College voor zorgverzekeringen

Onderwerp:	**High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) bij gelokaliseerde prostaatkanker nog geen te verzekeren prestatie**
Samenvatting:	Voor behandeling van prostaatcarcinoom in de diverse stadia zijn verschillende therapieën beschikbaar. High intensity focused ultrasound (HIFU) is een behandeling waarbij lokaal, via een endorectale probe, ultrasound van hoge intensiteit wordt uitgezonden naar het doelgebied. Absorptie van de ultrasound-energie leidt tot temperatuurstijging, waardoor het weefsel wordt vernietigd. Het rectum slijmvlies wordt door een koelingsmechanisme beschermd tegen de temperatuurstijging. De HIFU-behandeling kan geïsoleerd worden uitgevoerd of worden gecombineerd met transurethrale resectie van de prostaat. Prostaatcarcinoom is een frequent voorkomende aandoening, waarvan de behandeling in hoge mate in evidencebased-richtlijnen is vastgelegd. Voor behandeling met HIFU bestaat geen evidence van voldoende niveau: er is tot nu toe geen gecontroleerd onderzoek beschreven. High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) bij gelokaliseerde prostaatkanker is nog niet als een te verzekeren prestatie te beschouwen.
Soort uitspraak:	AaZ = adviesaanvraag Zvw
Datum:	26 maart 2007
Uitgebracht aan:	zorgverzekeraar

Onderstaand de volledige uitspraak.

Uw adviesaanvraag
U heeft uw vraag nog als volgt toegelicht.
Uit diverse publicaties (o.a. NICE van maart 2005, Journal of endourology volume 19, nummer 6 van juli/augustus 2005) komt naar voren dat de HIFU-behandeling goed en veilig genoeg is om te kunnen spreken van een gelijkwaardig alternatief naast de standaard behandelingen (radicale prostatectomie of bestraling). Echter komt in andere publicaties (o.a. publicatie van de Sahlgrens University Hospital in Zweden van 28 juli 2006) naar voren dat van de HIFU-behandeling onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om te kunnen spreken van een gelijkwaardig alternatief naast de standaard behandelingen. In de richtlijnen van de European Association of Urology (update maart 2005) wordt vermeld dat HIFU nog steeds wordt gezien als experimentele therapie. U bent van mening dat bovengenoemde artikelen elkaar tegenspreken.

Met betrekking tot de lange termijn resultaten: in het artikel "high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-years experience" van 2 september 2003 komt naar voren dat de resultaten over de periode 1997 tot 2002 veelbelovend zijn, maar dat de follow-up periode te kort was om definitieve conclusies te trekken. De eerste 10-jaars-opvolgresultaten van HIFU zouden bij het congres van de European Association of Urology in Parijs van april 2006 in het verlengde liggen van de 5-jaarsresultaten.

Wet- en regelgeving
Met betrekking tot deze adviesaanvraag zijn de volgende bepalingen van belang.

Zorgverzekeringswet (Zvw) en Besluit zorgverzekering (Bzv)

- Artikel 10, onder a Zvw. Hierin is omschreven dat het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico de behoefte aan geneeskundige zorg inhoudt.
- Artikel 11, derde lid Zvw bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren risico's nader kan worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur vindt zijn uitwerking in het Besluit zorgverzekering (hierna: Bzv).
- Artikel 2.4, eerste lid, Bzv bepaalt dat geneeskundige zorg, zorg omvat zoals medisch-specialisten die plegen te bieden.
- Artikel 2.1.1, Bzv regelt dat de zorg en overige diensten, bedoeld in artikel 11, eerste lid, onderdeel a, van de wet de vormen van zorg of diensten omvatten die naar inhoud en omvang zijn omschreven in de artikelen 2.4 tot en met 2.15.
- Artikel 2.1.2, Bzv bepaalt dat de inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten mede worden bepaald door de stand der wetenschap en praktijk en, bij het ontbreken van zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten.
- In de Nota van Toelichting bij het Bzv is het volgende opgemerkt: De inhoud en omvang van de zorgvormen worden niet alleen bepaald door de omschrijvingen in de artikelen 2.4 tot en met 2.15 maar ook door het tweede lid van artikel 2.1. Dit tweede lid, samen met de woorden "plegen te bieden" in de artikelen 2.4 en verder (de te verzekeren prestaties), is een geactualiseerde vertaling van het gebruikelijkheidscriterium zoals dat op grond van de Ziekenfondswet voor de huisartsen- en de medisch-specialistische zorg was geregeld.

Beoordeling volgens stand van de wetenschap en praktijk

De vraag dient beantwoord te worden of bovengenoemde behandeling bij de aangegeven indicatie voldoet aan de voorwaarden van 2.4, eerste lid en artikel 2.1.2 van het Bzv. Bij de beoordeling of zulks het geval is moeten alle relevante gegevens in aanmerking worden genomen, waaronder met name literatuur, wetenschappelijke onderzoeken en gezaghebbende meningen van specialisten. Het College laat zich daarbij adviseren door zijn medisch adviseur.

Werkwijze

De medisch adviseur volgt het principe van 'evidence based medicine': een systematische zoekstrategie naar relevante literatuur en beoordeling van de methodologische kwaliteit van de geselecteerde onderzoeken.

Een systematische zoekstrategie vindt plaats in

- de internationale medisch-wetenschappelijke databases, bijv. "MEDLINE" (via Pubmed)
- de Cochrane library en
- het "International network of agencies for health technology assessment" (INAHTA).

Er wordt gezocht met behulp van de MESH (medical subject headings); er wordt niet gelimiteerd gezocht dat wil zeggen; er vindt geen uitsluiting plaats van primaire onderzoeken, editorials, letters, of case reports. Ook wordt (daar het vaak om nieuwe behandelingen gaat) free text gezocht naar referenties waaraan nog geen trefwoorden zijn toegekend.
Naar gelang het onderwerp wordt ook specifiek gezocht naar gepubliceerde meningen van experts op het betreffende vakgebied en naar meningen/opvattingen van relevante organisaties of belangenverenigingen.

- Verder wordt ook altijd gezocht naar Nederlandse en buitenlandse richtlijnen en adviezen.
- Via Google wordt naar opvattingen van buitenlandse (bijv. Engelse, Amerikaanse) zorgverzekeraars of andere instanties gezocht.

De searches worden om de twee jaar herhaald, en zonodig eerder in geval van actuele ontwikkelingen. Er wordt met deze werkwijze zo volledig mogelijk gezocht naar alle literatuur, onderzoeken, artikelen en gezaghebbende gepubliceerde meningen/opvattingen betreffende de nieuwe behandeling in binnen- en buitenland.

Selectie en Beoordeling
Uit de gevonden literatuur worden voor verdere beoordeling die artikelen geselecteerd die betrekking hebben op de vraagstelling.
De beoordeling van artikelen vindt, waar dit kan, zoveel mogelijk plaats met behulp van controlelijsten ter beoordeling van de methodologische kwaliteit van medische artikelen.

Aan de onderzoeken wordt waar mogelijk een level of evidence toegekend conform EBRO-richtlijnen (Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling).

De uiteindelijke conclusie
Bij voorkeur moeten beslissingen op basis van 'best evidence' worden genomen.
In het kader van de toetsing van de waarde van een nieuwe behandeling dient altijd vergeleken te worden met de bestaande 'gouden standaard behandeling' (de klassieke behandeling).

De nieuwe behandeling wordt beoordeeld in vergelijking tot de klassieke behandeling waarbij zowel de werking, de bijwerkingen als de lange termijn (follow-up) resultaten ten opzichte van de 'gouden standaard' behandeling worden meegenomen.
Er moet minimaal sprake zijn van een ingreep of behandeling met een tenminste vergelijkbare werking op vergelijkbare harde klinische uitkomstmaten in de zin van resultaten en van voldoende lange termijn follow-up van patiënten om te kunnen spreken van een gebruikelijke behandeling.

Indien uit tenminste twee kwalitatief verantwoorde studies op 'fase 3 niveau'[1] blijkt dat de behandeling in kwestie een (meer)waarde heeft ten opzichte van de behandeling die tot nog toe in de internationale kring van de beroepsgenoten geldend is (de zogenaamde 'gouden standaard behandeling'), dan moet worden geconcludeerd dat de behandeling in kwestie (inmiddels) een 'gebruikelijke' behandeling is in de internationale kring van de beroepsgenoten.

Indien uit tenminste twee kwalitatief verantwoorde studies op 'fase 3 niveau' blijkt dat de behandeling in kwestie *niet* tenminste vergelijkbaar is qua werkzaamheid, c.q. effectiviteit en vergelijkbare uitkomsten (in de follow-up) ten opzichte van de 'gouden standaard behandeling', dan luidt de conclusie dat de behandeling in kwestie niet gebruikelijk is in de internationale kring van de beroepsgenoten. In deze gevallen zal de medisch adviseur geen aandacht meer besteden aan onderzoeken van mindere bewijskracht of literatuur. Deze kunnen immers de uitkomsten van de 'fase 3' onderzoeken, welke wetenschappelijk van een hogere orde zijn, niet aantasten.

Indien geen (afgeronde) studies op 'fase 3 niveau' gepubliceerd zijn, betrekt de medisch adviseur ook evidence van lagere orde en publicaties van gezaghebbende meningen van medisch specialisten in zijn beoordeling. De mate van consistentie van deze onderzoeken of publicaties is dan bepalend voor het antwoord op de vraag of de behandeling in kwestie als "voldoende beproefd en deugdelijk" moet worden bevonden.

Er is aldus sprake van een hiërarchie van evidence: sterke evidence verdringt zwakkere. Niet is uitgesloten dat een beslissing ook op basis van evidence van een lagere orde kan worden genomen.

[1] Deze studies moeten opgezet en gerapporteerd zijn aan de hand van de internationaal geaccepteerde 'evidence based' methodiek.

Medische beoordeling
Voor een medische beoordeling van uw vraag heeft de medisch adviseur van het College kennisgenomen van de stukken en een onderzoek uitgevoerd. Zij deelt het volgende mee.

Aard van de behandeling
Voor behandeling van prostaatcarcinoom in de diverse stadia zijn verschillende therapieën beschikbaar. High intensity focused ultrasound (HIFU) is een behandeling waarbij lokaal, via een endorectale probe, ultrasound van hoge intensiteit wordt uitgezonden naar het doelgebied. Absorptie van de ultrasound energie leidt tot temperatuurstijging, waardoor het weefsel wordt vernietigd. Het rectum slijmvlies wordt door koelingsmechanisme beschermd tegen de temperatuurstijging. De HIFU behandeling kan geïsoleerd worden uitgevoerd of worden gecombineerd met transurethrale resectie van de prostaat.

Literatuursearch
Op 6 december 2006 is een literatuursearch gedaan volgens de hierboven aangegeven systematische zoekstrategie. Er is gebruik gemaakt van MeSH-headings.[2]

Er is onder andere (zie bijlage) een review gevonden van maart 2004 door de NICE van de op dat moment beschikbare literatuur.[3] Om die reden zijn de overige searchresultaten vervolgens gelimiteerd tot artikelen vanaf 1 januari 2004.

Uit het NICE rapport bleek dat er geen gecontroleerde studies waren, wel diverse case series en 1 systematische review. Er was geen follow-up van > 24 maanden, en er waren geen gegevens over (verschillen in) mortaliteit op de lange termijn. Op grond van dit gebrek aan data concludeerden de NICE adviseurs dat HIFU bij prostaatkanker als een experimentele behandeling moet worden beschouwd.

Sinds 1 januari 2004 zijn nog 33 publicaties verschenen, waarvan 24 de HIFU behandeling bij prostaatcarcinoom betreffen. Hiervan zijn er 12 reviews en 6 cohortstudies met in totaal ± 500 patiënten. Er zijn geen gecontroleerde studies beschreven. De reviews zijn overwegend van mening dat HIFU een waardevolle, "minimally invasive" aanvulling kan zijn op het behandelingsarsenaal bij prostaatcarcinoom. Er wordt echter gewezen op het gebrek aan gecontroleerde studies. De cohortstudies betreffen verschillende soorten patiëntengroepen, met of zonder transurethrale resectie van de prostaat, met of zonder aanvullende hormonale therapie. Eindpunten zijn in de meeste gevallen de PSA waarde en het percentage negatieve biopsieën. De follow-up van de cohortstudies is maximaal 27 maanden.

Tenslotte is nog in een Trial database[4] gezocht. Daar blijkt 1 fase 3 studie geregistreerd als lopende trial. Dit betreft HIFU als salvage therapie ("after external beam radiotherapy").

CBO richtlijn
Voorjaar 2006 is een uitgebreide richtlijn gepubliceerd door de Nederlandse Vereniging voor Urologie in samenwerking met het CBO.
Deze richtlijn[5], rept niet over de HIFU als behandelingsoptie. De medisch adviseur heeft hierover nog geïnformeerd bij de voorzitter van de richtlijn commissie, dr. De Reijke, uroloog. Hij meldde dat HIFU in Nederland door de beroepsgroep beschouwd wordt als een experimentele behandeling. Er zijn volgens hem geen gecontroleerde studies, en de waarde van de behandeling, zeker voor de wat langere termijn, staat allerminst vast. Er worden in Nederland geen trials met HIFU overwogen.

FDA

---

[2] (("Prostatic Neoplasms/therapy [MeSH])) AND (("Ultrasound, High-Intensity Focused, Transrectal"[MeSH])OR high-intensity focused ultrasound OR HIFU)
[3] Interventional procedures overview of high-intensity focused ultrasound for prostate cancer; NICE maart 2004
[4] http://clinicaltrials.gov/
[5] de CBO richtlijn prostaatcarcinoom (www.cbo.nl, 2006)

De FDA heeft recent goedkeuring gegeven voor het verrichten van klinische trials voor één van de commercieel beschikbare apparaten voor HIFU.

Buitenlandse verzekeraars

- De CIGNA vergoedt HIFU behandeling voor prostaatcarcinoom niet.
- In Canada wordt HIFU eveneens niet vergoed.
- CEDIT: merkt op dat er weinig gepubliceerde data zijn, en geen gerandomiseerde studies, vindt de resultaten tot nu toe moeilijk te beoordelen. Ziet wel potentieel voor de HIFU behandeling in de toekomst.
- De NHS vergoedt HIFU voor prostaatcarcinoom wel. De NICE Guidance van maart 2005 vindt HIFU veilig genoeg, maar stelt dat er alleen effectiviteitsgegevens zijn over PSA en biopsiedata, en niet over quality of life (QOL) en effect op survival. Dat is gezien het toetsingskader van het CVZ onvoldoende. Er zijn harde eindpunten nodig, wat in casu betekent dat effect op survival wordt aangetoond.

Conclusie
Op grond van deze gegevens concludeert de medisch adviseur het volgende.
Prostaatcarcinoom is een frequent voorkomende aandoening, waarvan de behandeling in hoge mate in evidence based richtlijnen is vastgelegd. Voor behandeling met HIFU bestaat geen evidence van voldoende niveau: er is tot nu toe geen gecontroleerd onderzoek beschreven.
De stand van de wetenschap en praktijk is zodanig dat HIFU voor gelokaliseerd prostaatcarcinoom nog niet tot de verzekerde medisch-specialistische zorg behoort.

Juridische beoordeling
De vraag die beantwoord moet worden is of de behandeling met HIFU bij gelokaliseerde prostaatkanker een te verzekeren prestatie is krachtens de Zorgverzekeringswet en aanverwante regelgeving.

Op basis van de toepasselijke regelgeving en het hiervoor weergegeven advies van de medisch adviseur is het College van mening dat HIFU bij gelokaliseerde prostaatkanker (nog) niet valt onder de omvang van de geneeskundige zorg, zoals bepaald in het Besluit Zorgverzekering en daarom geen te verzekeren prestatie is op grond van de Zorgverzekeringswet.

Advies van het College
Het College adviseert u HIFU bij gelokaliseerde prostaatkanker nog niet als een te verzekeren prestatie te beschouwen.

Bijlage literatuur referenties:

1. Acher PL, Hodgson DJ, Murphy DG, et al. High-intensity focused ultrasound for treating prostate cancer. BJU Int 2006; 99: 28-32.
2. Beerlage HP. Alternative therapies for localized prostate cancer. Curr Urol Rep 2003; 4: 216-20.
3. Blana A, Walter B, Rogenhofer S, et al. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience. Urology 2004; 63: 297-300.
4. Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, et al. Morbidity associated with repeated transrectal high-intensity focused ultrasound treatment of localized prostate cancer. World J Urol 2006; 24: 585-90.
5. Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, et al. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. Int J Clin Pract 2004; 58: 382-90.
6. Bruyere F, Traxer O. Congres de l'association Francaise d'Urologie (AFU) 2004: prise en charge du cancer de la prostate. Ann Urol (Paris) 2005; 39 Suppl 1: S1-15.
7. Chaussy C, Thuroff 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.
8. Chaussy C, Thuroff S, Rebillard X, et al. Technology insight: High-intensity focused ultrasound for urologic cancers. Nat Clin Pract Urol 2005; 2: 191-8.
9. Chaussy C, Thuroff S, Bergsdorf T. Das Lokalrezidiv des Prostatakarzinoms nach kurativer Therapie : Therapieoption HIFU (Ablatherm((R))). Urologe A 2006; 45: 1271-5.
10. Colombel M, Gelet A. Principles and results of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2004; 7: 289-94.
11. Ficarra V, Antoniolli SZ, Novara G, et al. Short-term outcome after high-intensity focused ultrasound in the treatment of patients with high-risk prostate cancer. BJU Int 2006; 98: 1193-8.
12. Gardner TA, Koch MO. Prostate cancer therapy with high-intensity focused ultrasound. Clin Genitourin Cancer 2005; 4: 187-92.
13. Gelet A, Chapelon JY, Poissonnier L, et al. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography. Urology 2004; 63: 625-9.
14. Gronau E, Goppelt M, Harzmann R, et al. Prostate cancer relapse after therapy with curative intention: a diagnostic and therapeutic dilemma. Onkologie 2005; 28: 361-6.
15. Grubb RL, III, Vardi IY, Bhayani SB, et al. Minimally invasive approaches to localized prostate carcinoma. Hematol Oncol Clin North Am 2006; 20: 879-95.
16. Hoffelt SC, Marshall LM, Garzotto M, et al. A comparison of CT scan to transrectal ultrasound-measured prostate volume in untreated prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57: 29-32.
17. Illing RO, Leslie TA, Kennedy JE, et al. Visually directed high-intensity focused ultrasound for organ-confined prostate cancer: a proposed standard for the conduct of therapy. BJU Int 2006; 98: 1187-92.
18. Koch MO, Gardner TA. Thermal-based treatment options for localized prostate cancer. Curr Treat Options Oncol 2005; 6: 379-87.
19. Konstantinos H. Prostate cancer in the elderly. Int Urol Nephrol 2005; 37: 797-806.
20. Lee HM, Hong JH, Choi HY. High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2006; 9: 439-43.
21. Link BA, Culkin DJ. Recent trends in surgical treatment of localized prostate cancer. Clin Prostate Cancer 2005; 4: 130-3.
22. Lledo GE, Jara RJ, Subira RD, et al. Evidencia cientifica actual sobre la utilidad del ultrasonido de alta intensidad (HIFU) en el tratamiento del adenocarcinoma prostatico. Actas Urol Esp 2005; 29: 131-7.

23. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Variability of prostate brachytherapy pre-implant dosimetry: a multi-institutional analysis. Brachytherapy 2005; 4: 241-51.
24. Pickles T, Goldenberg L, Steinhoff G. Technology review: high-intensity focused ultrasound for prostate cancer. Can J Urol 2005; 12: 2593-7.
25. Poissonnier L, Chapelon JY, Rouviere O, et al. Control of Prostate Cancer by Transrectal HIFU in 227 Patients. Eur Urol 2006; 5: 381-7.
26. Rebillard X, Davin JL, Soulie M. Traitement par HIFU du cancer de la prostate: revue de la litterature et indications de traitement. Prog Urol 2003; 13: 1428-56.
27. Rebillard X, Gelet A, Davin JL, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. J Endourol 2005; 19: 693-701.
28. Rouviere O, Curiel L, Chapelon JY, et al. Can color doppler predict the uniformity of HIFU-induced prostate tissue destruction? Prostate 2004; 60: 289-97.
29. Roy C, Servois V, Sauer B. Les therapeutiques et la surveillance dans le cancer de la prostate et leurs implications sur l'imagerie. J Radiol 2006; 87: 244-56.
30. Souchon R, Rouviere O, Gelet A, et al. Visualisation of HIFU lesions using elastography of the human prostate in vivo: preliminary results. Ultrasound Med Biol 2003; 29: 1007-15.
31. Thuroff 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.
32. Uchida T, Baba S, Irie A, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer: a multicenter study. Hinyokika Kiyo 2005; 51: 651-8.
33. Wareing M. Transrectal ultrasound and prostate biopsy clinic. Nurs Stand 2004; 18: 33-7.
34. CEDIT (Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques). Treatment of localised prostate cancer with high-intensity focalised ultrasound (ablatherm® medical device). 2004. Available from: http://cedit.aphp.fr/. (Accessed maart 2007).
35. CIGNA healthcare coverage position. Transrectal Ultrasound. 2006. Available from: http://www.cigna.com/health/provider/medical/procedural/coverage_positions/medical/mm_0344_coveragepositioncriteria_transrectal_ultrasound_trus.pdf. (Accessed march 2007).
36. Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: a systematic review. 2003. Health Technology Assessment 2003; Vol. 7: No. 33. Available from: http://www.hta.ac.uk. (Accessed march 2007).
37. National Institute for Health and Clinical Excellence. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer. 2005. Available from: http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=IPG118guidance. (Accessed march 2007).
38. Ontario. Ministry of health and long-term care. Energy Delivery Systems for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Health Technology Policy Assessment. 2006. Available from: http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_bph_081806.pdf. (Accessed march 2007).