choi HY. High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9:439–43.
29. Mearini L, D’Urso L, Collura D, et al. Visually directed transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer: a preliminary report on the Italian experience. *J Urol* 2009;181:105–11, discussion111–2.
30. Muto S, Yoshii T, Saito K, et al. Focal therapy with high-intensity-focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:192–9.
31. Poissonnier L, Chapelon J-Y, Rouvière O, et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007;51:381–7.
32. Thüroff S, Chaussy C, Vallancien G, et al. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. *J Endourol* 2003;17:673–7.
33. Uchida T, Baba S, Irie A, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer: a multi-center study. *Hinyokika Kiyo* 2005;51:651–8.
34. Uchida T, Ohkusa H, Nagata Y, et al. Treatment of localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound. *BJU Int* 2006;97: 56–61.
35. Uchida T, Ohkusa H, Yamashita H, et al. Five years experience of transrectal high-intensity focused ultrasound using the Sonablate device in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Urol* 2006;13:228–33.
36. Uchida T, Shoji S, Nakano M, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: eight-year experience. *Int J Urol* 2009;16:881–6.
37. Colombel M, Poissonnier L, Martin X, Gelet A. Clinical results of the prostate HIFU project. *Eur Urol Suppl* 2006;5:491–4.
38. Walter B, Rogenhofer S, Wieland WF, Blana A. Combination from TURP and high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of localized prostate cancer—experience with 70 patients. *J Urologie Urogynakologie* 2004;11:5–10.
39. Challacombe B.J. Murphy D.G. Zakri R. Cahill D.J. High-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer: Initial experience with a 2-year follow-up. *BJU International* (2009) 104:2 (200–204).
40. Koch, M.O., et al., Phase I/II trial of high intensity focused ultrasound for the treatment of previously untreated localized prostate cancer.[Erratum appears in *J Urol*. 2008 Jan;179(1):386

Note: Sangvhi, Narendra T [corrected to Sanghvi, Narendra T]. *Journal of Urology*, 2007. 178(6): p. 2366-70; discussion 2370-1.

41. Illing, R.O., et al., Visually directed high-intensity focused ultrasound for organ-confined prostate cancer: A proposed standard for the conduct of therapy. *BJU International*, 2006. 98(6): p. 1187-92.
42. Vallancien, G., et al., Transrectal focused ultrasound combined with transurethral resection of the prostate for the treatment of localized prostate cancer: feasibility study. *Journal of Urology*, 2004. 171(6 Pt 1): p. 2265-7.
43. Uchida, T., et al., Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1b-2n0m0 localized prostate cancer: a preliminary report. *Urology*, 2002. 59(3): p. 394-8; discussion 398-9.
44. Calvert M., Wood J., Freemantle N. Designing "real-World" trials to meet the needs of health policy makers at marketing authorization. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011 64:7 (711-717).
45. Kristensen FB & Sigmund H (ed.). *Health Technology Assessment Handbook*. Copenhagen: Danish Centre for Health Technology Assessment, National Board of Health, 2007.
46. Contratto Collettivo Nazionale di Lavoro dell'area della dirigenza medico – veterinaria del servizio sanitario nazionale, secondo biennio economico 2008-2009.
47. Contratto Collettivo Nazionale di Lavoro del personale del comparto del servizio sanitario nazionale. Biennio economico 2008-2009.
48. Conferenza delle Regioni e delle Provincie Autonome 10/014/CR10a/C7. *Compensazione interregionale della mobilità sanitaria – Testi Unici* 2009.
49. Gomella LG, Johannes J, Trabulsi EJ. Current prostate cancer treatments: effect on quality of life. *Urology* 2009;73(5 Suppl):S28-35.
50. Broom A. Prostate cancer and masculinities in Australia. In: Gough B, Robertson S, editors. *Men, Masculinities and Health: Critical Perspectives*. Basingstoke, UK: Palgrave; 2009.
51. Branney P, White A, Jain S, Hiley C, Flowers P. Choosing health, choosing treatment: patient choice after diagnosis of localised prostate cancer. *Urology* (2009), 74 (5), pp.968-971.
52. National Cancer Institute. Observation or radical treatment in patients with prostate cancer. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00499174>. Accessed 22 Feb. 2011.
53. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol*. 2007;177:2106-2131.
54. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2008;53:68-80.
55. Kumar RJ, Barqawi A, Crawford ED. Adverse events associated with hormonal therapy for prostate cancer. *Rev Urol*. 2005;7(suppl5):S37-S43.
56. Gomella LG. Contemporary use of hormonal therapy in prostate cancer: managing complications and addressing quality-of-life issues. *BJU Int*. 2007;99(suppl 1):25-29.
57. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, Dahm P. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2010 Sep 14;341:c4543.
58. The ProtecT trial. Evaluating the effectiveness of treatment for clinically localised prostate cancer 2007. *ISRCTN Register*. 11 June 2010. [www.controlled-trials.com/ISRCTN20141297](http://www.controlled-trials.com/ISRCTN20141297).
59. Evaluating population-based screening for localised prostate cancer in the United Kingdom: an extension to the ProtecT treatment trial 2006. *ISRCTN Register* 17 March 2010. [www.controlled-trials.com/ISRCTN92187251](http://www.controlled-trials.com/ISRCTN92187251).
60. Wilt TJ, BrawerMK, BarryMJ, Jones TM, Kwon Y, Gingrich JR, et al. The prostate cancer intervention versus observation trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *Contemp Clin Trials* 2009;30:81-7.

61. Wilt TJ. SPCG-4: a needed START to PIVOTAL data to promote and Protect evidence-based prostate cancer care. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1123-5.
62. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.
63. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
64. Jegu J, Tretarre B, Grosclaude P, Rebillard X, Bataille V, Malavaud B, et al. Results and participation factors to the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC) with prostate specific antigen: French departments of Tarn Herault. *Prog Urol* 2009;19:487-98.
65. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Göteborg randomised populationbased prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11:725-32.
66. Singh J, Trabulsi EJ, Gomella LG. Is there an optimal management for localized prostate cancer? *Clinical Interventions in Aging* 2010;5 187–197.
67. Crouzet S, Rebillard X, Chevallier D, et al. Multicentric Oncologic Outcomes of High-Intensity Focused Ultrasound for Localized Prostate Cancer in 803 Patients. *European Urology Volume 58, Issue 4, October 2010, Pages 559-566.*
68. Ganzer R, et al "Ten-year experience of HIFU as a primary therapy for localized prostate cancer: Outcomes from 2,552 men followed with the @-Registry" AUA 2011; Abstract 1004.

## Appendice 1

**Tabella A.1:** Descrizione delle opzioni di trattamento per il carcinoma della prostata (pazienti T1-T2)<sup>4</sup>.

Treatment	Description
Watchful waiting	Also known as “deferred treatment” or “symptom-guided treatment”. Is a conservative management of prostate cancer until the development of local or systemic progression, at which point the patient would be treated palliatively with TURP or other procedures for urinary tract obstruction and hormonal therapy or radiotherapy for the palliation of metastatic lesions.
Active Surveillance	Also known as “active monitoring”. Is a conservative management of prostate cancer and includes an active decision not to treat the patient immediately and to follow him with close surveillance and treat at pre-defined thresholds that classify progression (i.e. short PSA doubling time and deteriorating histopathological factors on repeat biopsy). In these cases, the treatment options are intended to be curative.
Radical prostatectomy (RP)	RP involves the removal of the entire prostate gland between the urethra and the bladder, and resection of both seminal vesicles along with sufficient surrounding tissue to obtain a negative margin. Often, this procedure is accompanied by a bilateral pelvic lymph node dissection. In men with localised prostate cancer and a life expectancy > 10 years, the goal of an RP by any approach must be eradication of disease, while preserving continence and whenever possible potency. There is no age threshold for RP and a patient should not be denied this procedure on the grounds of age alone. Rather, increasing co-morbidity greatly increases the risk of dying from causes not related to prostate cancer. An estimation of life expectancy is paramount in counselling a patient about surgery.
Radiotherapy: - EBRT - Transperineal brachytherapy	<i>EBRT (external beam radiation therapy)</i> 3D-CRT is the most used EBRT; anatomical data, acquired by scanning the patient in a treatment position, are transferred to the 3D treatment planning system, which visualises the clinical target volume and then adds a (surrounding) safety margin. At the time of irradiation, a multi-leaf collimator automatically adapts to the contours of the target volume seen by each beam. Real-time verification of the irradiation field allows for comparison of the treated and simulated fields, and correction of deviations where displacements occur. Whatever the techniques and their sophistication, quality assurance plays a major role in the management of radiotherapy, requiring the involvement of physicians, physicists, dosimetrists, radiographers, radiologists and computer scientists.  <i>Transperineal brachytherapy:</i> Also known as “interstitial radiation therapy” or “seed implantation”. It can be with low- (LDR) or high-dose (HDR) rate and consists in the implantation of radioactive seeds (titanium-encased pellets containing a radioisotope) within the prostate permanently or not. The patient is positioned in a dorsal decubitus gynaecological position. Implantation is undertaken by endorectal sonography and under general anaesthesia or spinal block, and involves a learning curve for the whole team: the surgeon for delineation of the prostate and needle placement, the physicist for real-time dosimetry, and the radiation oncologist for source loading. The sonography probe introduced into the rectum is fixed in a stable position.
Hormonal therapy (ADT)	Testosterone, although not carcinogenic, is essential for the growth and perpetuation of prostate cells (thus also of tumour cells). If prostate cells are deprived of testosterone stimulation, they undergo apoptosis. Any treatment that results ultimately in suppression of androgen activity is referred to as ADT (androgen deprivation therapy). ADT can be achieved by: i) suppressing the secretion of testicular androgens by surgical or medical castration; ii) inhibiting the action of the circulating androgens at the level of their receptor in prostate cells using competing compounds known as anti-androgens; iii) combinations of these two methods, commonly known as CAB.

59

**Key:** TURP = transurethral resection of the prostate; EBRT = external beam radiation therapy; 3D-CRT = three-dimensional conformal radiotherapy; CAB = complete androgen blockade.





## Appendice 2

### Search strategy for secondary literature review

#### Sources (by the Cochrane Library)

- Cochrane database of Systematic Review
- Database of abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- Health Technology Assessment Database

#### Keywords

Searches of the databases were carried out on 6<sup>th</sup> October 2010, using the following keywords and mix of keywords to specify:

- **the technology of interest:** *HIFU, High intensity focused ultrasound, Robotic HIFU, Ablatherm, Sonablate.*
- **the indication of interest:** *Prostate cancer, PCa, prostatic carcinoma, localized prostate cancer, localized PCa, low risk prostate cancer, intermediate risk prostate cancer, prostatic neoplasm, prostatic neoplasia, prostate tumor, prostate adenocarcinoma.*

61

#### Time limit

Study published from 2000 to the time of searches (6<sup>th</sup> October 2010).

#### Search strategy

- #1 HIFU OR "High focused ultrasound" OR "Robotic HIFU"
- #2 Ablatherm
- #3 Sonablate
- #4 (#1 OR #2 OR #3) [TECNOLOGIA]
- #5 prostate AND (cancer OR tumor OR adenocarcinoma)
- #6 "prostate cancer" AND (localized OR "low risk" OR "intermediate risk")
- #7 prostatic AND (carcinoma OR neoplasm OR neoplasia)
- #8 PCa Or "localized PCa"
- #9 (#5 OR #6 OR #7 OR #8)
- #10 (#4 AND #9)

## Search results and list of excluded studies for secondary literature review

### Search results

**Number of citations found = 11**

**Number of citation considered for full text analysis = 5 (see Chapter 4 and Bibliography)**

**Number of citation excluded = 6**

#### **Reason for exclusion: language**

Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT). High intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of localised prostate cancer (Ablatherm(R) system) (Project record). HTA-32005000807. Paris: Comite D'Evaluation Et De Diffusion Des Innovations Technologiques (CEDIT). 2005.

#### **Reason for exclusion: study design/type of document**

Chaussy, C. and Thüroff, S. The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection. CN-00437582. Current Urology Reports. 2003; 4(3):248-52.

National Institute for Clinical Excellence. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer (Structured abstract). HTA-32005000191. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE). 2005; 2.

National Institute for Clinical Excellence. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer (Information from Interventional Procedure Guidance 118). London: National Institute for Clinical Excellence (NICE). 2005. ISBN: 1-84257-906-1.

#### **Reason for exclusion: topic**

Lam Thomas BL, Simpson Mary, Pennet Linda, Nabi Ghulam, Gillatt David, Swami S, N'Dow James MO, British Association of Urological Surgeons (BAUS), Section of Oncology, McClinton Samuel, Shelley Mike. Surgical Management of Localised Prostate Cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews: Protocols 2008 Issue 2 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD007021. 2008; (2).

Li, L. Y.; Yang, M.; Gao, X.; Zhang, H. B.; Li, J. F.; Xu, W. F.; Lin, Z., and Zhou, X. L. Prospective comparison of five mediators of the systemic response after high-intensity focused ultrasound and targeted cryoablation for localized prostate cancer. CN-00719022. BJU International. 2009; 104(8):1063-7.

## Appendice 3

### Search strategy for primary literature review

#### Sources

- Medline
- Embase
- The Cochrane Library

#### Keywords

Searches of the databases were carried out on 17<sup>th</sup> December 2010, using the following keywords and mix of keywords to specify:

- **the technology of interest:** *HIFU, High intensity focused ultrasound, Robotic HIFU, Ablatherm, Sonablate.*
- **the indication of interest:** *Prostate cancer, PCa, prostatic carcinoma, localized prostate cancer, localized PCa, low risk prostate cancer, intermediate risk prostate cancer, prostatic neoplasm, prostatic neoplasia, prostate tumor, prostate adenocarcinoma.*

63

#### Restrictions on the publication time

Studies published from 1<sup>st</sup> January 2000 to the time of searches (6<sup>th</sup> October 2010).

#### Restriction on language

Studies published in English or in Italian

#### Medline:

##### Restrictions on the population type and on the study design

*Studies on humans;*

*Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Case Reports, Clinical Conference, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Evaluation Studies, Multicenter Study, Research Support, American Recovery and Reinvestment Act, Research Support, N I H, Extramural, Research Support, N I H, Intramural, Research Support, Non U S Gov't, Research Support, U S Gov't, Non P H S, Research Support, U S Gov't, P H S, Technical Report, English, Italian.*

## Search strategy

- #1 "prostate cancer" OR "prostate cancers"
- #2 "prostatic neoplasms" [mesh]
- #3 "prostate tumor" OR "prostate tumors"
- #4 "prostate adenocarcinoma"
- #5 "prostatic carcinoma"
- #6 "prostatic neoplasia"
- #7 PCa
- #8 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)
- #9 (localized AND #8)
- #10 ("low risk" AND #8)
- #11 ("intermediate risk" AND #8)
- #12 (#9 OR #10 OR #11) [POPOLAZIONE]
- #13 HIFU
- #14 "High-intensity focused ultrasound"
- #15 "Robotic HIFU"
- #16 Ablatherm
- #17 Sonablate
- #18 (#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17) [INTERVENTO]
- #19 (#12 AND #18)

64

## Embase:

### Restrictions on the population type

*Studies on humans;*

### Search strategy

- #23. #15 AND #22
- #22. #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21
- #21. sonablate
- #20. ablatherm
- #19. 'robotic hifu'
- #18. 'high-intensity focused ultrasound'/exp
- #17. high AND intensity AND focused AND 'ultrasound'/exp
- #16. 'hifu'/exp
- #15. #10 OR #12 OR #14
- #14. #8 AND #13
- #13. 'intermediate risk'

- #12. #8 AND #11
- #11. 'low risk'
- #10. #8 AND #9
- #9. localized
- #8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #7. pca
- #6. 'prostatic neoplasia'/exp
- #5. 'prostatic carcinoma'/exp
- #4. 'prostate adenocarcinoma'/exp
- #3. 'prostate tumor'/exp OR 'prostate tumors'
- #2. 'prostate tumor'/exp
- #1. 'prostate cancer'/exp OR 'prostate cancers'

## **The Cochrane Library:**

### **Search strategy**

- #1 MeSH descriptor Prostatic Neoplasms explode all trees
- #2 (prostate cancer):ti,ab,kw or (prostate cancers):ti,ab,kw
- #3 (prostate tumor):ti,ab,kw or (prostate tumors):ti,ab,kw
- #4 (prostate adenocarcinoma):ti,ab,kw
- #5 (prostatic carcinoma):ti,ab,kw
- #6 (prostatic neoplasia):ti,ab,kw
- #7 (PCa):ti,ab,kw
- #8 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)
- #9 (localized )
- #10 (#8 AND #9)
- #11 (low risk)
- #12 (#8 AND #11)
- #13 (intermediate risk)
- #14 (#8 AND #13)
- #15 (#10 OR #12 OR #14)
- #16 (High intensity focused ultrasound)
- #17 (HIFU)
- #18 (Robotic HIFU)
- #19 (Ablatherm)
- #20 (Sonablate)
- #21 (#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20)
- #22 (#15 AND #21)

#23 (#22), from 2000 to 2010

## List of excluded studies from the primary literature review

**Number of citation excluded = 18**

### Reason for exclusion: population

Ficarra, V., et al., Short-term outcome after high-intensity focused ultrasound in the treatment of patients with high-risk prostate cancer. *BJU International*, 2006. 98(6): p. 1193-8.  
(*High risk patients*)

### Reason for exclusion: topic

Uchida, T., et al., The effect of neoadjuvant androgen suppression on prostate cancer-related outcomes after high-intensity focused ultrasound therapy. *BJU International*, 2006. 98(4): p. 770-2.  
(*Effect of pharmacological therapy*)

Uchida, T., et al., To what extent does the prostate-specific antigen nadir predict subsequent treatment failure after transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for presumed localized adenocarcinoma of the prostate? *BJU International*, 2006. 98(3): p. 537-9.  
(*Predictors of treatment failure*)

Blana, A., et al., Factors predicting for formation of bladder outlet obstruction after high-intensity focused ultrasound in treatment of localized prostate cancer. *Urology*, 2008. 71(5): p. 863-7.  
(*Predictors of treatment failure*)

Ganzer, R., et al., PSA nadir is a significant predictor of treatment failure after high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment of localised prostate cancer. *European Urology*, 2008. 53(3): p. 547-53.  
(*Predictors of treatment failure*)

66

Sumitomo, M., et al., Efficacy of short-term androgen deprivation with high-intensity focused ultrasound in the treatment of prostate cancer in Japan. *Urology*, 2008. 72(6): p. 1335-40.  
(*Effect of pharmacological therapy*)

Biermann K. Montironi R. Lopez-Beltran A. Zhang S. Cheng L. Histopathological findings after treatment of prostate cancer using high-intensity focused ultrasound (HIFU). *Prostate* (2010) 70:11 (1196-1200).  
(*Histopathological characterization*)

Sumitomo M. Asakuma J. Yoshii H. Sato A. Horiguchi A. Ito K. Nagakura K. Asano T. Anterior perirectal fat issue thickness is a strong predictor of recurrence after high-intensity focused ultrasound for prostate cancer. *International Journal of Urology* (2010) 17:9 (776-782)  
(*Predictors of treatment failure*)

### Reason for exclusion: outcomes

Li L.-Y. Yang M. Gao X. Zhang H.-B. Li J.-F. Xu W.-F. Lin Z. Zhou X.-L. Prospective comparison of five mediators of the systemic response after high-intensity focused ultrasound and targeted cryoablation for localized prostate cancer. *BJU International* (2009) 104:8 (1063-1067)  
(*Comparative but not relevant outcomes*)

Li L.-Y. Lin Z. Yang M. Gao X. Xia T. Ding T. Comparison of Penile Size and Erectile Function after High-intensity Focused Ultrasound and Targeted Cryoablation for Localized Prostate Cancer: A Prospective Pilot Study. *Journal of Sexual Medicine* (2010) 7:9 (3135-3142)  
(*Comparative but not relevant outcomes*)

Shoji S. Nakano M. Nagata Y. Usui Y. Terachi T. Uchida T. Quality of life following high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: A prospective study. *International Journal of Urology* (2010) 17:8 (715-719).  
(*Not relevant outcomes*)

### Reason for exclusion: design of the study

Blana, A., et al., Eight years' experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer. *Urology*, 2008. 72(6): p. 1329-33; discussion 1333-4.  
(*Retrospective*)

Misrai, V., et al., Oncologic control provided by HIFU therapy as single treatment in men with clinically localized prostate cancer. *World Journal of Urology*, 2008. 26(5): p. 481-5.  
*(Retrospective)*

Barua J. Campbell I I. Cole O. Harris D. Kaisary A. Larner T. Miller P. Nigam R. Mumtaz F. Thilagarajah R. Thompson A. Brown S. High-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer: Initial experience with a 2-year follow-up. *BJU International* (2009) 104:11 (1794)  
*(Letter)*

Dudderidge T. Ahmed H. Emberton M. High-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer: Initial experience with a 2-year follow-up. *BJU International* (2009) 104:8 (1170-1171)  
*(Letter)*

Crouzet S. Rebillard X. Chevallier D. Rischmann P. Pasticier G. Garcia G. Rouviere O. Chapelon J.-Y. Gelet A. Multicentric oncologic outcomes of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients. *European Urology* (2010) 58:4 (559-566)  
*(Retrospective)*

Ripert T. Azemar M.-D. Menard J. Bayoud Y. Messaoudi R. Duval F. Staerman F. Transrectal high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment of localized prostate cancer: Review of technical incidents and morbidity after 5 years of use. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* (2010) 13:2 (132-137).  
*(Retrospective)*

**Reason for exclusion: duplication**

Obyn C. Mambourg F. Assessment of high intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer. *Acta Chirurgica Belgica* (2009) 109:5 (581-586).  
*(Published within a citation already assessed)*





## Appendice 4

Indagine sul trattamento del carcinoma della prostata  
mediante termoablazione con HIFU



### Questionario Rilevazione Dati

#### Introduzione

Il presente documento è finalizzato alla raccolta dei dati relativi alla procedura di trattamento del carcinoma della prostata mediante termoablazione con HIFU (*high intensity focused ultrasound*). In particolare si vuole indagare sull'efficacia e la sicurezza dell'HIFU come trattamento del carcinoma della prostata localizzato in uno specifico gruppo di pazienti, ovvero maschi affetti da carcinoma localizzato della prostata (T1-T2), con rischio basso o intermedio che ricevono un trattamento di prima linea con intento curativo.

Tale indagine viene effettuata dall'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas) per conto del Ministero della Salute, nell'ambito dei programmi di Health Technology Assessment (HTA) a livello nazionale.

Il presente questionario è stato inviato a tutti i centri che erogano la procedura in esame per conto del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

I dati raccolti verranno utilizzati per la produzione di un documento di valutazione (report di HTA) che verrà pubblicato e diffuso attraverso il portale del Ministero della Salute ([www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it), sezione *Dispositivi Medici*) e il sito web di Agenas ([www.agenas.it](http://www.agenas.it)).

Si prega di compilare il questionario in tutte le sue parti, utilizzando esclusivamente il presente formato elettronico, inserendo una "X" o editando i relativi dati (testo o numerici) dove necessario.

Per qualsiasi informazione aggiuntiva, richiesta di ulteriore approfondimento, assistenza alla compilazione, si prega di fare riferimento alla lettera di accompagnamento o di contattare gli uffici Agenas (**dott.sa M.R. Perrini, 0642.749.344; ing. A. Migliore 0642.749.447**).

69

#### Parte 1 di 3

#### DETTAGLI STRUTTURA E REFERENTI

<b>Anno di riferimento</b>	2009
	2008
<b>Tipo di Struttura</b>	Azienda Ospedaliera
	Azienda Ospedaliera Universitaria / Policlinico
	Casa di Cura Privata Accreditata
	IRCCS
	Ospedale a Gestione Diretta
	Altro (specificare):
<b>Nome struttura</b>	
<b>Reparto</b>	
<b>Indirizzo</b>	
<b>Responsabile di Reparto</b>	Cognome e nome
	Tel. e-mail:
<b>Responsabile per la compilazione</b>	Cognome e nome
	Tel. e-mail:

Legenda: IRCCS = Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

**Parte 2 di 3**

**POPOLAZIONE DI RIFERIMENTO E PERCORSI**

Numero totale di casi di carcinoma della prostata diagnosticati nell'anno di riferimento	<b>N.=</b>		
Numero totale di casi di carcinoma della prostata trattati nell'anno di riferimento	<b>N.=</b>		
Distribuzione del totale pazienti diagnosticati per gruppi di età	<b>Età</b>	<b>Numero pazienti</b>	
	<45		
	46-50		
	51-55		
	56-60		
	61-65		
	66-70		
	71-75		
	76-80		
	81-85		
>86			
Distribuzione del totale pazienti trattati per gruppi di età	<b>Età</b>	<b>Numero pazienti</b>	
	<45		
	46-50		
	51-55		
	56-60		
	61-65		
	66-70		
	71-75		
	76-80		
	81-85		
>86			
Distribuzione del totale dei casi trattati per classificazione TNM	<b>TNM</b>	<b>Numero pazienti</b>	
	T1		
	T2		
	T3		
	T4		
Distribuzione del totale dei casi trattati per gruppo prognostico	<b>Gruppo</b>	<b>Numero pazienti</b>	
	I		
	IIa		
	IIb		
	III		
IV			
Numero pazienti classificati T1 e T2 trattati con prostatectomia radicale	<b>N.=</b>		
Numero pazienti classificati T1 e T2 trattati con radioterapia	<b>N.=</b>		
Numero pazienti classificati T1 e T2 indirizzati verso percorsi / trattamenti alternativi:			
Vigile Attesa o Sorveglianza Attiva	<b>N.=</b>	Crioterapia	<b>N.=</b>
Terapia Ormonale	<b>N.=</b>	Prostatectomia Laparoscopica	<b>N.=</b>
HIFU	<b>N.=</b>	Prostatectomia Robotic-Assisted	<b>N.=</b>
Brachiterapia	<b>N.=</b>	Combinazione delle precedenti (specificare):	<b>N.=</b>

Legenda: N. = Numero; TNM = Tumore, Nodulo, Metastasi.

**Parte 3 di 3**

**a) CASISTICA E DETTAGLI SUL TRATTAMENTO**

Numero totale di procedure HIFU eseguite per carcinoma della prostata nell'anno di riferimento	<b>N. =</b>	
Numero di pazienti trattati in base al regime di ricovero		<b>Numero pazienti</b>
	Ordinario	
	Day-hospital/Day-surgery	
	Ambulatoriale	
Numero di pazienti trattati con HIFU in prima linea con intento curativo	<b>N. =</b>	
Numero di pazienti trattati con HIFU che hanno già ricevuto altri trattamenti (cioè, HIFU non in prima linea)	<b>N. =</b>	
Numero di pazienti sui quali la procedura HIFU è stata eseguita più volte (cioè, pazienti che hanno già ricevuto un trattamento HIFU e ne ricevono successivi)	<b>1 sessione HIFU N. =</b>	
	<b>2 sessioni HIFU N. =</b>	
	<b>3 o più sessioni HIFU N. =</b>	
Distribuzione del totale pazienti trattati con HIFU per gruppi di età	<b>Età</b>	<b>Numero pazienti</b>
	<45	
	46-50	
	51-55	
	56-60	
	61-65	
	66-70	
	71-75	
	76-80	
81-85		
>86		
Stratificazione del totale pazienti trattati con HIFU per classificazione TNM	<b>TNM</b>	<b>Numero pazienti</b>
	T1	
	T2	
	T3	
	T4	
Stratificazione del totale pazienti trattati con HIFU per gruppo prognostico	<b>Gruppo</b>	<b>Numero pazienti</b>
	I	
	IIa	
	IIb	
	III	
IV		
Numero di pazienti sottoposti a trattamento TURP (resezione prostatica transuretrale) prima del trattamento HIFU	<b>N. =</b>	
Visite di controllo durante i 12 mesi successivi all'intervento HIFU	<b>N. =</b>	
Numero di casi in cui si sono verificate complicazioni intra-procedurali	<b>N. =</b>	
	- <b>Fistola uretro-rettale N. =</b> - <b>Altre (specificare tipo e N. casi):</b>	
Specificare in che modo sono state risolte le complicazioni	<i>(inserire il testo qui)</i>	

Legenda: N. = Numero; TNM = Tumore, Nodulo, Metastasi.

**Parte 3 di 3**

**b) APPARECCHIATURE**

Sistema HIFU utilizzato	<b>Ablatherm</b>	
	<b>Sonablate 500</b>	
	<b>Anno di acquisto</b>	
	<b>Prezzo di acquisto</b> <i>(in EUR IVA inclusa)</i>	
	<b>Costo del noleggio per procedura</b> <i>(in EUR IVA inclusa)</i>	
Ulteriori componenti necessari al funzionamento del sistema <i>(indicare solo se acquistati separatamente; es. PC dedicato, stampante dedicata, ecc.)</i>	<b>Descrizione componente</b>	<b>Costo</b> <i>(in EUR IVA inclusa)</i>
Manutenzione/Assistenza	<b>Tipo di contratto</b> <i>(es. manutenzione periodica, intervento su chiamata)</i>	<b>Costo</b> <i>(annuale in EUR IVA inclusa)</i>
Formazione specifica	<b>Figure professionali formate</b>	- Medici N. = - Assistenti N. = - Infermieri N. =
	<b>Periodo di formazione</b> <i>(specificare se ore o giorni)</i>	
	<b>Costo della formazione (totale)</b>	

Legenda: N. = Numero.

72

**Parte 3 di 3**

**c) RISORSE UMANE COINVOLTE PER SINGOLA PROCEDURA**

Medico	<b>Specialità</b>	
	<b>Tempo impiegato (in minuti)</b>	
Assistenti/Specializzandi	<b>Numero di unità</b>	
	<b>Tempo impiegato (in minuti)</b>	
Anestesista	<b>Tempo impiegato (in minuti)</b>	
Personale infermieristico	<b>Tipologia</b>	
	<b>Numero di unità</b>	
	<b>Tempo impiegato (in minuti)</b>	
Altro personale impiegato	<b>Tipologia</b>	
	<b>Numero di unità</b>	
	<b>Tempo impiegato (in minuti)</b>	

**Parte 3 di 3**

**d) ALTRE RISORSE IMPIEGATE PER SINGOLA PROCEDURA**

Setting della procedura HIFU	Sala operatoria		
	Alto (specificare)		
	Tempo in minuti		
	Numero medio di giorni di degenza		
Farmaci somministrati (indicare principio attivo e posologia)	Durante la procedura (es. antibiotici)		
	Dopo la procedura (es. antidolorifici)		
Materiali di consumo legati alla procedura	Descrizione		Costo (in EUR IVA inclusa)
	Kit specifico HIFU		
	Kit anestesia		
	Altro (specificare)		
Materiali di consumo di sala	Descrizione		Quantità
			Costo unitario (in EUR IVA incl.)
Altri consumabili legati al pre-operatorio e al post-operatorio	Descrizione		Quantità
			Costo unitario (in EUR IVA incl.)

73



## Appendice 5

### Centri coinvolti nella survey

Centro	Regione
Azienda Ospedaliera "A. Cardarelli"	Campania
ASL Caserta 1 PO Piedimonte Matese	Campania
AUSL SA/1 PO Umberto I di Nocera Inferiore	Campania
Ospedale Pierantoni di Forlì	Emilia-Romagna
Presidio Ospedaliero di Carpi - Azienda USL di Modena	Emilia-Romagna
Azienda Ospedaliera - Università di Parma	Emilia-Romagna
Azienda Ospedaliera Santa Maria Degli Angeli	Friuli Venezia Giulia
Azienda per i servizi sanitari n.2 Isontina - Ospedale di Gorizia	Friuli Venezia Giulia
Università Cattolica del Sacro Cuore	Lazio
Villa Tiberia s.r.l.	Lazio
Casa di Cura INI	Lazio
Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Tor Vergata	Lazio
Ospedale S. Anna di Como	Lombardia
Casa di Cura Santa Maria/PO di Castellanza	Lombardia
Spedali Civili di Brescia	Lombardia
Casa di Cura Villa Serena	Marche
Azienda Ospedaliera S. Giovanni Battista	Piemonte
Casa di Cura Santa Rita	Piemonte
Ospedale San Giovanni Bosco	Piemonte
Azienda Ospedaliera "Di Venere Giovanni XXIII"	Puglia
Istituto San Raffaele - G.Giglio di Cefalù	Sicilia
Health in future urology s.r.l. c/o Casa di Cura Candela	Sicilia
AOU Policlinico G. Martino di Messina	Sicilia
Ospedali SS Giacomo e Cristoforo Massa	Toscana
Casa di Cura Rugani	Toscana
Università degli Studi di Perugia - Clinica Urologica - Osp. S.Andrea delle Fratte	Umbria
Casa di Cura Abano Terme	Veneto
Azienda Ospedaliera di Padova	Veneto
PO di Este - Azienda ULSS 17	Veneto

75





## Appendice 6

### Centri rispondenti

Centro	Regione	Direttore del Dipartimento	Responsabile per la compilazione
Ospedale Pierantoni di Forlì	Emilia-Romagna	Dott. T Zenico	Dott. C Salaris
Azienda Ospedaliera - Università di Parma	Emilia-Romagna	Prof. P Cortellini	Dott. UV Maestroni
Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli	Friuli Venezia Giulia	Dott. A Garbeglio	Dott. D Maruzzi
Università Cattolica del Sacro Cuore	Lazio	Prof. PF Bassi	Dott. F Pinto
Villa Tiberia s.r.l.	Lazio	Dott. R Giulianelli	Dott. F Pisanti
Casa di Cura INI Grottaferrata	Lazio	Dott. F De Marco	Dott. L Grillenzoni
Casa di Cura Santa Maria/PO di Castellanza	Lombardia	Dott. G Comeri	Dott. G Comeri
Spedali Civili di Brescia	Lombardia	Prof. S Cosciani Cunico	Dott. C Rosati Dott. P Piovanelli
Casa di Cura Villa Serena Jesi	Marche	Dott. M Magagnini	Dott. M Magagnini
Ospedale San Giovanni Bosco	Piemonte	Prof. G Muto	Dott. L D'Urso
Ospedali SS Giacomo e Cristoforo Massa	Toscana	Dott. V Vocaturo	Dott. V Vocaturo
Universita' degli Studi di Perugia - Clinica Urologica - Osp. S.Andrea delle Fratte	Umbria	Prof. M Porena	Dott. L Mearini
Azienda Ospedaliera di Padova	Veneto	Prof. F Zattoni	Prof. V Ficarra
PO di Este - Azienda ULSS 17	Veneto	Dott. A Calabrò	Dott. L Pizzol

77



## Appendice 7

### Search strategy for economic studies

#### Sources

- Embase
- Medline
- NHS EED (Economic Evaluation Database NHS) of the Centre for Review and Dissemination (CRD)

#### Keywords

Searches of the databases were carried out on 19<sup>th</sup> May 2011, using the following keywords and mix of keywords to specify:

- **Population:** *prostate cancer, PCa, prostatic carcinoma, localized prostate cancer, localized PCa, low risk prostate cancer, intermediate risk prostate cancer, prostatic neoplasm, prostatic neoplasia, prostate tumor, prostate adenocarcinoma.*
- **Economic analysis:** *Cost analysis, cost effectiveness, CEA, cost utility, CUA, health care costs, economic evaluation, economic analysis, economic aspect, economic assessment, economic comparison, QALY.*
- **Intervention:** *HIFU, High intensity focused ultrasound, Robotic HIFU, Ablatherm, Sonablate.*
- **Comparator:** *Radiotherapy, radiation therapy, external beam radiation therapy; EBRT, Radical prostatectomy, prostatectomy; Hormonal therapy, androgen deprivation, antiandrogen therapy; Active surveillance; "active monitoring", Watchful waiting, "deferred treatment", "symptom guided treatment".*

79

#### Time limit

Study published from 2008 to the time of searches (19<sup>th</sup> May 2011).

#### Restrictions on language

Studies on humans published in English or in Italian.

#### **Embase:**

#### **Restrictions on the population type and on the study design**

*Studies on humans;*

## Search strategy

- #1 "prostate cancer" OR "prostate cancers"
- #2 "prostatic neoplasms"
- #3 "prostate tumor" OR "prostate tumors"
- #4 "prostate adenocarcinoma"
- #5 "prostatic carcinoma" OR "prostatic neoplasia"
- #6 PCa
- #7 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)
- #8 (localized AND #7)
- #9 ("low risk" AND #7)
- #10 ("intermediate risk" AND #7)
- #11 (#8 OR #9 OR #10)
- #12 HIFU OR "High-intensity focused ultrasound" OR "Robotic HIFU"
- #13 Ablatherm OR Sonablate
- #14 (#12 OR #13)
- #15 "Cost analysis" OR "health care costs"
- #16 "cost effectiveness" OR CEA
- #17 "cost utility" OR CUA
- #18 "economic evaluation" OR "economic analysis" OR "economic aspect" OR "economic assessment" OR "economic comparison"
- #19 QALY
- #20 (#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19)
- #21 Radiotherapy OR "radiation therapy" OR "external beam radiation therapy" OR EBRT
- #22 "Radical prostatectomy" OR prostatectomy
- #23 "Hormonal therapy" OR "androgen deprivation" OR "antiandrogen therapy"
- #24 "Active surveillance" OR "active monitoring"
- #25 "Watchful waiting" OR "deferred treatment" OR "symptom guided treatment"
- #26 (#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25)
- #27 (#11 AND #14 AND #20)
- #28 (#11 AND #20 AND #26)
- #29 #27 AND limit ing/it Humans 2008-2011
- #30 #28 AND limit ing/it Humans 2008-2011

80

## **Medline:**

### **Restrictions on the population type and on the study design**

*Studies on humans;*

## Search strategy

- #1 "prostate cancer" OR "prostate cancers"
- #2 "prostatic neoplasms" [mesh]
- #3 "prostate tumor" OR "prostate tumors"
- #4 "prostate adenocarcinoma"
- #5 "prostatic carcinoma"
- #6 "prostatic neoplasia"
- #7 PCa
- #8 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)
- #9 (localized AND #8)
- #10 ("low risk" AND #8)
- #11 ("intermediate risk" AND #8)
- #12 (#9 OR #10 OR #11)
- #13 HIFU
- #14 "High-intensity focused ultrasound" [mesh]
- #15 "Robotic HIFU"
- #16 Ablatherm
- #17 Sonablate
- #18 (#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)
- #19 "Cost analysis" OR "health care costs"
- #20 "cost effectiveness" OR CEA
- #21 "cost utility" OR CUA
- #22 "economic evaluation" OR "economic analysis" OR "economic aspect" OR "economic assessment" OR "economic comparison"
- #23 QALY
- #24 (#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23)
- #25 Radiotherapy OR "radiation therapy" OR "external beam radiation therapy" OR EBRT
- #26 "Radical prostatectomy" OR prostatectomy
- #27 "Hormonal therapy" OR "androgen deprivation" OR "antiandrogen therapy"
- #28 "Active surveillance" OR "active monitoring"
- #29 "Watchful waiting" OR "deferred treatment" OR "symptom guided treatment"
- #30 (#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29)
- #31 (#12 AND #18 AND #24)
- #32 (#12 AND #24 AND #30)
- #33 (#31 OR #32)
- #34 (#33 Limits: Humans, English, Italian, Publication Date from 2008/06/01 to 2011)

## **The Cochrane Library (NHS EED):**

### **Restrictions on the population type and on the study design**

*Studies on humans;*

#### **Search strategy**

- #1 MeSH descriptor Prostatic Neoplasms explode all trees
- #2 (prostate cancer):ti,ab,kw or (prostate cancers):ti,ab,kw
- #3 (prostate tumor):ti,ab,kw or (prostate tumors):ti,ab,kw
- #4 (prostate adenocarcinoma):ti,ab,kw
- #5 (prostatic carcinoma):ti,ab,kw OR (prostatic neoplasia):ti,ab,kw OR (PCa):ti,ab,kw
- #6 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
- #7 (localized AND #6)
- #8 (low risk AND #6)
- #9 (intermediate risk AND #6)
- #10 (#7 OR #8 OR #9)
- #11 (High intensity focused ultrasound)
- #12 (HIFU) OR (Robotic HIFU)
- #13 (Ablatherm) OR (Sonablate)
- #14 (#11 OR #12 OR #13)
- #15 "cost analysis" OR "health care costs"
- #16 "cost effectiveness" OR CEA
- #17 "cost utility" OR CUA
- #18 "economic evaluation" OR "economic analysis" OR "economic aspect" OR "economic assessment" OR "economic comparison"
- #19 QALY
- #20 (#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19)
- #21 Radiotherapy OR "radiation therapy" OR "external beam radiation therapy" OR EBRT
- #22 "Radical prostatectomy" OR prostatectomy
- #23 "Hormonal therapy" OR "androgen deprivation" OR "antiandrogen therapy"
- #24 "Active surveillance" OR "active monitoring"
- #25 "Watchful waiting" OR "deferred treatment" OR "symptom guided treatment"
- #26 (#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25)
- #27 (#10 AND #14 AND #20)
- #28 (#10 AND #20 AND #26)
- #29 (#28 AND limit 2008-2011)

age.na.s - Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

Sezione A.G.P. - Centro Stampa

Via Puglie 23, 00187 – Roma .  
Tel. 06.427491 – fax. 06.42749488  
[www.agenas.it](http://www.agenas.it) e-mail [info@agenas.it](mailto:info@agenas.it)