



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Przezskórna krioablacja pod kontrolą tomografii
komputerowej we wskazaniu
złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej
(ICD-10: C34, C38, C78.0, C78.1, C78.2)**

**Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej
art. 31c ustawy**

Nr: WS.420.11.2022

Data ukończenia: 14 grudnia 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

AOTMiT/Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ACER	dodatkowy współczynnik opłacalności (ang. <i>adjunctive cost-effectiveness ratio</i>)
ACS	<i>American Cancer Society</i>
AGREE	narzędzie stanowiące standard oceny jakości wytycznych (ang. <i>Appraisal of Guidelines Research and Evaluation</i>)
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
ALK	receptor kinazy tyrozynowej (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
AMSTAR	narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych (ang. <i>AMEasurement Tool to Assess systematic Reviews</i>)
APC	Klasyfikacja Płatności Ambulatoryjnych (ang. <i>Ambulatory Payment Classification</i>)
ASC	Centrum Chirurgii Ambulatoryjnej (ang. <i>Ambulatory Surgical Center</i>)
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
BCNBC	<i>Blue Care Network Benefit Coverage</i>
BIA	wpływ na budżet płatnika (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BSC	<i>Boston Scientific Corporation</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health</i>
CBA	analiza kosztów korzyści (ang. <i>cost benefit analysis</i>)
CC	powikłania i/lub choroby współistniejące (ang. <i>complications and/or comorbidities</i>)
CCA	analiza konsekwencji kosztów (ang. <i>cost consequences analysis</i>)
CEA	analiza efektywności kosztów (ang. <i>cost effectiveness analysis</i>)
CEAR	<i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health</i>
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CMS	<i>Centers for Medicare & Medicaid Services</i>
CPT	aktualna terminologia proceduralna (ang. <i>current procedural terminology</i>)
CRT	<i>Cancer Research and Therapeutics</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost utility analysis</i>)
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DRG	grupa powiązana z diagnozą (ang. <i>diagnosis related group</i>)
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>evidence-based medicine</i>)
EGFR	receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
G-BA	<i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
GBD	<i>Global Burden Disease</i>
GBP	funt szterling jednostka monetarna (ang. <i>Great Britain pound</i>)
GIN	<i>Guidelines International Network</i>
HCA	<i>Health Care Authority</i>
HIQA	<i>Health Information and Quality Authority</i>

HRQoL	jakość życia (ang. <i>health related quality of life</i>)
HSE	<i>Health Service Executive</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
HTCC	<i>Hand Therapy Certification Commission</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych (ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
ICSI	<i>Institute for Clinical Systems Improvement</i>
ISS	<i>Instituto Superiore di Sanità</i>
JGP	jednorodne grupy pacjentów
KCE	<i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i>
LYG	zaoszczędzone lata życia, wolne od objawów choroby (ang. <i>life years gained</i>)
MCC	poważne powikłania i/lub choroby współistniejące (ang. <i>major complications and/or comorbidities</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MWA	ablacja mikrofalowa (ang. <i>microwave ablation</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZCR	<i>Ministerstvo zdravotnictví České republiky</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	<i>National Health and Medical Research Council</i>
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRS	<i>Numeric Rating Scale</i>
NSCLC	rak niedrobnokomórkowy płuca (ang. <i>non-small-cell lung cancers</i>)
NZGG	<i>New Zealand Guidelines Group</i>
OGYEI	<i>Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet</i>
OPPS	system płatności prospektywnych dla pacjentów ambulatoryjnych (ang. <i>outpatient prospective payment system</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PET-CT	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography – computerised tomography</i>)
PICO/PICOS	elementy strategii wyszukiwania w przeglądzie systematycznym: P –populacja, w której dana interwencja będzie stosowana, I –interwencja; C –komparatory; O –efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna; S –rodzaj włączanych badań (ang. <i>patient/population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PLTR	Polskie Lekarskie Towarzystwo Radiologiczne
PRISMA	schemat selekcji badań do przeglądów systematycznych literatury i metaanaliz (ang. <i>Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>)
PS	<i>PacificSource</i>
QALY	długość życia skorygowana o jego jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
RCC	oligometastatyczny rak nerki (ang. <i>renal cell carcinoma</i>)
RFA	ablacja o częstotliwości radiowej (ang. <i>radiofrequency ablation</i>)
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions</i>
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RTG	rentgen (ang. <i>radiography</i>)

SCC	rak płaskonabłonkowy (ang. <i>squamous cel carcinoma</i>)
SCLC	rak drobnokomórkowy płuca (ang. <i>small-cell lung cancer</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SIR	<i>Society of Interventional Radiology</i>
SIR	<i>Society of Interventional Radiology</i>
SRBT	radioterapia stereotaktyczna (ang. <i>stereotactic body radiotherapy</i>)
TK	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
TNM	przerzuty do węzłów guza (ang. <i>tumor-node-metastasis</i>)
USA	Stany Zjednoczone Ameryki (ang. <i>United States of America</i>)
USD	dolar amerykański –jednostka monetarna USA (ang. <i>United States dolar</i>)
USG	ultrasonografia (ang. <i>ultrasonography</i>)
UVZSR	<i>Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHSSC	<i>Welsh Health Specialised Services Committee</i>
zł	złoty –podstawowa jednostka monetarna w Polsce

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podstawowe informacje o zleceniu	8
2. Streszczenie wykonawcze	9
3. Przedmiot i historia zlecenia	15
4. Analiza problemu decyzyjnego	17
4.1. Problem zdrowotny	17
4.2. Interwencja	22
4.3. Komparatory	23
4.3.1. Termoablacja	23
4.3.2. Radioterapia stereotaktyczna	23
4.3.3. Leczenie farmakologiczne.....	24
4.4. Punkty końcowe istotne dla problemu decyzyjnego.....	25
4.5. Wcześniejsze oceny Agencji związane merytorycznie z przedmiotowym zleceniem	26
5. Opinie ekspertów klinicznych	27
6. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	37
6.1. Przegląd rekomendacji klinicznych.....	37
6.1.1. Metodyka.....	37
6.1.2. Charakterystyka rekomendacji dotyczących krioablacji.....	38
6.1.3. Podsumowanie.....	40
6.2. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	41
6.2.1. Metodyka.....	41
6.2.2. Charakterystyka rekomendacji refundacyjnych dotyczących krioablacji	41
6.2.3. Podsumowanie.....	45
7. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	46
7.1. Metodyka	46
7.2. Charakterystyka włączonych badań	48
7.2.1. Badania wtórne	48
7.2.2. Badania pierwotne	48
7.3. Wyniki	53
7.3.1. Badania wtórne	53
7.3.2. Badania pierwotne	53
7.4. Ocena pewności dowodów naukowych (GRADE) dla wybranych punktów końcowych z badań pierwotnych	57
7.5. Podsumowanie	61
8. Przegląd analiz ekonomicznych	63
8.1. Metodyka	63
8.2. Wyniki	64
8.3. Podsumowanie	68

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	69
9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych	69
9.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	69
9.2.1. Metodyka	69
9.2.2. Założenia analizy	70
9.2.3. Liczba pacjentów – scenariusz „istniejący” oraz „nowy”	71
9.2.4. Wyniki analizy – wariant podstawowy – scenariusz „istniejący” oraz „nowy”	72
9.2.5. Analiza wrażliwości	73
9.2.6. Ograniczenia analizy	73
9.2.7. Podsumowanie	74
10. Dostępność zasobów	76
11. Podsumowanie końcowe	78
12. Piśmiennictwo	80
13. Spis tabel	82
14. Aneks	84
Załącznik 1. Ocena jakości wytycznych praktyki klinicznej wg AGREE II	84
Załącznik 2. Strategie wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	84
Załącznik 3. Diagram selekcji badań wtórnych	91
Załącznik 4. Diagram selekcji badań pierwotnych	92
Załącznik 5. Strategie wyszukiwania publikacji analiz ekonomicznych	93
Załącznik 6. Diagramy selekcji analiz ekonomicznych	96
Załącznik 7. Ocena jakości badań włączonych do analizy	97
Załącznik 8. Wykaz kategorii rekomendacji i jakości dowodów naukowych	98
Załącznik 9. Profil dowodów naukowych dla wybranych punktów końcowych z badań pierwotnych	99

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Pełna nazwa zlecenia:

Ocena zasadności finansowania świadczenia opieki zdrowotnej:

1. Przezkórna krioablacja pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (ICD-10: C34, C38, C78.0, C78.1, C78.2)

jako świadczenia gwarantowanego.

Tryb zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31 c ustawy o świadczeniach)
 - usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31 e-f ustawy o świadczeniach)
 - realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach)
-

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
 - ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
 - leczenia szpitalnego
 - opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
 - rehabilitacji leczniczej
 - świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
 - leczenia stomatologicznego
 - lecznictwa uzdrowiskowego
 - ratownictwa medycznego
 - opieki paliatywnej i hospicyjnej
 - świadczeń wysokospecjalistycznych
 - programów zdrowotnych
-

Wnioskodawca:

Minister Zdrowia

2. Streszczenie wykonawcze

Cel opracowania analitycznego:

Celem niniejszego opracowania AOTMiT jest ocena zasadności finansowania świadczenia opieki zdrowotnej:

1. Przezkórna krioablacja pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (ICD-10: C34, C38, C78.0, C78.1, C78.2)

jako świadczenia gwarantowanego finansowanego ze środków publicznych.

Analiza problemu decyzyjnego:

Problem zdrowotny

Guzy nowotworowe klatki piersiowej mogą mieć charakter pierwotny lub wtórny. Wśród nowotworów pierwotnych w tym obszarze można wymienić nowotwory płuc, śródpiersia lub opłucnej. Klatka piersiowa jest również miejscem częstych przerzutów nowotworów o pierwotnej lokalizacji w innych częściach ciała – przede wszystkim raka jelita grubego, raka piersi, raka nerki, czerniaka, mięsaka oraz raka głowy i szyi. Najczęstszą przyczyną występowania nowotworów klatki piersiowej jest palenie tytoniu. Szacuje się, że przyczynia się ono do 90% wszystkich przypadków i w większości dotyczy mężczyzn. Ryzyko zapadalności na raka płuc w wyniku biernego palenia wzrasta natomiast o 20-30%.

Nowotwory klatki piersiowej są rozpoznawane przy użyciu szeregu metod diagnostycznych: badania podmiotowego, RTG klatki piersiowej, tomografii komputerowej, pozytonowej tomografii emisyjnej, bronchoskopii z biopsją, torakoskopii i mediastinoskopii.

Objawy prognostyczne raka płuca to utrata apetytu, utrata masy ciała, zmęczenie, duszność oraz ból w klatce piersiowej lub w żebrach. Rokowanie jest lepsze, jeśli objawy są spowodowane guzem pierwotnym, a nie chorobą przerzutową lub zespołami paranowotworowymi, ale także we wczesnych stadiach choroby. Wskaźniki przeżycia po pięciu latach wynoszą >50% u osób z pierwotnym występowaniem guza i ok. 5% u pacjentów z wtórnym przebiegiem.

Rak płuca jest drugim najczęściej występującym nowotworem, zarówno u kobiet jak i mężczyzn (odpowiednio po raku gruczołu krokowego i piersi). Co roku diagnozuje się go u ok. 2 mln pacjentów a ok. 1,8 mln pacjentów umiera. W Polsce rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym, powoduje też najwięcej zgonów nowotworowych. U mężczyzn odpowiada za ok. 20% wszystkich przypadków nowotworów i ok. 30% zgonów. U kobiet liczby te wynoszą: ok. 10% zachorowań i 17% zgonów spowodowanych przez nowotwory.

Standardem leczenia pacjentów z niewielką liczbą przerzutów do płuc i ściany klatki piersiowej jest obecnie operacja chirurgiczna często połączona z pooperacyjną radioterapią. Wielu pacjentów nie może jednak być leczonych operacyjnie lub nie wyraża zgody na taką formę terapii. U tych pacjentów możliwe do zastosowania są sterowane obrazem metody ablacyjne lub różne formy radioterapii (przede wszystkim radioterapia stereotaktyczna). Obecnie uważa się, że terapią pierwszego rzutu w leczeniu nieoperacyjnych pacjentów z przerzutami do płuc są różne metody sterowane obrazem (w tym ablacja falami radiowymi, ablacja mikrofalowa, ablacja laserowa, krioablacja i nieodwracalna elektroporacja). Inne metody leczenia obejmują leczenie farmakologiczne: chemioterapię, leki ukierunkowane molekularnie i immunoterapię.

Interwencja

Zabieg krioablacji polega na niszczeniu tkanki guza za pomocą niskiej temperatury. Wykorzystując nawigację za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego do wnętrza guza wprowadza się kriosondy (tj. igły ablacyjne, mające postać metalowych prętów). Liczba użytych kriosond zależy od wielkości oraz morfologii zmiany poddawanej ablacji – zazwyczaj podczas zabiegu wykorzystuje się kilka igieł ablacyjnych. Ocenia się, że temperatura poniżej -20°C pozwala na całkowite zniszczenie nieprawidłowej tkanki, przy czym w celu zapewnienia całkowitej destrukcji guza stosuje się nawet niższe temperatury (poniżej -40°C).

Zabieg krioablacji wykonywany jest w pracowni TK lub MR, w znieczuleniu ogólnym. W wyjątkowych sytuacjach (przeciwwskazania do znieczulenia ogólnego) może być on wykonany w sedacji. Kwalifikacja do zabiegu odbywa się na podstawie wcześniej wykonanych badań TK i MR.

Komparatory

Na podstawie analizy wytycznych i stanowisk towarzystw naukowych, a także w ramach analizy problemu decyzyjnego, jako technologie alternatywne dla krioablacji w paliatywnym leczeniu guzów nowotworowych klatki piersiowej wskazano następujące formy terapii:

- termoablację,
- radioterapię stereotaktyczną,
- leczenie farmakologiczne.

Wcześniejsze postępowanie administracyjne:

Kwestia zasadności zakwalifikowania ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej nie była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji.

Opinie eksperckie:

Formularz opinii został wysłany do Prezesa NFZ oraz 8 ekspertów, w tym 4 Konsultantów Krajowych z następujących dziedzin medycyny: chorób płuc (prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel), radiologii i diagnostyki obrazowej (prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki), chirurgii klatki piersiowej (prof. dr hab. n. med. Marcin Zieliński), chirurgii onkologicznej (prof. dr hab. n. med. Wojciech Zegarski). Do dnia 09.12.2022 r. otrzymano 4 opinie eksperckie. Eksperci wskazali szereg argumentów za finansowaniem przezkórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej guzów klatki piersiowej, które koncentrowały się na skuteczności oraz bezpieczeństwie wnioskowanego świadczenia. Eksperci wskazali, że dobór technologii medycznej w przypadku postępowania u pacjentów z guzami klatki piersiowej zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej pacjenta, a u wybranych pacjentów krioablacja może mieć szansę zastąpić zabieg chirurgiczny, radioterapię, chemioterapię, leczenie systemowe lub brak aktywnego leczenia. Jeden z ekspertów wskazał szacowaną liczbę pacjentów kwalifikujących się do świadczenia: 10 pacjentów w 1. roku, 25 pacjentów w 2. roku, 40 pacjentów w 3. roku, 55 pacjentów w 4. roku i 70 pacjentów w 5. roku. Dodatkowo eksperci określili kryteria kwalifikacji do świadczenia jako zgodne z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej i wskazali pacjentów z guzami klatki piersiowej, u których potwierdzono rozpoznanie guza płuca lub przerzutów nowotworowych do płuc oraz pacjentów, u których ablacja termiczna zmiany z wykorzystaniem ablacji mikrofalowej lub ablacji falami o częstotliwości radiowej nie jest preferowaną metodą leczenia.

Wytyczne/rekomendacje kliniczne:

Zidentyfikowano i opisano 2 dokumenty opublikowane w latach 2018–2021 zawierające wytyczne praktyki klinicznej dotyczące przeprowadzenia zabiegu krioablacji u pacjentów z guzami klatki piersiowej (CRT 2018, SIR 2021). Na ich podstawie ustalono, że krioablacja jest skuteczną interwencją w leczeniu guzów nowotworowych klatki piersiowej (CRT 2018, SIR 2021). Wskazania do krioablacji w odnalezionych wytycznych obejmują: pierwotne guzy płuc u pacjentów niekwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego (CRT 2018), w tym w tym zawężenie do niedrobnokomórkowego raka płuca (SIR 2021), wtórne guzy płuc (CRT 2018) oraz leczenie paliatywne (CRT 2018). Krioablację cechuje wysoka precyzja, która może być ważna w leczeniu guzów przylegających do wrażliwych struktur. W przypadku guzów położonych ≤ 1 cm od opłucnej lub powikłanych destrukcją kości z powodu przerzutów do kości, krioablacja jest znacząco lepsza niż RFA i MWA. Zalecane badania obrazowe w przypadku wykonywania krioablacji obejmują TK, MRI i PET-CT, a w przypadku guzów położonych blisko lub przylegających do ściany klatki piersiowej można zastosować USG. Przeciwwskazaniem do przeprowadzenia krioablacji są koagulopatie (CRT 2018). Podkreśla się znaczenie wielodyscyplinarnego zespołu ekspertów kwalifikującego pacjentów do procedury (CRT 2018).

Rekomendacje refundacyjne:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano dwie rekomendacje refundacyjne dotyczące zastosowania krioablacji guzów nowotworowych klatki piersiowej: Wielka Brytania (NHS 2022) oraz Stany Zjednoczone (różne towarzystwa ubezpieczeniowe: Aetna 2022, BCNBC 2022, BSC 2022, PS 2022 oraz HCA 2022).

- NHS England (Wielka Brytania) wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją przezskórnej krioablacji zmian w drogach oddechowych oraz krioablacji w leczeniu bólu. W rekomendacji określono koszt jednostkowy na okres 2022/2023 w postaci taryfy łączonej (*day case/elective*), taryfy związanej z określoną grupą JGP oraz taryfy niezwiązanej z określoną grupą JGP.
- W Stanach Zjednoczonych nie wydano jednolitego dokumentu o zasięgu krajowym w ramach programu *Medicare* lub *Medicaid* odnoszącego się do rekomendacji refundacyjnych zastosowania krioablacji guzów nowotworowych klatki piersiowej. Towarzystwa ubezpieczeniowe w ramach oferowanych planów ubezpieczonych mogą decydować o objęciu refundacją krioablacji guzów. Najczęściej określają warunki refundacji krioablacji w określonych stanach klinicznych oraz wysokość poziomu refundacji w zależności od zastosowanych procedur i poziomów opieki (Aetna 2022, BCNBC 2022, BSC 2022, PS 2022 oraz HCA 2022).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo:

W wyniku wyszukiwania danych naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nie odnaleziono przeglądów systematycznych, które spełniałyby kryteria włączenia. Natomiast odnaleziono trzy badania pierwotne (2 badania z randomizacją, 1 badanie z grupą kontrolną), które oceniały przezskórna krioablację pod kontrolą CT w porównaniu do różnych komparatorów. W związku z powyższym nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników. Populacją analizowaną byli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium III-IV (Yang 2021), z rakiem płuca w stadium IV (Niu 2013) oraz z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją EGFR (Gu 2011).

Dla porównania przezskórna krioablacja pod kontrolą CT versus przezskórna koablacja pod kontrolą CT (koablacja jest to multimodalny system do ablacji guza, który łączy zalety krioablacji i termoablacji o wysokiej intensywności) oceniano następujące punkty końcowe (badanie Yang 2021):

- Zaobserwowano wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli **kontrolę choroby po 1 miesiącu** w grupie koablacji w porównaniu z grupą, u której zastosowano krioablację, jednakże analiza statystyczna wykazała brak efektu na korzyść którejkolwiek interwencji. Ze względu na niską jakość danych mamy ograniczoną pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego [RR=0,97; (95%CI: 0,89; 1,06)].
- W grupie pacjentów, u których zastosowano koablację **odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą** był wyższy w porównaniu z grupą krioablacji (42,5% vs 26,8%). Analiza statystyczna wykazała, że zastosowanie krioablacji może nie mieć wpływu na odsetek pacjentów osiągających odpowiedź całkowitą w porównaniu z koablacją. [OR=0,54; (95%CI: 0,21; 1,36)].
- W grupie pacjentów, u których zastosowano krioablację **odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową** był wyższy w porównaniu z grupą koablacji (4,9% vs 2,5%). Analiza statystyczna wykazała, że zastosowanie krioablacji może nie mieć wpływu na odsetek pacjentów osiągających odpowiedź częściową w porównaniu z koablacją [OR=2,11; (95%CI: 0,18; 24,18)].
- Odsetek pacjentów, u których wystąpiła **progresja choroby** był zbliżony w obu grupach (58,5% vs 52,5%). Analiza statystyczna wykazała, że zastosowanie krioablacji może nie mieć wpływu na odsetek pacjentów z progresją choroby w porównaniu z koablacją. Ze względu na niską jakość danych mały ograniczoną pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego [RR=1,12; (95%CI: 0,76; 1,64)].
- Odsetek pacjentów, u których osiągnięto **stabilną chorobę** był wyższy w grupie krioablacji w porównaniu z grupą otrzymującą koablację (7,3% vs 2,5%). Analiza statystyczna wykazała, że zastosowanie krioablacji może nie mieć wpływu na odsetek pacjentów z chorobą stabilną w porównaniu z koablacją. Ze względu na niską jakość danych mały ograniczoną pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego [OR=3,24; (95%CI: 0,32; 32,57)].
- Nie wykazano różnicy w **nasileniu bólu** pomiędzy grupami. **Różnica w QOL** przed i po zastosowaniu leczenia była podobna w obu grupach [15,22 ± 5,05 vs 13,47 ± 4,49; p=0,463).
- Odsetek pacjentów, u których wystąpiły **powikłania ogółem** był zbliżony w obu grupach (30% vs 29,2%). Analiza statystyczna wykazała, że zastosowanie krioablacji może nie mieć wpływu

na odsetek pacjentów z powikłaniami w porównaniu z koablacją. Ze względu na niską jakość danych mały ograniczoną pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego [OR=1,04; (0,40; 2,69)].

Dla porównania przezsłonna krioablacja pod kontrolą CT versus leczenie paliatywne oceniano następujące punkty końcowe (badanie Niu 2013):

- Długość czasu przeżycia pacjentów była istotnie statystycznie różna na korzyść grupy pacjentów, którzy przeszli krioablację w porównaniu z grupą otrzymującą leczenie paliatywne (14 mies. vs 7 mies.; $p < 0,0009$).
- W grupie krioablacji **zmniejszenie bólu o $\geq 50\%$ po 1 tygodniu od zabiegu** wystąpiło u 41,9% pacjentów.
- W grupie krioablacji zmniejszenie o **50% przyjmowanych leków przeciwbólowych** wystąpiło u 25,8% pacjentów.
- W grupie krioablacji **poprawa w skali sprawności Karnofsky o $\geq 20\%$** wystąpiła u 54,8% pacjentów.
- W żadnej grupie ocenianej nie wystąpiły **ciężkie powikłania**. Natomiast w grupie pacjentów otrzymujących krioablację wystąpiły następujące powikłania: przemijające krwioplucie (51,6%), odma opłucnowa (38,7%), bradykardia (9,7%), nadciśnienie (12,9%), gorączka (19,3%), Kaszel i płwocina z krwią (29%), łagodny krwotok do wątroby (12%), małopłytkowość przemijająca w ciągu 1 tygodnia (23%), ropień wątroby występujący 2 lub 4 dni po zabiegu (15%). Nie wystąpiły w żadnej grupie zgony związane z leczeniem.

Dla porównania przezsłonna krioablacja następnie terapia celowana molekularnie (gefitinib) versus terapia celowana molekularnie (gefitinib) oceniano następujące punkty końcowe (badanie Gu 2011):

- Odsetek pacjentów, u których wystąpiła **regresja częściowa** był wyższy w grupie otrzymującej krioablację z gefitinibem w porównaniu z grupą otrzymującą wyłącznie gefitinib (55,6% vs 27,8%). Jednakże istnieje niepewność odnośnie do wpływu krioablacji wraz z leczeniem gefitinibem na występowanie regresji częściowej w porównaniu z leczeniem wyłącznie gefitinibem [OR=3,25; (95%CI: 0,81; 13,03)].
- Odsetek pacjentów, u których wystąpiła **stabilizacja choroby** był niższy w grupie otrzymującej krioablację z gefitinibem w porównaniu z grupą otrzymującą wyłącznie gefitinib (33,3% vs 50%). Jednakże istnieje niepewność odnośnie do wpływu krioablacji wraz z leczeniem gefitinibem na występowanie stabilizacji choroby w porównaniu z leczeniem wyłącznie gefitinibem [OR=0,50; (95%CI: 0,13; 1,92)].
- Odsetek pacjentów, u których wystąpiła **progresja choroby** był niższy w grupie otrzymującej krioablację z gefitinibem w porównaniu z grupą otrzymującą wyłącznie gefitinib (11,1% vs 22,2%). Jednakże istnieje niepewność odnośnie do wpływu krioablacji wraz z leczeniem gefitinibem na występowanie progresji choroby w porównaniu z leczeniem wyłącznie gefitinibem. [RR=0,50; (95%CI: 0,1; 2,4)].
- Zastosowanie krioablacji z leczeniem gefitinibem prawdopodobnie zwiększa **przeżycie wolne od progresji** w porównaniu z leczeniem samym gefitinibem (8,41 mies. vs 5,2 mies.; MD=3,21; (95%CI: 2,39; 4,03)].
- Zastosowanie krioablacji z leczeniem gefitinibem prawdopodobnie może zwiększać odsetek pacjentów, którzy przeżyli rok po zabiegu w porównaniu z leczeniem samym gefitinibem, jednakże wyniki znajdują się na granicy istotności statystycznej (66,7% vs 33,3%; OR=4,00; (95%CI: 1,00; 15,99; $p = 0,0499$).
- U żadnego pacjenta w obu grupach nie wystąpiła **regresja całkowita**.
- **Powikłania** raportowano wyłącznie dla grupy pacjentów po zabiegu krioablacji i obejmowały wystąpienie: krwawej płwociny (33,3%), odmy opłucnowej (16,7%), wysięku opłucnowego (11,1%).

Efektywność kosztowa:

W ramach przeglądu analiz ekonomicznych zidentyfikowano dwa badania dotyczące oceny efektywności kosztowej zastosowania krioablacji w populacji chorych z oligometastatycznym niedrobnokomórkowym rakiem płuc i oligometastatycznym rakiem nerki. Komparatorem w zidentyfikowanych badaniach są różne schematy lekowe. We włączonych badaniach przeprowadzono analizę ACER (ang. *adjunctive cost-effectiveness ratio*), która wykazała, że krioablacja jest terapią kosztowo opłacalną, jako terapia uzupełniająca dla schematów lekowych zarówno w monoterapii jak i jako terapia uzupełniająca. W przypadku analizy ACER średni koszt dla wszystkich terapii skojarzonych (krioterapia + schematy lekowe) w przypadku terapii raka niedrobnokomórkowego płuca wyniósł 60 610 USD/LYG, a w przypadku raka nerki – 44 657 USD/LYG.

Aktualny stan finansowania:

Obecnie przezkórna krioablacja pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej nie jest finansowana ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia. Przedmiotowe świadczenia nie znajdują się w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ):

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy NFZ przy założeniu 5-letniego horyzontu czasowego. W analizie porównano scenariusz „istniejący”, który przedstawia szacowane koszty NFZ związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu terapiami alternatywnymi (radioterapią stereotaktyczną lub leczeniem paliatywnym) przy braku finansowania świadczeń z zakresu krioablacji w analizowanym wskazaniu ze scenariuszem „nowym”, który przedstawia szacowane koszty NFZ związane z finansowaniem ze środków publicznych analizowanego świadczenia. Oszacowania kosztów w ramach analizy wpływu na budżet płatnika dokonano przy uwzględnieniu najbardziej prawdopodobnych wartości paramentów wejściowych – analiza podstawowa oraz w ramach analizy wrażliwości (wariant: minimalny i maksymalny). W ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego przyjęto założenia na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych i opinii ekspertów klinicznych, umożliwiające oszacowanie kosztów końcowych w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym”.

Ze względu na niewielką liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia przezkórna krioablacją pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (10 pacjentów w 1. roku analizy) oraz brakiem możliwości wiarygodnego określenia w analizie wszystkich potencjalnych wariantów leczenia systemowego pacjentów z guzem klatki piersiowej odstępiono od obliczenia kosztu leczenia systemowego.

Prognozowana liczba pacjentów w analizowanych wskazaniach w ramach scenariusza „istniejącego” oraz „nowego” kwalifikująca się do przezkórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej jest identyczna i wynosi: 10 (1. rok), 25 (2. rok), 40 (3. rok), 55 (4. rok), 70 (5. rok).

Objęcie finansowaniem przedmiotowego świadczenia wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) we wszystkich latach analizy w ramach wariantu podstawowego.

Koszty inkrementalne wariantu podstawowego wynoszą odpowiednio:

- rok: 391 823 zł,
- rok: 1 000 896 zł,
- rok: 1 595 397 zł,
- rok: 2 204 470 zł,
- rok: 2 784 919 zł.

Wnioski

- Kliniczne wskazania do ablacji guza dzielą się na ablacje wykonywane w celu wyleczenia (tj. osiągnięcia celu, jakim jest całkowita eradykacja wszystkich znanych komórek nowotworowych w obrębie guza(-ów) i bez innych znanych ognisk nowotworowych w organizmie) lub paliatywne (w celu złagodzenia objawów choroby).

- Analizowane świadczenie odnosi się do przezkórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej. Obrazowanie stosowane jest w celu planowania zabiegu, właściwego celowania w trakcie zabiegu, monitorowania, modyfikacji śródzabiegowej i oceny odpowiedzi na leczenie.
- Wskazuje się, że w badaniach klinicznych oceniających stosowanie ablacji guzów należy oceniać następujące kategorie punktów końcowych: sukces techniczny (czy guz był leczony zgodnie z protokołem i czy został całkowicie pokryty strefą ablacji?), skuteczność techniki (czy guz został skutecznie usunięty?), zachorowalność (czy uniknięto struktur krytycznych i powikłań?), wyniki kliniczne istotne dla pacjenta (czy nastąpiła poprawa kliniczna np. kontroli guza, przeżycia pacjentów, jakości życia lub złagodzenia bólu?).
- Na podstawie opinii ekspertów, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz analizy danych naukowych pochodzących z przeglądów systematycznych można wnioskować, że populacja docelowa pacjentów kwalifikujących się do metod ablacyjnych w leczeniu guzów nowotworowych (pierwotnych lub wtórnych) powinna być ściśle wyselekcjonowana. Pacjenci, powinni spełniać następujące kryteria kwalifikacji do świadczenia: przerzuty nowotworowe do płuc (C78.0), śródpiersia (C78.1) lub opłucnej (C78.2) lub pierwotny guz nowotworowy płuc (C34), śródpiersia lub opłucnej (C38), możliwość zniszczenia całego guza, bezpieczny dostęp do guza, zmiany <3cm, spodziewany czas przeżycia >1 rok, ograniczona możliwość resekcji chirurgicznej.
- W badaniach porównujących techniki ablacyjne z resekcją chirurgiczną podkreśla się przewagę przezkórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej ze względu na mniejszą inwazyjność, krótszy okres rekonwalescencji (i pobytu w szpitalu) oraz niewielki odsetek powikłań. Krioablację można wykonywać za pomocą kilku igieł co pomaga objąć większy obszar strefą ablacji i niszczyć większe zmiany guzowate.
- Metoda przezkórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej stanowi dodatkową opcję terapeutyczną dla pacjentów obecnie leczonych paliatywnie lub poddanych leczeniu systemowemu lub radioterapią stereotaktyczną. Może stanowić również uzupełnienie planowanego leczenia. Krioablację należy brać pod uwagę, jeśli jest możliwość zniszczenia wszystkich zmian przerzutowych. Krioablację można łączyć z innymi terapiami radykalnymi np. resekcją, w sytuacji, gdy nie wszystkie zmiany można pokryć strefą ablacji.
- Ekspert kliniczny w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej wskazuje, że stosowanie wnioskowanego świadczenia pozwoli na wydłużenie czasu przeżycia pacjentów, opóźnienie wystąpienia niewydolności oddechowej oraz poprawę jakości życia. Część pacjentów zyska szansę na całkowite wyleczenie, podczas gdy w obecnej sytuacji może otrzymać jedynie paliatywne leczenie systemowe. Z perspektywy płatnika finansowanie wnioskowanego świadczenia może pozwolić na ograniczenie kosztów leczenia systemowego oraz paliatywnego oraz zmniejszenie kosztów wynikających z leczenia powikłań po obecnie stosowanych metodach leczenia.
- Oszacowana liczba pacjentów kwalifikujących się do świadczenia jest niewielka i w perspektywie 5 lat waha się w granicach od 10 do 70 pacjentów/rocznie.
- Kluczowym elementem realizacji świadczenia jest: dostępność personelu medycznego posiadającego doświadczenie w wykonywaniu tego typu zabiegów pod kontrolą obrazowania oraz dostępność do sprzętu do krioablacji oraz tomografu komputerowego zabiegowego.
- Analizowane świadczenie opieki zdrowotnej wymaga wyceny.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Przedmiot zlecenia

Podstawę podjęcia prac nad raportem stanowi zlecenie Ministra Zdrowia (pismo znak: DLG.742.91.2021.GK z dnia 19.10.2022 r.), którego pełna treść brzmi następująco:

Na podstawie art. 31c ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Minister Zdrowia zleca przygotowanie, w terminie do 31.12.2022 r., rekomendacji zakwalifikowania świadczeń:

- Termoablacja guzów płuca przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej;
- Termoablacja guzów nadnerczy przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej;
- Termoablacja guzów kości przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego;
- Przezkórna krioablacja guzów nowotworowych kości pod kontrolą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego;
- Przezkórna krioablacja guzów nowotworowych kości pod kontrolą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego + cementoplastyka;
- Przezkórna krioablacja guzów nowotworowych klatki piersiowej pod kontrolą tomografii komputerowej;

- jako świadczeń gwarantowanych, wraz z określeniem poziomu ich finansowania.

Powyższe zlecenie zostało wydzielone względem interwencji i wskazań na pięć odrębnych opracowań analitycznych.

Przedmiotem niniejszego opracowania analitycznego jest ocena zasadności finansowania świadczenia opieki zdrowotnej:

1. **Przezkórna krioablacja pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (ICD-10: C34, C38, C78.0, C78.1, C78.2).**

jako świadczenia gwarantowanego finansowanego ze środków publicznych.

Celem niniejszego opracowania analitycznego jest analiza dowodów naukowych oraz opinii ekspertów w zakresie oceny zasadności finansowania wnioskowanego świadczenia w zdefiniowanym wskazaniu wraz z przedstawieniem wpływu finansowania świadczenia na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Historia korespondencji i spotkań z MZ

Pismem z dnia 14.11.2022 r. Agencja zwróciła się do Ministerstwa Zdrowia (znak pisma: WS.420.11.2022.MaK) z prośbą o doprecyzowanie treści wnioskowanych świadczeń zdrowotnych przedstawiając nową propozycję jej brzmienia. W dniu 5.12.2022 otrzymano z Ministerstwa Zdrowia odpowiedź Prof. dr hab. n. med. Jerzego Waleckiego, który nie zgłosił uwag do następującej treści świadczeń:

- 1) Przezkórna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu pierwotne guzy złośliwe płuca (ICD-10: C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9), wtórne guzy złośliwe płuca (ICD-10: C78.0).
- 2) Przezkórna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego we wskazaniu wtórne guzy złośliwe kości (ICD-10: C79.5), kostniak kostninowy (ICD-10: D16.1, D16.2, D16.3, D16.4, D16.5, D16.6, D16.7, D16.8, D16.9), pierwotne guzy złośliwe kości (ICD-10: C40, C41).

- 3) Przezkórna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego lub fluoroskopii rentgenowskiej z cementoplastyką we wskazaniu wtórne guzy złośliwe kości (ICD-10: C79.5), kostniak kostninowy (ICD-10: D16.1, D16.2, D16.3, D16.4, D16.5, D16.6, D16.7, D16.8, D16.9), pierwotne guzy złośliwe kości (ICD-10: C40, C41).
- 4) Przezkórna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy (ICD-10: C74, C79.7, D35.0).
- 5) Przezkórna krioablacja pod kontrolą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego z cementoplastyką we wskazaniu wtórne guzy złośliwe kości (ICD-10: C79.5).
- 6) Przezkórna krioablacja pod kontrolą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego z cementoplastyką we wskazaniu wtórne guzy złośliwe kości (ICD-10: C79.5);

W odniesieniu do świadczenia: przezkórna krioablacja pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (ICD-10: C34, C38, C78.0, C78.1, C78.2) Konsultant krajowy wskazał, że kod ICD-10: C38 obejmuje też rozpoznanie „C38.0 Serce”. Zabiegi krioablacji nowotworów wykonuje się w zakresie śródpiersia i płucnej (C38.1, C38.2, C38.3, C38.4, C38.8) ale w sercu raczej nie stosuje się tej metody.

Natomiast Konsultant krajowy sugeruje, aby świadczenie: przezkórna krioablacja pod kontrolą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego we wskazaniu wtórne guzy złośliwe kości (ICD-10: C79.5) poszerzyć o guz desmoidalny (agresywną fibromatozę) („Jest to bardzo rzadki guz, ale u części pacjentów metody tradycyjne (chirurgia, radioterapia i leczenie systemowe) zawodzą i krioablacja daje dobre wyniki leczenia”). Jednakże ze względu na zaawansowane prace nad obecnymi zleconymi przez Ministra wskazaniemi, poszerzenie o kolejne jednostki chorobowe wymagałoby przygotowania odrębnego raportu, ponadto w zakresie klasyfikacji ICD-10 nie jest możliwe wyodrębnienie z kodu D48.1 tego rzadkiego nowotworu.

Historia korespondencji oraz spotkań z interesariuszami

Data	Przedmiot korespondencji
Spotkania i korespondencja z interesariuszami	
22.11.2022 – 06.12.2022	Agencja wystosowała pismo (znak: WS.420.11.2022.ESK) wraz z formularzem opinii do 4 następujących Konsultantów Krajowych: prof. dr hab. n. med. Jerzego Waleckiego, Konsultanta Krajowego ds. Radiologii i Diagnostyki Obrazowej, prof. dr hab. n. med. Haliny Batury-Gabryel, Konsultanta Krajowego ds. Chorób płuc, prof. dr hab. n. med. Marcina Zielińskiego, Konsultanta Krajowego ds. Chirurgii klatki piersiowej, prof. dr hab. n. med. Wojciecha Zegarskiego, Konsultanta Krajowego ds. Chirurgii onkologicznej oraz 4 ekspertów nie będących konsultantami: [REDACTED]. Pismo dotyczyło próby o przygotowanie opinii w sprawie zakwalifikowania świadczeń opieki zdrowotnej w ramach zlecenia dot. termoablacji i krioablacji w różnych nowotworach. Do dnia 06.12.2022 otrzymano 4 odpowiedzi od następujących ekspertów: prof. dr hab. n. med. Jerzego Waleckiego, Konsultanta Krajowego ds. Radiologii i Diagnostyki Obrazowej, [REDACTED].
30.11.2022	W godz. 10:00-11:30 odbyło się spotkanie analityków Agencji z ekspertem [REDACTED]. Podczas spotkania poruszono szereg aspektów związanych z założeniami dotyczącymi analizy wpływu na budżet płatka dla przedmiotowych wskazań ze szczególnym uwzględnieniem następujących kwestii: wielkość populacji pacjentów kwalifikujących do ww. świadczeń, odsetek pacjentów, u których konieczna będzie ponowna krioablacja oraz określenie komparatorów.
05.12.2022	Agencja otrzymała przekazaną przez MZ dodatkową odpowiedź Prof. dr hab. n. med. Jerzego Waleckiego, Konsultanta Krajowego ds. Radiologii i Diagnostyki Obrazowej, który zaopiniował treść brzmienia świadczeń opieki zdrowotnej, zaproponowane przez AOTMiT. Szczegółowe uwagi przedstawiono wyżej w rozdziale.
09.12.2022	Przesłano pismo wraz z oszacowaniem kosztów w ramach analizy wpływu na budżet wnioskowanych świadczeń do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o opinię.

4. Analiza problemu decyzyjnego

4.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca

ICD-10: C38 Nowotwór złośliwy serca, śródpiersia i opłucnej

ICD-10: C78.0 Wtórny nowotwór złośliwy płuc

ICD-10: C78.1 Wtórny nowotwór złośliwy śródpiersia

ICD-10: C78.2 Wtórny nowotwór złośliwy opłucnej

Definicja problemu zdrowotnego

Guzy nowotworowe klatki piersiowej mogą mieć charakter pierwotny lub wtórny. Wśród nowotworów pierwotnych w tym obszarze można wymienić nowotwory płuc (ICD-10: C34), śródpiersia lub opłucnej (ICD-10: C38). Klatka piersiowa jest również miejscem częstych przerzutów nowotworów o pierwotnej lokalizacji w innych częściach ciała – przede wszystkim raka jelita grubego, raka piersi, raka nerki, czerniaka, mięsaka oraz raka głowy i szyi. Nowotwory wtórne klatki piersiowej, podobnie jak w przypadku guzów pierwotnych, obejmują przerzuty nowotworowe do płuc (ICD-10: C78.0), śródpiersia (ICD-10: C78.1) lub opłucnej (ICD-10: C78.2)^{1, 2}.

Najczęstszymi nowotworami klatki piersiowej są nowotwory płuc. Ze względu na pochodzenie komórek nowotworowych wyróżnia się 2 typy raka płuc: drobnokomórkowy (*ang. small-cell lung cancer, SCLC*) i niedrobnokomórkowy (*ang. non-small-cell lung cancers, NSCLC*)³. NSCLC stanowi ok. 80–85% wszystkich nowotworów płuc. Główne podtypy NSCLC to: gruczolakorak, rak płaskonabłonkowy i rak wielkokomórkowy. Gruczolakorak najczęściej lokalizuje się w komórkach zewnętrznych części płuc. Ten rodzaj nowotworu występuje głównie u osób palących papierosy lub byłych palaczy. Rak płaskonabłonkowy (*ang. squamous cell carcinoma, SCC*) znajduje się w komórkach płaskonabłonkowych, które wyściełają wnętrze dróg oddechowych w płucach. Występowanie tego typu nowotworu często jest związane z historią palenia i zwykle lokalizuje się w centralnej części płuc, w pobliżu głównych dróg oddechowych (oskrzeli). Rak wielkokomórkowy (niezróżnicowany) może pojawić się w dowolnej części płuc. Ma tendencję do szybkiego wzrostu i rozprzestrzeniania się, co znacznie może utrudniać leczenie. Podtyp raka wielkokomórkowego (zwanego wielkokomórkowym rakiem neuroendokrynnym) należy do szybko rozwijających się nowotworów i przebiegiem przypomina drobnokomórkowego raka płuc. SCLC stanowi natomiast ok. 10–15% wszystkich nowotworów płuc. Ten typ nowotworu płuc ma tendencję do wzrostu i rozprzestrzeniania się szybciej niż NSCLC, ale zwykle dobrze reaguje na chemioterapię i radioterapię. Niestety, u większości pacjentów z tym typem nowotworu często występuje nawrót choroby⁴.

Poza nowotworami płuc w obrębie klatki piersiowej występują także nowotwory opłucnej i śródpiersia. Najczęstszym nowotworem pierwotnym opłucnej jest złośliwy międzybłoniak opłucnej (C45.0 Międzybłoniak opłucnej). Do nowotworów śródpiersia należą natomiast grasiczaki, raki grasicy oraz guzy zarodkowe (germinalne) – nowotwory wywodzące się z pierwotnych komórek zarodkowych, występujących głównie w gonadach, ale w niewielkiej liczbie również w innych lokalizacjach, w tym w śródpiersiu. Nowotwory te są rzadkie (poniżej 1,5% wszystkich nowotworów, w Polsce do 100 przypadków rocznie). W śródpiersiu mogą występować również chłoniaki złośliwe, mięsaki tkanek

¹ Dupuy, D. E. (2021). Image-guided ablation of lung tumors. Pozyskano z: <https://www.uptodate.com/contents/image-guided-ablation-of-lung-tumors>. Dostęp: 2.11.2022

² Walecki, J., Konsultant Krajowy ds. Radiologii i Diagnostyki Obrazowej (2021). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej dotycząca przezsłonnej krioablacji guzów nowotworowych klatki piersiowej pod kontrolą tomografii komputerowej.

³ Thandra, K. C., Barsouk, A., Saginala, K., Aluru, J. S., & Barsouk, A. (2021). Epidemiology of lung cancer. *Contemporary oncology (Poznan, Poland)*, 25(1), 45–52. . Dostęp: 28.10.2022.

⁴ American Cancer Society. Pozyskano z: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/what-is.html>. Dostęp: 28.10.2022r.

miękkich i nerwiaki⁵. Wiele zmian umiejscowionych w śródpierściu ma charakter łagodny, a wśród nowotworów złóśliwych znacznie częściej występują przerzuty z innych lokalizacji⁶.

Etiologia i patogeneza

Najczęstszą przyczyną występowania nowotworów klatki piersiowej jest palenie tytoniu. Szacuje się, że przyczynia się ono do 90% wszystkich przypadków i w większości dotyczy mężczyzn. Ryzyko zapadalności na raka płuc w wyniku biernego palenia wzrasta natomiast o 20–30%. Inne czynniki ryzyka obejmują radioterapię w leczeniu raka niepłucnego (zwłaszcza chłoniaka nieziarnicznego i raka piersi), narażenie na metale (chrom, nikiel, arsen i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne), choroby płuc (idiopatyczne zwłóknienie płuc), ekspozycję na azbest i radon oraz czynniki genetyczne (polimorfizmy genów uczestniczących w unieczynnianiu szkodliwych składników dymu tytoniowego i zaburzenia genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA)^{7, 8}.

Rozpoznawanie

Nowotwory klatki piersiowej są rozpoznawane przy użyciu szeregu metod diagnostycznych. W przypadku podejrzenia wystąpienia nowotworu wyjściowo przeprowadza się badanie podmiotowe składające się z wywiadu w kierunku objawów oraz dokładnej oceny czynnego i biernego narażenia na dym tytoniowy, rodzinnego występowania nowotworów i ekspozycji na działanie szkodliwych czynników środowiskowych. W przypadku stwierdzenia ryzyka i potencjalnych objawów w ramach pogłębionej diagnostyki stosuje się:

- RTG klatki piersiowej – jest zwykle pierwszym badaniem stosowanym do diagnozowania raka płuc. Większość guzów pojawia się na zdjęciu rentgenowskim jako biało-szara masa. Jednak zdjęcia rentgenowskie klatki piersiowej nie mogą potwierdzić ostatecznej diagnozy, ponieważ często nie można odróżnić raka od innych schorzeń, takich jak ropień płuca.
- Tomografię komputerową (TK) – badanie wykonywane zazwyczaj po RTG. TK wykorzystuje promieniowanie rentgenowskie do tworzenia szczegółowych obrazów wnętrza narządów. Przed wykonaniem TK pacjent otrzymuje zastrzyk zawierający specjalny barwnik zwany środkiem kontrastowym, który pomaga poprawić jakość obrazu. Badanie jest bezbolesne i trwa 10–30 minut.
- Pozytonową Tomografię Emisyjną (PET-CT) – wykonywana w przypadku, gdy wyniki badania TK wykażą obecność nowotworu we wczesnym stadium rozwoju. Badanie umożliwia lokalizację aktywnych komórek nowotworowych, diagnozę oraz metodę leczenia. Jest bezbolesne i trwa 30–60 minut.
- Bronchoskopię połączoną z biopsją – procedura, która pozwala lekarzowi zajrzeć do wnętrza dróg oddechowych i pobrać niewielką próbkę komórek (biopsja). Podczas bronchoskopii przez usta lub nos do dróg oddechowych wprowadzana jest cienka rurka, posiadająca na końcu kamerę. Podczas badania pacjent może otrzymać środek uspakajający oraz znieczulenie miejscowe. Badanie trwa 30–40 minut
- Torakoskopię – badanie pozwalające lekarzowi na ocenę określonego obszaru klatki piersiowej oraz pobranie próbki tkanek i płynów. Wykonywane jest w znieczuleniu ogólnym. W klatce piersiowej wykonuje się dwa lub trzy małe nacięcia, aby wprowadzić rurkę do klatki piersiowej. Pobrane próbki są następnie wysyłane do laboratorium celem weryfikacji rodzaju nowotworu i ostatecznej diagnozy.

⁵ Krajowy Rejestr Nowotworów. Śródpierście i serce. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-srodpiercia-serca/>. Dostęp: 2.11.2022

⁶ Krzakowski, M., Jassem, J., Antczak, A. et al. (2019). Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056

⁷ Faraz Siddiqui; Sarosh Vaqar; Abdul H. Siddiqui. (2022). Lung Cancer. *StatPearls*. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/>. Dostęp: 28.10.2022.

⁸ Krzakowski, M., Jassem, J., Antczak, A. et al. (2019). Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056

- **Mediastinoskopia** – badanie mające na celu ocenę obszaru między płucami w środku klatki piersiowej (śródpierście). Lekarz wykonuje małe nacięcie na dole szyi, aby można było wprowadzić cienką rurkę do klatki piersiowej. Rurka posiada na końcu kamerę, która umożliwi zobrazowanie wnętrza klatki piersiowej. Podczas badania pobierany jest materiał komórkowy z węzłów chłonnych. Badanie wykonuje się w znieczuleniu ogólnym. Węzły chłonne sprawdza się szczególnie dokładnie, ponieważ są zwykle pierwszym miejscem, do którego rozprzestrzenia się rak płuc⁹.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Pierwotny rak płuca pochodzi z komórek nabłonkowych. Najczęściej występują jego 4 typy: rak gruczolowy (ok. 45% przypadków z trendem rosnącym), płaskonabłonkowy (30%), drobnokomórkowy (15%) i wielkokomórkowy (10%), inne typy histologiczne stanowią mniej niż 1%. Rak płuca rozwija się centralnie — w okolicy dużych oskrzeli (tzw. zmiana „przywnękowa”) — lub obwodowo. Nowotwory typu gruczolowego występują częściej w obwodowych częściach płuc. Przerzuty raka płuca lokalizują się najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych, a w dalszej kolejności w wątrobie, mózgu, drugim płucu, kościach, nadnerczach, tkance podskórnej i szpiku kostnym). Możliwe jest przy tym zajęcie odległych narządów bez stadium pośredniego – zajęcia regionalnych węzłów chłonnych. Rak płuca może się również szerzyć miejscowo przez naciekanie anatomicznych struktur śródpierścia oraz przepony, opłucnej i ściany klatki piersiowej¹⁰. Stopnie zaawansowania raka płuca przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Stopnie zaawansowania choroby nowotworowej płuc.

Stopień zaawansowania choroby nowotworowej płuc		Opis
Stopień 0	-	Nowotwór nie rozrósł się do pobliskich zdrowych tkanek płucnych ani nie rozprzestrzenił się poza płuca.
Stopień 1	1A	Rozmiar nowotworu wynosi 3 cm lub mniej.
	1B	Rozmiar nowotworu wynosi więcej niż 3 cm, ale nie więcej niż 4 cm.
Stopień 2	2A	Rozmiar nowotworu jest większy niż 4 cm, ale nie przekracza 5 cm. Guz nie rozprzestrzenił się do pobliskich węzłów chłonnych.
	2B	Rozmiar nowotworu wynosi 5 cm (lub mniej), rozprzestrzenił się na węzły chłonne w płucach lub nowotwór może być większy niż 5 cm, ale nie rozprzestrzenił się na węzły chłonne.
Stopień 3	3A	Nowotwór płuca mógł rozprzestrzenić się na węzły chłonne znajdujące się w środku klatki piersiowej lub rozrosnąć się do pobliskich struktur w płucach. Całkowite usunięcie chirurgiczne guza może być trudne lub czasami niemożliwe. Nowotwory w stadium 3C nie mogą być usunięte chirurgicznie i wymagają leczenia kombinacją chemioterapii i radioterapii, a następnie immunoterapii.
	3B	
	3C	
Stopień 4	4A	Nowotwór rozprzestrzenił się w klatce piersiowej i/lub na 1 inny narząd poza klatkę piersiową.
	4B	Nowotwór rozprzestrzenił się poza klatkę piersiową na więcej niż 1 narząd.

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie American Society of Clinical Oncology (ASCO). Pozyskano: <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/stages>. Dostęp: 28.10.2022.

Pacjenci z rakiem płuca prawie zawsze mają objawy w momencie rozpoznania. Objawy mogą być spowodowane przez guz pierwotny (np. kaszel, krwioplucie), rozprzestrzenianie się w klatce piersiowej (np. zespół Hornera, niedrożność żyły głównej górnej) i przerzuty odległe (np. ból kości). Objawy mogą być również spowodowane zespołami paranowotworowymi (np. zespół niewłaściwego hormonu antydiuretycznego). Objawy te są wynikiem ektopowej produkcji hormonów z guza lub reakcji organizmu na obecność nowotworu. Około 10% pacjentów z rakiem płuca ma zespół paranowotworowy, przy czym odsetek ten jest wyższy u pacjentów z SCLC.

Objawy prognostyczne raka płuca to utrata apetytu, utrata masy ciała, zmęczenie, duszność oraz ból w klatce piersiowej lub w żebrach. Rokowanie jest lepsze, jeśli objawy są spowodowane guzem pierwotnym, a nie chorobą przerzutową lub zespołami paranowotworowymi, ale także we wczesnych

⁹ National Services Scotland - NHS Scotland. Pozyskano z: <https://www.nhs.uk/conditions/lung-cancer/diagnosis/>. Dostęp: 28.10.2022.

¹⁰ Krzakowski, M., Jassem, J., Antczak, A. et al. (2019). Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056

stadiach choroby. Rokowanie zależy głównie od pierwotnego stopnia zaawansowania i typu nowotworu, mniejsze znaczenie mają wiek i płeć pacjenta. U chorych w zaawansowanym stadium nowotworu rokowanie zależy w największym stopniu od stanu sprawności i stopnia ubytku masy ciała w okresie poprzedzającym rozpoznanie¹¹. Wskaźniki przeżycia po pięciu latach wynoszą >50% u osób z pierwotnym występowaniem guza i ok. 5% u pacjentów z wtórnym przebiegiem¹².

Wśród pozostałych nowotworów klatki piersiowej istnieje znaczące zróżnicowanie tempa rozwoju. Chłoniaki i nowotwory zarodkowe rozwijają się dość szybko, natomiast nowotwory grasicy cechuje powolny wzrost. Mają one przy tym tendencję do naciekania struktur sąsiednich (płuca, opłucna), przerzuty odległe występują stosunkowo rzadko¹³.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak płuca jest drugim najczęściej występującym nowotworem, zarówno u kobiet jak i mężczyzn (odpowiednio po raku gruczołu krokowego i piersi). Co roku diagnozuje się go u ok. 2 mln pacjentów a ok. 1,8 mln pacjentów umiera¹⁴. W Polsce rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym, powoduje też najwięcej zgonów nowotworowych. U mężczyzn odpowiada za ok. 20% wszystkich przypadków nowotworów (ok. 15 000 rocznie) i ok. 30% zgonów (ok. 16 000 rocznie). U kobiet liczby te wynoszą: ok. 10% zachorowań (ok. 7 000 przypadków rocznie) i 17% zgonów (ok. 7 500) spowodowanych przez nowotwory. Należy przy tym zauważyć, że za większą liczbę zgonów w stosunku do liczby przypadków odpowiadają braki w rejestrowaniu zachorowań na raka płuca. Zachorowalność i umieralność na raka płuca zmniejszają się w ostatnich latach u mężczyzn i jednocześnie zwiększają się u kobiet¹⁵.

Na podstawie danych *Global Burden Disease* oszacowano wartości kluczowych parametrów epidemiologicznych dla raka płuc, tchawicy i oskrzeli (łącznie). Przedstawiono je w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wartości wybranych wskaźników epidemiologicznych dotyczących raka płuca, tchawicy i oskrzeli (ICD10: C34-C34.92) dla populacji Polski w 2019 r. (wskaźniki surowe)

Parametr	Wartość wskaźnika/100 tys. mieszkańców		
	Ogółem	Kobiety	Mężczyźni
DALY	1 845	1 058	2 684
Zgony	81	48	117
Zapadalność	78	46	112

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie danych GBD. Institute for Health Metrics and Evaluation. Pozyskano z: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>. Dostęp: 7.11.2022

Zapadalność i umieralność w grupie nowotworów określonych kodem ICD-10: C38. Nowotwór złośliwy serca, śródpiersia i opłucnej w 2019 r. w Polsce wyniosła odpowiednio: 156 (wskaźnik surowy 0,41) i 218 (0,57). Dla Polski brak jest natomiast dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących pozostałych nowotworów w tej grupie (kody ICD-10: C78.0 Wtórny nowotwór złośliwy płuc, C78.1 Wtórny nowotwór złośliwy śródpiersia i C78.2 Wtórny nowotwór złośliwy opłucnej). Na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów określono łączną liczbę przypadków dla wskazań objętych kodem ICD-10: C78 Wtórne nowotwory złośliwe układu oddechowego i trawiennego, która w Polsce w 2019 r. wyniosła 642 zachorowania (współczynnik surowy: 1,67)¹⁶.

¹¹ Krzakowski, M., Jassem, J., Antczak, A. et al. (2019). Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056

¹² Latimer, K. M., & Mott, T. F. (2015). Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening. *American family physician*, 91(4), 250–256. Dostęp: 28.10.2022.

¹³ Krzakowski, M., Jassem, J., Antczak, A. et al. (2019). Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056

¹⁴ Thandra, K. C., Barsouk, A., Saginala, K., Aluru, J. S., & Barsouk, A. (2021). Epidemiology of lung cancer. *Contemporary oncology (Poznan, Poland)*, 25(1), 45–52. <https://doi.org/10.5114/wo.2021.103829>

¹⁵ Krzakowski, M., Jassem, J., Antczak, A. et al. (2019). Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056

¹⁶ Krajowy Rejestr Nowotworów. (2019). Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/raporty/>. Dostęp: 7.11.2022

Aktualne postępowanie medyczne

Standardem leczenia pacjentów z niewielką liczbą przerzutów do płuc i ściany klatki piersiowej jest obecnie operacja chirurgiczna często połączona z pooperacyjną radioterapią. Wielu pacjentów nie może jednak być leczonych operacyjnie ze względu na ograniczoną funkcję płuc, inne obciążenia (np. choroby współistniejące) lub znaczne zaawansowanie choroby manifestujące się licznymi przerzutami. Część pacjentów nie wyraża także zgody na leczenie chirurgiczne. U tych pacjentów możliwe do zastosowania są sterowane obrazem metody ablacyjne lub różne formy radioterapii (przede wszystkim radioterapia stereotaktyczna). Obecnie uważa się, że terapią pierwszego rzutu w leczeniu nieoperacyjnych pacjentów z przerzutami do płuc są różne metody sterowane obrazem (w tym ablacja falami radiowymi, ablacja mikrofalowa, ablacja laserowa, krioablacja i nieodwracalna elektroporacja)^{17, 18, 19}.

Przy kwalifikacji pacjentów ze zmianami nowotworowymi w płucach należy pamiętać, że zabieg powinien być wykonywany z zamysłem radykalności. Krioablacja powinna być brana pod uwagę, jeśli jest możliwość zniszczenia wszystkich zmian przerzutowych. Zniszczenie części zmian może być uzasadnione, jeśli krioablacja jest stosowana w połączeniu z inną terapią radykalną np. resekcją. Zabieg radykalny powinien obejmować strefą ablacji guzek nowotworowy oraz margines 5–10 mm wokół zmiany widocznej w tomografii komputerowej. Pozwala to osiągnąć margines onkologiczny odpowiadający resekcji R0. Rozmiar guzka poddawanego ablacji jest niezależnym czynnikiem wpływającym na ogólne przeżycie. Najlepsze wyniki uzyskuje się przy ablacji guzków do 2 cm. Przy zmianach 2–3 cm skuteczność jest nieznacznie niższa, ale takie zabiegi są dopuszczalne. Ablacja większych zmian niesie duże ryzyko niedoszczędności zabiegu²⁰.

Inne formy leczenia nowotworów klatki piersiowej obejmują:

- chemioterapię (schematy obejmujące m.in. cisplatynę, etopozyd, gemcytabinę, leki z grupy taksoidów),
- leki ukierunkowane molekularnie (w tym: inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR: erlotynib, gefitynib, afatynib lub kinazy tyrozynowej ALK: kryzotynib, cerytynib i alektynib oraz przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego: bewacyzumab),
- immunoterapię (w tym: pembrolizumab, atezolizumab)²¹.

Poszczególne elementy terapii lekowych są często stosowane łącznie w ramach schematów.

Populacja docelowa

Populacja docelowa obejmuje pacjentów z nieoperacyjnymi, pierwotnymi lub wtórnymi guzami nowotworowymi klatki piersiowej, w tym:

- pacjentów z przerzutami nowotworowymi do płuc (C78.0), śródpiersia (C78.1) lub opłucnej (C78.2),
- pacjentów z guzem nowotworowym płuc (C34), śródpiersia lub opłucnej (C38).

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów zaproponowane przez Konsultanta Krajowego ds. Radiologii i Diagnostyki Obrazowej obejmują:

- kryteria włączenia:

¹⁷ Walecki, J., Konsultant Krajowy ds. Radiologii i Diagnostyki Obrazowej (2021). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej dotycząca przezkórnej krioablacji guzów nowotworowych klatki piersiowej pod kontrolą tomografii komputerowej.

¹⁸ Dupuy, D. E. (2021). Image-guided ablation of lung tumors. Pozyskano z: <https://www.uptodate.com/contents/image-guided-ablation-of-lung-tumors>. Dostęp: 2.11.2022

¹⁹ Krzakowski, M., Jassem, J., Antczak, A. et al. (2019). Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056

²⁰ Walecki, J., Konsultant Krajowy ds. Radiologii i Diagnostyki Obrazowej (2021). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej dotycząca przezkórnej krioablacji guzów nowotworowych klatki piersiowej pod kontrolą tomografii komputerowej.

²¹ Krzakowski, M., Jassem, J., Antczak, A. et al. (2019). Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056

- potwierdzone rozpoznanie guza płuca lub przerzutów nowotworowych do płuca,
- ablacja termiczna zmiany z wykorzystaniem ablacji mikrofalowej lub ablacji falami o częstotliwości radiowej nie jest preferowaną metodą leczenia.
- kryteria wykluczenia:
 - brak zgody pacjenta,
 - brak możliwości zniszczenia całego guza,
 - istotne zaburzenia krzepnięcia bez możliwości korekcji,
 - brak bezpiecznego dostępu do guza,
 - zmiany > 3cm,
 - zmiany położone blisko wnęki płucnej (dużych naczyń i oskrzeli),
 - spodziewany czas przeżycia <1 rok.

W opinii ww. Konsultanta Krajowego szacunkowa liczebność populacji docelowej wynosi ok. 175 pacjentów (przedział od 100 do 250 pacjentów). Szacowana populacja w pierwszych latach po włączeniu krioablacji będzie mniejsza z uwagi na ograniczenia w dostępności sprzętu i niewielką liczbę radiologów interwencyjnych wyspecjalizowanych w tego rodzaju zabiegach.

4.2. Interwencja

Zabieg krioablacji polega na niszczeniu tkanki guza za pomocą niskiej temperatury. Wykorzystując nawigację za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego do wnętrza guza wprowadza się kriosondy (tj. igły ablacyjne, mające postać metalowych prętów). Liczba użytych kriosond zależy od wielkości oraz morfologii zmiany poddawanej ablacji – zazwyczaj podczas zabiegu wykorzystuje się kilka igieł ablacyjnych. Najczęściej są one umieszczane w obrębie guza w odległości 1–2 cm od siebie. Niską temperaturę uzyskuje się dzięki przepuszczaniu przez igłę ciekłego gazu o niskiej temperaturze wrzenia (argonu). Ocenia się, że temperatura poniżej -20°C pozwala na całkowite zniszczenie nieprawidłowej tkanki, przy czym w celu zapewnienia całkowitej destrukcji guza stosuje się nawet niższe temperatury (poniżej -40°C).

Istotą krioablacji jest zamrożenie komórek nowotworu prowadzące do powstania w nich kryształów lodu, zniszczenia struktur wewnątrzkomórkowych i rozpadu komórek wskutek pęknięcia błony komórkowej związanego z rozszerzalnością cieplną zawartości komórki. W celu wzmocnienia tego efektu należy kilkakrotnie zamrozić i rozmrozić tkankę w czasie zabiegu. Strefa zniszczenia guza nie przekracza 1–3 mm od kuli lodowej widocznej podczas zabiegu w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym. W celu zniszczenia z wysokim prawdopodobieństwem całej zmiany nowotworowej zaleca się stosowanie marginesu co najmniej 5 mm poza widocznym zarysem guza. Krioablację guzów kości można wykonywać pod kontrolą TK lub MR, ale nie pod kontrolą USG. USG może być pomocne przy umieszczaniu igieł wewnątrz guza, ale nie powinno być metodą monitorowania kuli lodowej. Zarówno TK jak i MR mogą być skuteczne w monitorowaniu zabiegów krioablacji.

Zabieg krioablacji wykonywany jest w pracowni TK lub MR, w znieczuleniu ogólnym. W wyjątkowych sytuacjach (przeciwwskazania do znieczulenia ogólnego) może być on wykonany w sedacji. Kwalifikacja do zabiegu odbywa się na podstawie wcześniej wykonanych badań TK i MR.

Zabieg krioablacji wykonuje się w kilku etapach:

1. Planowanie (obejmujące badanie „przeładowe” TK/MR w przypadku guzów kości lub TK dla guzów w obrębie klatki piersiowej oraz wybór optymalnego miejsca wkłucia).
2. Wprowadzenie igieł ablacyjnych do guza pod kontrolą TK/MR (po każdym przemieszczeniu igły wykonuje się krótkie, kontrolne, badania TK/MR obejmujące igłę i guz – podczas zabiegu wykonuje się zwykle około 20–30 takich badań) i wykonanie krioablacji.
3. Kontrolne badanie TK/MR po usunięciu igieł (ocena doszczętności zabiegu i obecności ewentualnych powikłań).

4. Odległa kontrola miejscowej skuteczności ablacji (TK w co najmniej dwóch fazach (bez kontrastu i z kontrastem) po 6 tygodniach od zabiegu, a następnie co 3 miesiące przez pierwszy rok i co 6 miesięcy w roku kolejnym.

4.3. Komparatory

Na podstawie analizy wytycznych i stanowisk towarzystw naukowych, a także w ramach analizy problemu decyzyjnego, jako technologie alternatywne dla krioablacji w paliatywnym leczeniu guzów nowotworowych klatki piersiowej wskazano następujące formy terapii:

4.3.1. Termoablacja

Ablacja termiczna wykorzystuje ekstremalne temperatury do uszkodzenia tkanek i jest stosowana w leczeniu kilku nowotworów złośliwych (wątroby, nerek i płuc) jako alternatywa u medycznie nieoperacyjnych pacjentów z NSCLC w stadium I. Powszechnie stosowane techniki ablacji termicznej to ablacja o częstotliwości radiowej (*ang. radiofrequency ablation*, RFA) i ablacja mikrofalowa (*ang. microwave ablation*, MWA). RFA wykorzystuje energię cieplną, która jest wytwarzana przez prądy przemiennie o wysokiej częstotliwości, aby spowodować uszkodzenie tkanki i martwicę koagulacyjną. Uszkodzenie tkanki zależy od jej przewodnictwa elektrycznego. Niska przewodność płuc i bliskość dużych naczyń krwionośnych oraz dróg oddechowych mogą zmniejszać skuteczność RFA. MWA wykorzystuje ciepło generowane przez fale elektromagnetyczne o częstotliwości 900–2 500 MHz, aby spowodować śmierć komórki. Energia elektromagnetyczna jest mniej zależna od charakterystyki tkanki niż RFA tym samym może prowadzić do dokładniejszych i większych stref ablacji. W obecnej praktyce klinicznej metody ablacyjne są dostarczane przezskórnie bezpośrednio do guza. Powikłania po zastosowaniu technik ablacji termicznej dotyczą drogi zastosowania (przezskórna lub bronchoskopowa) oraz konsekwencji ablacji tkanek. Częstość występowania odmy opłucnowej po termoablacji przezskórnej wynosi 30–40%. Powikłania związane z konsekwencjami ablacji tkanek obejmują wysięk opłucnowy (5,2–9,6%), krwioplucie (3,9%), zapalenie płuc (5,7%), niewydolność oddechową (3,5%) i zapaść płuc (4%). Krwotoki związane z zastosowaniem ablacji występują rzadko²². Ablację częstotliwością radiową (RFA) można rozważyć u osób z małymi guzami płuc, które znajdują się w pobliżu zewnętrznej krawędzi płuc, zwłaszcza jeśli nie jest możliwe zastosowanie interwencji chirurgicznej²³.

Termoablacja jest terapią małoinwazyjną, dzięki której możliwe jest leczenie pacjentów, u których występują przeciwwskazania do zastosowania innych technik. Dzięki technikom ablacyjnym istnieje możliwość leczenia wznowy po operacji lub radioterapii bez pogorszenia funkcji narządów. Ponadto jej zastosowanie umożliwia leczenie pacjentów z kilkoma guzkami, co często nie jest obecnie możliwe²⁴.

4.3.2. Radioterapia stereotaktyczna

Część pacjentów z niewielką liczbą przerzutów do płuc i ściany klatki piersiowej ma przeciwwskazania do leczenia operacyjnego z uwagi na ograniczoną funkcję płuc, inne obciążenia (np. choroby współistniejące) lub znaczne zaawansowanie choroby manifestujące się licznymi przerzutami²⁵. Jedną

²² Rangamuwa, K., Leong, T., Weeden, C., Asselin-Labat, M. L., Bozinovski, S., Christie, M., John, T., Antippa, P., Irving, L., & Steinfort, D. (2021). Thermal ablation in non-small cell lung cancer: a review of treatment modalities and the evidence for combination with immune checkpoint inhibitors. *Translational lung cancer research*, 10(6), 2842–2857. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-1075>. Dostęp: 28.10.2022.

²³ American Cancer Society. Pozyskano z: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/treating-non-small-cell/radiofrequency-ablation.html>. Dostęp: 3.11.2022.

²⁴ Walecki, J., Konsultant Krajowy ds. Radiologii i Diagnostyki Obrazowej (2021). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej dotycząca przezskórnej termoablacji guzów płuc przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej.

²⁵ Walecki, J., Konsultant Krajowy ds. Radiologii i Diagnostyki Obrazowej (2021). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej dotycząca przezskórnej krioablacji guzów nowotworowych klatki piersiowej pod kontrolą tomografii komputerowej.

z alternatywnych metod terapii u takich pacjentów jest radioterapia. Obecnie szczególnie rekomendowaną jej formą jest radioterapia stereotaktyczna (ang. *stereotactic body radiotherapy*, SBRT). Polega ona na zastosowaniu dużej liczby wąskich wiązek promieniowania, często nie współpłaszczyznowych, przecinających się w zaplanowanym obszarze²⁶. Dzięki temu w obrębie zmian nowotworowych możliwe jest uzyskanie wysokiej dawki promieniowania z jej równocześnie bardzo niskim poziomem w otaczających zdrowych tkankach²⁷. W porównaniu do standardowej radioterapii, SBRT charakteryzuje się zmniejszoną liczbą frakcji o znacznie większych dawkach promieniowania (zazwyczaj jedna lub kilka frakcji)²⁸. Należy przy tym zauważyć, że SBRT ma ograniczoną skuteczność w leczeniu przerzutów raka jelita grubego będącego jedną z najczęstszych przyczyn przerzutów zlokalizowanych w płucach²⁹.

Ze względu na potencjalne uszkodzenia zdrowych tkanek wskutek podania wysokich dawek napromieniania w trakcie SBRT, leczenie tą formą radioterapii znajduje zastosowanie przede wszystkim w odniesieniu do guzów zlokalizowanych w węzłach chłonnych, narządach miękkich i kościach. Z tego względu większość doniesień na temat przydatności SBRT dotyczy leczenia zmian nowotworowych w płucach, wątrobie, nadnerczach, kościach, nerkach i węzłach chłonnych jamy brzusznej i miednicy³⁰.

4.3.3. Leczenie farmakologiczne

Obecnie w Polsce u pacjentów z chorobą oligometastatyczną (1–5 przerzutów w 1–2 narządach) zazwyczaj stosuje się paliatywne leczenie systemowe. Jego wybór zależy od typu histologicznego nowotworu, jego cech molekularnych i wskazań rejestracyjnych preparatów znajdujących potencjalne zastosowanie w leczeniu guzów klatki piersiowej. W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważyć zastosowanie paliatywnej chemioterapii, leków ukierunkowanych molekularnie (np. z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych EGFR i ALK lub ROS1) oraz immunoterapii lub immunochemioterapii. W niektórych przypadkach leczenie farmakologiczne ograniczone jest jedynie do leczenia objawowego³¹.

Oprócz ww. form leczenia farmakologicznego u pacjentów stosowane są leki przeciwbólowe. Wśród takich preparatów można wymienić np.: buprenorfinę, dihydrokodeinę, metadon, fentanyl, morfinę, oksykodon i tramadol. Jednak z uwagi na poważne działania niepożądane silnych leków przeciwbólowych oraz tzw. efekt pułapowy (po przekroczeniu określonej dawki skuteczność przeciwbólowa nie poprawia się, natomiast znacznie zwiększa się ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych) ich zastosowanie jest ograniczone³².

²⁶ Reinfuss, M., Byrski, E., Walasek, T., & Blecharz, P. (2011). Postęp w technikach radioterapii i jego implikacje kliniczne. *Nowotwory. Journal of Oncology*, 61(3), 211-223.

²⁷ Reinfuss, M., Byrski, E., Walasek, T., & Blecharz, P. (2011). Postęp w technikach radioterapii i jego implikacje kliniczne. *Nowotwory. Journal of Oncology*, 61(3), 211-223.

²⁸ Skrzypczyńska, I., Maciejczyk, A. (2021). Radioterapia stereotaktyczna w leczeniu nowotworów płuca. *Nojszewska, E. (Red.), Nowotwór płuca i oskrzela – innowacyjne metody leczenia i koszty gospodarcze*, ISBN: 978-83-953359-1-4, s. 48-56.

²⁹ Walecki, J., Konsultant Krajowy ds. Radiologii i Diagnostyki Obrazowej (2021). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej dotycząca przezkórnej krioablacji guzów nowotworowych klatki piersiowej pod kontrolą tomografii komputerowej.

³⁰ Videtic G. M. (2014). The role of stereotactic radiotherapy in the treatment of oligometastases. *Current oncology reports*, 16(7), 391. <https://doi.org/10.1007/s11912-014-0391-3>

³¹ Krzakowski, M., Jassem, J., Antczak, A., et al. (2022). Thoracic neoplasms. *Oncol Clin Pract.* 2022; 8 (1): 1-41 DOI: 10.5603/OCP.2021.0022.

³² Rekomendacja nr 76/2016 Prezesa AOTM z dnia 19 stycznia 2017 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: Leczenie przeciwbólowe opornych na leczenie farmakologiczne przerzutów nowotworowych do kości za pomocą nieinwazyjnej termoablacji z użyciem skupionej wiązki ultradźwięków pod kontrolą rezonansu magnetycznego jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego

4.4. Punkty końcowe istotne dla problemu decyzyjnego

Wśród istotnych klinicznie punktów końcowych, wskazuje się trzy główne kategorie³:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*),
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*),
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*, HRQoL).

W badaniach klinicznych dotyczących guzów klatki piersiowej, a także odnoszących się do oceny skuteczności leczenia w chorobach nowotworowych zidentyfikowano następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite,
- jakość życia,
- przeżycie wolne od progresji,
- przeżycie wolne od choroby,
- odsetek odpowiedzi ogółem,
- przeżycie specyficzne dla nowotworu,
- odpowiedź całkowita,
- działania niepożądane.

W kontekście ocenianej interwencji tj. krioablacji zidentyfikowano dodatkowo następujące punkty końcowe odnoszące się do przeprowadzanej procedury, które mogą być oceniane w badaniach³³:

- sukces techniczny³⁴,
- skuteczność techniki³⁵,

W trakcie analizy klinicznej i włączonych badań do przeglądu zidentyfikowano następujące punkty końcowe oceniane przez autorów:

- przeżycie całkowite,
- przeżycie specyficzne dla nowotworu,
- przeżycie wolne od choroby/wolne od progresji,
- odpowiedź całkowita i częściowa,
- umieralność okołoperacyjna,
- kontrola lokalna/kontrola choroby,
- wznowa miejscowa,
- progresja choroby,
- stabilność choroby,
- umieralność,
- regresja całkowita i miejscowa³⁶,

³³ Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria--a 10-year update. *Radiology*. 2014;273(1):241-260. doi:10.1148/radiol.14132958

³⁴ Termin ten odnosi się do tego, czy guz był leczony zgodnie z protokołem i czy został całkowicie pokryty strefą ablacji. Pokrycie guza można ocenić w trakcie lub bezpośrednio po zabiegu za pomocą badania obrazowego.

³⁵ Skuteczność techniki powinna odnosić się do prospektywnie określonego punktu czasowego (np. bezpośrednio po ostatniej sesji ablacji określonej w protokole lub 1 tydzień po zabiegu lub 1 miesiąc po zabiegu), w którym nastąpi „całkowita ablacja” makroskopowego guza potwierdzona w badaniach obrazowych.

³⁶ Brak definicji punktów końcowych w badaniu

-
- całkowita martwica,
 - ocena natężenia bólu (tolerancja bólu, zmniejszenie bólu o $\geq 50\%$),
 - Zmniejszenie o 50% przyjmowanych leków przeciwbólowych,
 - różnica w QOL przed i po zastosowaniu leczenia,
 - poprawa w skali sprawności Karnofsky o $\geq 20\%$,
 - powikłania.

4.5. Wcześniejsze oceny Agencji związane merytorycznie z przedmiotowym zleceniem

Kwestia zasadności zakwalifikowania ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej nie była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji.

5. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów klinicznych przedstawione w niniejszym rozdziale zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami dotyczącymi wykonywania oceny technologii medycznych przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia. Analitycy Agencji w dniu 22 listopada 2022 roku przekazali formularz opinii do 8 ekspertów, w tym 4 Konsultantów Krajowych z następujących dziedzin medycyny: chorób płuc (prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel), radiologii i diagnostyki obrazowej (prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki), chirurgii klatki piersiowej (prof. dr hab. n. med. Marcin Zieliński), chirurgii onkologicznej (prof. dr hab. n. med. Wojciech Zegarski). Ponadto o opinię w sprawie niniejszego świadczenia poproszono: [REDACTED]

[REDACTED] oraz Prezesa NFZ. Ocena dotyczyła zasadności zakwalifikowania świadczenia: przezkórna krioablacja pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (ICD-10: C34, C38, C78.0, C78.1, C78.2) jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego. Otrzymano łącznie 4 opinie eksperckie od:

- [REDACTED]
- Prof. dr hab. n. med. Jerzego Waleckiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie radiologii i diagnostyki obrazowej,
[REDACTED]
- [REDACTED]

Tabela 3. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia medyczna w przedmiotowym wskazaniu powinna być finansowana ze środków publicznych

Ekspert kliniczny	Wnioskowana technologia medyczna	Argumenty za finansowaniem	Opinia własna
[REDACTED]	Przezkórna krioablacja pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (ICD-10: C34, C38, C78.0, C78.1, C78.2)	Niewielkie zmiany nowotworowe płuc, które przylegają do struktur krytycznych np. opłucnej, śródpiersia, okolic przelyku często nie mogą być leczone za pomocą termoablacji lub radioterapii ze względu na wysokie ryzyko powikłań. Krioablacja zazwyczaj może być stosowana w takich trudnych lokalizacjach, ponieważ powoduje mniej uszkodzeń w zakresie okolicznych struktur. Krioablacja może też niszczyć zmiany o większych rozmiarach. Jest też bardziej bezpieczna dla naczyń i oskrzeli przebiegających w okolicy.	Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych ze względu na jej skuteczność, zwłaszcza u pacjentów, u których inne metody są mniej skuteczne lub nie są możliwe do zastosowania. Jest to zabieg bardzo bezpieczny, wymagający krótkiego pobytu w szpitalu, z odsetkami powikłań mniejszymi niż inne technologie. Kompleksowe leczenie nowotworów wymaga dostępności technologii, które są udowodnione naukowo i zalecane przez międzynarodowe wytyczne onkologiczne.
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki		Krioablacja jest skuteczna zarówno w leczeniu guzów pierwotnych płuca jak i zmian przerzutowych (co jest znacznie częstszym wskazaniem). Dotyczy to szczególnie pacjentów z większymi guzami lub położonymi w trudnych lokalizacjach. (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/257355181) (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34384914/).	Omawiane świadczenia powinny być finansowane ze środków publicznych w wymienionych piśmie wskazaniach. Patrz argumenty za finansowaniem zamieszczone w niniejszej tabeli.
[REDACTED]		Ekspert wskazał na wysoką skuteczność zabiegu, minimalny odsetek istotnych powikłań oraz fakt, że krioablacja jest mniej bolesna niż inne metody inwazyjne. Dodatkowym argumentem jest stworzenie nowej opcji leczenia guzów klatki piersiowej u pacjentów, u których dotychczasowo stosowane metody nie są skuteczne lub możliwe do zastosowania.	Zabiegi krioablacji w wyżej wymienionych wskazaniach wykonywane są w większości krajów europejskich i innych krajach wysoko rozwiniętych. Wynika to z wysokiej skuteczności, bardzo dobrego profilu bezpieczeństwa i efektywności kosztowej krioablacji. Kompleksowa opieka onkologiczna wymaga stosowania różnych narzędzi dobieranych indywidualnie do danego pacjenta. Bez dostępu do wyżej wymienionych zabiegów polscy pacjenci onkologiczni nie mają zapewnionego leczenia zgodne z aktualnymi standardami.
[REDACTED]		Krioablacja to skuteczna metoda leczenia pacjentów z guzami klatki piersiowej do 3 cm średnicy, które nie mogą być usunięte chirurgicznie. Jest ona stosowana w niewielkiej grupie pacjentów, u których nie można zastosować termoablacji.	Kompleksowe podejście do leczenia nowotworów wymaga dostępu do wszystkich najważniejszych metod leczenia. Radiologia interwencyjna jest uznawana obecnie jako jeden z czterech filarów opieki onkologicznej co wynika z setek publikacji i obecności tych zabiegów w międzynarodowych wytycznych onkologicznych. Polscy pacjenci obecnie nie mają dostępu do takich małoinwazyjnych zabiegów i powinniśmy jak najszybciej zmienić ten stan rzeczy. Zwłaszcza w starzejącym się społeczeństwie metody leczenia, które mogą być stosowane u pacjentów obciążonych są niezmiernie istotne. Zostało to już dawno docenione w innych krajach wysoko rozwiniętych. Polska ma okazję teraz zacząć nadrabiać te zaległości i poprawić jakość leczenia pacjentów nowotworowych poprzez

Ekspert kliniczny	Wnioskowana technologia medyczna	Argumenty za finansowaniem	Opinia własna
			udostępnienie im termoablacji i krioablacji we wnioskowanych wskazaniach.

Tabela 4. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – oszacowanie liczby pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanej technologii medycznej w 1., 2. i 3. roku od wprowadzenia do koszyka świadczeń gwarantowanych w zakresie leczenia szpitalnego oraz liczby pacjentów w kolejnych latach będącą wartością docelową po ustabilizowaniu się liczby pacjentów w populacji w Polsce

Ekspert kliniczny	Wskazanie	Szacowana liczba pacjentów			
		1. rok	2. rok	3. rok	4. i każdy kolejny
[REDACTED]	Przezkórna krioablacja pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (ICD-10: C34, C38, C78.0, C78.1, C78.2)	10	25	40	4. rok: 55 5. rok: 70
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki		Nie wskazano.			
[REDACTED]		Nie wskazano.			
[REDACTED]		Nie wskazano.			

Tabela 5. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – oszacowanie rocznej liczby świadczeń zdrowotnych w przeliczeniu na jednego pacjenta w Polsce w przedmiotowym wskazaniu

Ekspert kliniczny	Wnioskowana technologia medyczna	Stanowisko
[REDACTED]	Przezkórna krioablacja pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (ICD-10: C34, C38, C78.0, C78.1, C78.2).	1,1 świadczenia na pacjenta/rok.
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki		Nie wskazano.
[REDACTED]		Nie wskazano.
[REDACTED]		Nie wskazano.

Tabela 6. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – szacowana wartość 1 świadczenia u 1 pacjenta w przypadku wprowadzenia do koszyka świadczeń gwarantowanych w Polsce w przedmiotowym wskazaniu

Ekspert kliniczny	Wnioskowana technologia medyczna	Stanowisko
[REDAKTOWANE]	Przezkórna krioablacja pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (ICD-10: C34, C38, C78.0, C78.1, C78.2)	Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej: 39 500 zł.
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki		Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej: 39 500 zł.
[REDAKTOWANE]		Nie wskazano.
[REDAKTOWANE]		Nie wskazano.

Tabela 7. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – technologie obecnie stosowane w Polsce w przedmiotowym wskazaniu

Ekspert kliniczny	Wskazanie	Stanowisko
[REDAKTOWANE]	Przezkórna krioablacja pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (ICD-10: C34, C38, C78.0, C78.1, C78.2).	Operacja chirurgiczna, radioterapia, leczenie systemowe.
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki		Guzy nieoperacyjne: radioterapia, leczenie systemowe, brak aktywnego leczenia.
[REDAKTOWANE]		Poza krioablacją dostępne są: termoablacja, resekcja, radioterapia stereotaktyczna, chemioterapia, immunoterapia, brak aktywnego leczenia oraz leczenie paliatywne.
[REDAKTOWANE]		Grupy ICD-10 nie przewidują zróżnicowania pacjentów wg. zaawansowania choroby (wie kość guzków ich liczba, obecność zmian w innych narządach). W zależności od sytuacji danego pacjenta stosuje się obecnie operacje chirurgiczne, radioterapię, leczenie systemowe (m.in. programy lekowe), leczenie przeciwbólowe, brak aktywnego leczenia. U pacjentów nieoperacyjnych zwykle radioterapia lub leczenie systemowe lub brak aktywnego leczenia (ew. przeciwbólowe).

Tabela 8. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – technologie, które w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię medyczną

Ekspert kliniczny	Wnioskowana technologia medyczna	Stanowisko
[REDAKTOWANE]	Złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (ICD-10: C34, C38, C78.0, C78.1, C78.2)	Krioablacja guzów płuc będzie stosowana u pacjentów, u których operacja nie jest możliwa lub byłaby ryzykowna, a leczenie systemowe czy radioterapia stereotaktyczna nie byłyby wystarczająco skuteczne lub potencjalnie generowałyby wysokie ryzyko powikłań. W różnych scenariuszach u poszczególnych pacjentów następujące technologie byłyby zastępowane przez krioablację: brak aktywnego leczenia, leczenie systemowe, radioterapia, operacja chirurgiczna.
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki		Leczenie objawowe, leczenie systemowe, radioterapia.

Ekspert kliniczny	Wnioskowana technologia medyczna	Stanowisko
[REDACTED]		W różnym zakresie: resekcja, radioterapia stereotaktyczna, chemioterapia, immunoterapia, leczenie paliatywne.
[REDACTED]		Brak aktywnego leczenia, leczenie systemowe, radioterapia, operacja chirurgiczna.

Tabela 9. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – najtańsza oraz najbardziej skuteczna technologia medyczna stosowana w Polsce w przedmiotowym wskazaniu


Ekspert kliniczny	Wnioskowana technologia medyczna	Stanowisko ws. najtańszej technologii	Stanowisko ws. najbardziej skutecznej technologii
[REDACTED]	Przezkórna krioablacja pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (ICD-10: C34, C38, C78.0, C78.1, C78.2).	Ekspert wskazuje, że nie posiada szczegółowych danych: analizując to zagadnienie należy wziąć pod uwagę zarówno bezpośredni koszt, jak i koszty ewentualnych następstw leczenia. Dotyczy to m.in. powikłań. Przykładowo neutropenia jako powikłanie leczenia systemowego zdarza się nawet u 61,9% pacjentów (Analiza AOTMiT OT.4331.17.2020). Ponad 30% pacjentów po resekcji raka płuca doświadcza powikłań (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6588745/), których leczenie jest kosztowne. Po ablacji pacjent zazwyczaj wraca do domu na drugi dzień po zabiegu, a w ciągu kilku kolejnych dni może wracać do swoich codziennych czynności np. pracy. Zabiegi ablacyjne pozwalają pacjentom odpocząć od chemioterapii, w przypadku płuc okres wolny od chemioterapii wynosi średnio 12 miesięcy (a nawet dłuższy, jeśli przerzuty były obecne tyko w płucach). W tym czasie pacjenci wymagają mniej wizyt specjalistycznych, mniej badań laboratoryjnych, mniej leków przeciwbólowych i innych, mniej opieki rodziny czy specjalistów, mniej rehabilitacji.	Operacja chirurgiczna (na podstawie: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf). Ekspert wskazuje, że jednak operacja dość często nie jest możliwa lub bezpieczna do przeprowadzenia.
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki		Nie wskazano.	Operacja chirurgiczna.
[REDACTED]		Nie wskazano.	Nie wskazano.
[REDACTED]		Nie wskazano.	Najsukuteczniejsze są zwykle metody chirurgiczne, ale u części pacjentów nie mogą być stosowane ze względu na obciążenia np. kardiologiczne. W małych zmianach przerzutowych bardzo dobre efekty osiąga się za pomocą termoablacji i krioablacji. W przypadku większych zmian – zwykle stosuje się radioterapię.

Tabela 10. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wskazaniach wymienionych przez eksperta

Ekspert kliniczny	Stanowisko
[REDACTED]	Zależnie od liczby i wiekości guzków oraz stanu ogólnego pacjenta: <ul style="list-style-type: none"> • operacja chirurgiczna, • radioterapia, • krioablacja, • termoablacja, • leczenie systemowe. (Na podstawie: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf).
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki	<ul style="list-style-type: none"> • operacja chirurgiczna, • leczenie systemowe, • radioterapia, • ablacja.
[REDACTED]	W zależności od sytuacji danego pacjenta: <ul style="list-style-type: none"> • resekcja, • krioablacja, • termoablacja (małe guzki), • radioterapia, • chemioterapia, • immunoterapia, • leczenie systemowe.
[REDACTED]	Rekomendowane przez wytyczne NCCN, ESMO: <ul style="list-style-type: none"> • operacja chirurgiczna, • radioterapia, • ablacja.

Tabela 11. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – określenie priorytetu zdrowotnego, skutków następstw w określonych wskazaniach oraz istotności wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert kliniczny	Priorytet zdrowotny	Skutki następstw	Istotność wnioskowanej technologii medycznej
[REDACTED]	Choroby nowotworowe. Uzasadnienie: Zabiegi te wykonywane są u pacjentów z chorobami nowotworowymi.	<ul style="list-style-type: none"> • przedwczesny zgon, • niezdolność do samodzielnej egzystencji, • niezdolność do pracy, • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, • obniżenie jakości życia. 	<ul style="list-style-type: none"> • ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia, • ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia, • zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi,

Ekspert kliniczny	Priorytet zdrowotny	Skutki następstw	Istotność wnioskowanej technologii medycznej
		<p>Uzasadnienie: Pacjenci z nowotworami, którzy nie mogą być leczeni lub ich leczenie jest suboptymalne mogą doświadczyć wszystkich powyższych skutków. Przykładowymi chorobami, których to dotyczy są: rak jelita grubego, rak nerki, czerniak, mięsaki, rak wątrobowokomórkowy i inne nowotwory powodujące przerzuty do płuc, nadnerczy czy kości. Oprócz tego należy włączyć do tej listy złośliwe nowotwory pierwotne płuc, nadnerczy i kości.</p>	<ul style="list-style-type: none"> poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. <p>Uzasadnienie: Pacjenci, którzy mają chorobę oligometastatyczną (nieliczne, niewiele kie przerzuty np. w płucach, kościach czy nadnerczach) mogą być leczeni za pomocą lub krioablacji. Leczenie takie może spowodować trwałą remisję choroby nowotworowej. U części pacjentów zabiegi takie wydłużają życie. Zmniejszenie bólu poprawia jakość życia, a także zmniejsza dawki stosowanych opioidów lub całkowicie eliminuje konieczność ich zażywania.</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki</p>	<p>Choroby nowotworowe.</p> <p>Uzasadnienie: Wnioskowane technologie medyczne omówione we wskazaniach zawartych w niniejszym dokumencie związane są następującymi priorytetami zdrowotnymi: choroby nowotworowe i choroby układu kostno-stawowego (np. osteoporoza)</p>	<ul style="list-style-type: none"> przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia. <p>Uzasadnienie: Skutkami następstw chorób określonych w niniejszym formularzu są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba. obniżenie jakości życia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia, ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia, zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi, poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. <p>Uzasadnienie: Wnioskowane technologie medyczne ratują życie prowadząc często do pełnego wyzdrowienia bądź poprawy stanu zdrowia, zapobiegają przedwczesnemu zgonowi, poprawiają jakość życia bez wpływu na jego długość.</p>
	<p>Choroby nowotworowe.</p> <p>Uzasadnienie: Termoablacja we wnioskowanych wskazaniach dotyczy chorób nowotworowych,</p>	<ul style="list-style-type: none"> przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia. <p>Uzasadnienie: Choroby nowotworowe mogą mieć wyżej wymienione skutki.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia, ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia, zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi, poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. <p>Uzasadnienie: W chorobie oligometastatycznej (do 5 przerzutów, maksymalnie w 2 narządach) dzięki krioablacji można uzyskać bardzo dobre wyniki leczenia, nawet trwałą remisję. Dodatkowo minimalna inwazyjność tych zabiegów powoduje, że można skutecznie leczyć starszych pacjentów, z dodatkowymi obciążeniami.</p>

Ekspert kliniczny	Priorytet zdrowotny	Skutki następstw	Istotność wnioskowanej technologii medycznej
[REDAKTOWANE]	<p>Choroby nowotworowe.</p> <p>Brak uzasadnienia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • przedwczesny zgon, • niezdolność do samodzielnej egzystencji, • niezdolność do pracy, • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, • obniżenie jakości życia. <p>Uzasadnienie: Nieleczona lub źle leczona choroba nowotworowa może spowodować wszystkie powyższe następstwa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia, • ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia, • zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi, • poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. <p>Uzasadnienie: W zależności od stanu pacjenta i zaawansowania choroby termoablacja i krioablacja mogą mieć w/w skutki.</p>

Tabela 12. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – wskazanie profilu lub rodzaju komórki organizacyjnej, w której przedmiotowa technologia medyczna powinna być realizowana

Ekspert kliniczny	Stanowisko
[REDAKTOWANE]	<p>Pracownia zakładu radiologii.</p> <p>Ekspert dodatkowo wskazał oddziały, w których jego zdaniem powinna być możliwość rozliczenia przedmiotowego świadczenia: Onkologia kliniczna, Hematologia, Chirurgia ogólna, Chirurgia onkologiczna / chirurgia onkologiczna dzieci, Chirurgia klatki piersiowej / chirurgia klatki piersiowej dla dzieci, Chirurgia dziecięca, Gastroenterologia, Endokrynologia, Pediatria, Onkologia i hematologia dziecięca, Choroby wewnętrzne, Urologia, Ginekologia onkologiczna.</p>
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki	Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej: Pracownia zakładu radiologii.
[REDAKTOWANE]	Nie wskazano.
[REDAKTOWANE]	Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej: Pracownia zakładu radiologii.

Tabela 13. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – wskazanie proponowanych kryteriów kwalifikacji do świadczenia obejmującego zastosowanie przedmiotowej technologii w określonym wskazaniu

Ekspert kliniczny	Stanowisko
[REDAKTOWANE]	<p>Wskazaniami do krioablacji guzów klatki piersiowej są zmiany, które nie mogą być poddane resekcji np. ze względu na stan ogólny pacjenta. Ze względu na wysokiej stopień skomplikowania zabiegów zwykle są to pacjenci, którzy nie mogą być też poddani termoablacji. Dotyczy to głównie zmian w okolicy struktur krytycznych (np. przelyk, osierdzie czy opłucna) gdzie termoablacja czy nawet radioterapia byłaby zbyt ryzykowna.</p>
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki	<p>Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej.</p> <p>Ekspert określił kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone rozpoznanie guza płuca lub przerzutów nowotworowych do płuc, • ablacja termiczna zmiany z wykorzystaniem ablacji m krofalowej lub ablacji falami o częstotliwości radiowej nie jest preferowaną metodą leczenia.

Ekspert kliniczny	Stanowisko
[REDACTED]	Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej – patrz opinia Prof. dr hab. n. med. Jerzego Waleckiego.
[REDACTED]	Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej – patrz opinia Prof. dr hab. n. med. Jerzego Waleckiego.

Tabela 14. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – wskazanie warunków realizacji przedmiotowego świadczenia (organizacyjne i wymagania techniczne, w tym standardy przygotowania)

Ekspert kliniczny	Stanowisko
[REDACTED]	Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej. Ekspert wskazał wymagania dotyczące: <ul style="list-style-type: none"> • niezbędnego sprzętu – termoablator, igły/anteny/elektrody, tomograf zabiegowy, • wymaganej infrastruktury – badania obrazowe (w tym rezonans magnetyczny lub tomograf komputerowy), pracownia zabiegowa, • wymaganego personelu – lekarz anestezjolog, 2 lekarzy radiologów wyspecjalizowanych w procedurach onkologicznych pod kontrolą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, pielęgniarka anestezjologiczna, pielęgniarka zabiegowa, techn k elektroradiologii, • inne – konieczność przeprowadzenia konsultacji przed zabiegiem (z onkologiem, terapeutą, chirurgiem), wykonania badań obrazowych (TK) i badań laboratoryjnych, przeprowadzenia procedury znieczulenia oraz leczenia ewentualnych powikłań.
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki	Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej. Ekspert wskazał wymagania dotyczące: <ul style="list-style-type: none"> • niezbędnego sprzętu: tomograf komputerowy zabiegowy, aparat do znieczulenia ogólnego, gazy medyczne, zapewnienie w lokalizacji realizacji badań laboratoryjnych i RTG, TK i USG. • wymaganego personelu: <ul style="list-style-type: none"> ○ co najmniej dwóch lekarzy specjalistów w dziedzinie radiologii i diagnostyki obrazowej lub posiadających specjalizację II stopnia w dziedzinie radiologii lub rentgenodiagnostyki lub radiodiagnostyki z udokumentowanym doświadczeniem w radiologii zabiegowej (samodzielne wykonanie co najmniej 100 zabiegów pod kontrolą TK lub samodzielne wykonanie co najmniej 50 zabiegów pod kontrolą TK w zakresie płuc), ○ lekarz anestezjolog, ○ pielęgniarka po przeszkoleniu w zakresie specyfiki zabiegów radiologii interwencyjnej, ze szczególnym uwzględnieniem zabiegów pod kontrolą TK, ○ pielęgniarka anestezjologiczna (tj. pielęgniarka, która ukończyła specjalizację w dziedzinie pielęgniarstwa anestezjologicznego i intensywnej opieki, lub pielęgniarka, która ukończyła kurs kwalifikacyjny w dziedzinie pielęgniarstwa anestezjologicznego i intensywnej opieki, lub pielęgniarka w trakcie specjalizacji w dziedzinie pielęgniarstwa anestezjologicznego i intensywnej opieki), ○ technik elektroradiologii po przeszkoleniu w zakresie specyfiki zabiegów radiologii interwencyjnej, ze szczególnym uwzględnieniem zabiegów pod kontrolą TK. • pozostałe: <ul style="list-style-type: none"> ○ całodobowa opieka lekarska we wszystkie dni tygodnia na oddziale, na którym pacjent przebywa po zabiegu, ○ oddział chirurgiczny lub pulmonologiczny konieczny w razie wystąpienia pow kłań pozabiegowych, ○ ośrodek ma możliwość zorganizowania posiedzeń wielodyscyplinarnych kwalifikujących do zabiegów ablacji.
[REDACTED]	Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej – patrz opinia Prof. dr hab. n. med. Jerzego Waleckiego.

Ekspert kliniczny	Stanowisko
[REDAKTOWANE]	Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej – patrz opinia Prof. dr hab. n. med. Jerzego Waleckiego.

Tabela 15. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – kraje, w których wnioskowana technologia medyczna jest wykorzystywana i jest finansowana ze środków publicznych

Ekspert kliniczny	Wnioskowana technologia medyczna	Kraj	Wskazania
[REDAKTOWANE]	Przejskórna krioablacja pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (ICD-10: C34, C38, C78.0, C78.1, C78.2).	USA, Kanada, Japonia, Niemcy, Wielka Brytania, Francja, Holandia, Włochy, Dania, Szwecja, Hiszpania, Portugalia, Australia i wiele innych.	Guzy płuc, kości, wątroby, nadnerczy, nerki, tkanek miękkich.
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki		Większość krajów europejskich, USA, Kanada, Australia, Japonia.	Wszystkie wnioskowane wskazania.
[REDAKTOWANE]		Większość krajów wysoko rozwiniętych np. Francja, Dania, Niemcy, Wielka Brytania, Irlandia, Japonia, USA, Szwecja.	Wszystkie wnioskowane wskazania.
[REDAKTOWANE]		Wielka Brytania, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Grecja, Dania, Szwecja, USA, Japonia, Kanada i inne.	Wszystkie wnioskowane wskazania.

Tabela 16. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – dodatkowe informacje

Ekspert kliniczny	Inne kluczowe uwagi
[REDAKTOWANE]	Należy zwrócić uwagę, aby nie ograniczać możliwości rozliczania świadczeń do wąskiej grupy oddziałów. Zabiegi wykonywane są w pracowniach zakładów radiologii, które ze swojej natury wykonują usługi dla wszystkich oddziałów danego szpitala. Ekspert wskazał oddziały, w których jego zdaniem powinna być możliwość rozliczenia przedmiotowego świadczenia (Tabela 12).
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki	Nie wskazano.
[REDAKTOWANE]	W opinii eksperta bez krioablacji obecnie nie jest możliwe zapewnienie opieki onkologicznej opartej o aktualne standardy wyznaczone przez międzynarodowe wytyczne. Ekspert zaznaczył, że uważa refundację wnioskowanych procedur za konieczne. Skuteczność termoablacji i jej bezpieczeństwo przekładają się także na efektywność kosztową, co w opinii eksperta zostało docenione w innych krajach wiele lat temu.
[REDAKTOWANE]	Zabiegi termoablacji i krioablacji wykonuje się w krajach rozwiniętych od wielu lat. Przykładowo termoablacja guzków płuc jest stosowana od późnych lat 90. XX wieku. Uważam, że absolutnie konieczne włączenie tych wnioskowanych zabiegów do koszyka świadczeń gwarantowanych z odpowiednim finansowaniem. Szeroka obecność zabiegów radiologii interwencyjnej w aktualnych wytycznych powoduje, że bez odpowiedniej dostępności tych procedur nie zapewniamy pacjentom onkologicznym opieki według obecnych standardów.

6. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

6.1. Przegląd rekomendacji klinicznych

6.1.1. Metodyka

W celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących krioablacji guzów nowotworowych klatki piersiowej w dniach 28.10–02.11.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie niesystematyczne na stronach internetowych polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, wybranych organizacji i instytucji zajmujących się EBM i HTA oraz w innych dostępnych źródłach. Podczas wyszukiwania zastosowano następujące słowa kluczowe: *Ablation, Cryoablation, thoracic cancer, mediastinum cancer, pleura cancer chest, lung neoplasm, lung cancer, primary lung tumor, secondary lung tumor, metastatic*,

Wyszukiwanie przeprowadzono na następujących stronach organizacji działających w obszarze zdrowia:

- *American Society of Clinical Oncology* (<https://old-prod.asco.org/practice-patients/guidelines>),
- *National Institute for Health and Care Excellence* (<https://www.nice.org.uk/guidance>),
- *American Cancer Society* (<https://www.cancer.org/>),
- *National Comprehensive Cancer Network* (<https://www.nccn.org/>),
- *National Collaborating Centre for Cancer* (<http://www.wales.nhs.uk/sites3/home.cfm?orgid=432>),
- *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>),
- *Knowledge Services. NHS Education for Scotland* (<http://www.knowledge.scot.nhs.uk/home.aspx>),
- *National Health and Medical Research Council* (<https://www.nhmrc.gov.au/>),
- *Department of Health of Australia* (<http://www.health.gov.au/cdnasongs>),
- *New Zealand Guidelines Group* (<http://www.nzgg.org.nz/search>),
- *U.S. Preventive Services Task Force* (<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/recommendations>),
- *Agency for Healthcare Research and Quality* (<http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>),
- *Institute for Clinical Systems Improvement* (<https://www.icsi.org/guideline/>),
- *The Community Guide* (<https://www.thecommunityguide.org/>),
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* (<http://kce.fgov.be/>),
- *Sundhedsstyrelsen* (<http://www.irf.dk/>),
- *The Swedish National Board of Health and Welfare* (<http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines>),
- *Istituto Superiore di Sanità* (<https://snlg.iss.it/>),
- *European Society for Medical Oncology* (<http://www.esmo.org/>),
- *GIN Guidelines International Network* (<http://www.g-i-n.net/>, <https://guidelines.ebmportal.com/>),
- *Trip DataBase* (www.tripdatabase.com),
- *National Guideline Clearinghouse* (<http://www.guideline.gov/>),
- *WHO guidelines* (<http://www.who.int/publications/guidelines/en/>),
- *Polskie Lekarskie Towarzystwo Radiologiczne* (<https://pltr.pl/wytyczne-pltr/>),

- *International Agency for Research on Cancer* (<http://publications.iarc.fr/>),
- *Research Gate* (<https://www.researchgate.net/home>),
- *Google Scholar* (<https://scholar.google.com/>),
- Wyszukiwanie wolnotekstowe (<http://google.com/>).

6.1.2. Charakterystyka rekomendacji dotyczących krioablacji

W opracowaniu ujęto łącznie 2 dokumenty z 2018 i 2021 r. zawierające wytyczne praktyki klinicznej dotyczące stosowania krioablacji u pacjentów z guzem nowotworowym klatki piersiowej. Podsumowanie najważniejszych informacji z odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące stosowania krioablacji u pacjentów z guzem nowotworowym klatki piersiowej

Towarzystwo naukowe, kraj/region	Zalecenia
<p>CRT 2018³⁷</p> <p>Cancer Research and Therapeutics 2018</p> <p>(Chiny, Azja)</p>	<p>Kluczowe rekomendacje dla pierwotnych i przerzutowych guzów płuc:</p> <ul style="list-style-type: none"> • krioablacja: główną zaletą krioablacji jest to, że w porównaniu z innymi technikami do monitorowania strefy ablacji ("kuli lodowej") wykorzystuje się TK lub MRI w czasie rzeczywistym. Obserwowana pod kontrolą TK lub MRI "lodowa kula" pozwala bezpośrednio odróżnić granicę strefy ablacji i guza, dzięki czemu można określić margines urazu mrożeniowego, który na ogół mieści się w granicach 4-6 mm od marginesu "lodowej kuli". Niektóre zasady, o których należy pamiętać, obejmują: 1) w przypadku guza o średnicy ≤3 cm dobrą skuteczność można uzyskać za pomocą wszystkich trzech technik ablacji, tj. krioablacji, RFA i MWA; 2) możliwa precyzja krioablacji może być ważna w leczeniu guzów przylegających do wrażliwych struktur. Jest mniej prawdopodobne, że krioablacja spowoduje miejscowy ból. W przypadku guzów położonych ≤1 cm od opłucnej lub powikłanych destrukcją kości z powodu przerzutów do kości, krioablacja jest znacząco lepsza niż RFA i MWA. Krioablacji należy unikać u pacjentów ze słabą funkcją krzepnięcia krwi, • techniki obrazowania: w przypadku krioablacji obejmują TK, MRI, PET-CT oraz tomografię wiązki stożkowej z ramienia C. W ablacji guzów płuc najczęściej stosowaną techniką obrazowania jest TK, a w drugiej kolejności MRI. W przypadku guzów położonych blisko lub przylegających do ściany klatki piersiowej można zastosować USG. W niektórych ośrodkach stosuje się również tomografię wiązki stożkowej. Obrazowanie czynnościowe może być wykonywane za pomocą PET-CT, choć jest rzadziej stosowana. Torakotomia lub techniki torakoskopowe wspomagane wideo są zwykle stosowane, gdy: 1) guz sąsiaduje z krytycznymi strukturami, takimi jak duże naczynia krwionośne, worek lub serce, lub 2) wynik torakotomii wskazuje, że guza płuca nie można usunąć. <p>Wskazania do ablacji leczniczej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwotny obwodowy rak płuc: <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy ze złą wydolnością krążeniowo-oddechową lub w zaawansowanym wieku, którzy nie tolerują resekcji chirurgicznej, ○ brak zgody pacjenta na zabieg chirurgiczny, ○ chorzy z nawrotem pojedynczych zmian po innym leczeniu miejscowym (w tym radioterapii stereotaktycznej (ang. <i>stereotactic body radiation therapy</i>, SBRT)) ○ pojedyncze przerzuty do płuc po operacji lub SBRT pierwotnego raka płuca, ○ pacjenci z jednym płucem, ○ liczne pierwotne guzy płuca, z liczbą guzów płuca ≤3. Maksymalna średnica guza powinna wynosić ≤3 cm, bez cech przerzutów do węzłów chłonnych lub odległych, • przerzuty do płuc: jeśli guz pierwotny może być skutecznie leczony, można wykonać ablację termiczną przerzutów płucnych. Liczba jednostronnych zmian w płucach wynosi ≤3 (≤5 dla obu płuc); maksymalna średnica największego guza przerzutów mnogich wynosi ≤3 cm; maksymalna średnica jednostronnego pojedynczego guza przerzutowego wynosi ≤5 cm, bez przerzutów w innych miejscach. U pacjentów z obustronnymi przerzutami do płuc nie zaleca się jednoczesnej obustronnej ablacji,

³⁷ Ye, X., Fan, W., Wang, H., Wang, J., Wang, Z., Gu, S., ... & Huang, G. (2018). Expert consensus workshop report: Guidelines for thermal ablation of primary and metastatic lung tumors (2018 edition). *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 14(4), 730.

Towarzystwo naukowe, kraj/region	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • wskazania do ablacji paliatywnej: jeśli maksymalna średnica guza wynosi >5 cm lub liczba jednostronnych zmian w płucach wynosi >3 (>5 dla obu płuc). W przypadku opornego na leczenie bólu spowodowanego inwazją guza na żebra lub trzon kręgu, ablacja może być wykonana w miejscowej kości, która jest zaatakowana przez guz, dzięki czemu można uzyskać efekt przeciwbólowy. <p>Przeciwwskazania do ablacji termicznej: ze względu na doskonałą tolerancję przezsłonnej terapii termicznej trudno jest wskazać bezwzględne przeciwwskazania do ablacji termicznej płuc, z wyjątkiem pacjentów z nieuleczalnymi koagulopatiami. Przeciwwskazania są następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy ze źle kontrolowanym zakażeniem lub radioaktywnym zapaleniem wokół zmian (popromienne zapalenie skóry) oraz zakażeniem lub owrzodzeniem miejsca wkłucia, • chorzy z ciężkim włóknieniem płuc, zwłaszcza polekowym, • pacjenci z dużą tendencją do krwawień, z liczbą płytek krwi $\leq 50 \times 10^9/L$ i ciężkimi zaburzeniami krzepnięcia. Terapia przeciwzakrzepowa i/lub leki przeciwplytkowe powinny być odstawione na co najmniej 5-7 dni przed ablacją, • chorzy ze źle kontrolowanym złośliwym wysiękiem opłucnowym ipsilateralnym w zmianach ablacyjnych, • chorzy z ciężką dysfunkcją wątroby, nerek, serca, płuc i mózgu, ciężką niedokrwistością i odwodnieniem oraz ciężkimi zaburzeniami metabolizmu żywieniowego, których nie można skorygować lub poprawić w krótkim czasie oraz chorzy z ciężkim zakażeniem ogólnoustrojowym i wysoką gorączką ($>38.5^\circ C$), • pacjenci z rozległymi przerzutami pozapłucnymi, z oczekiwanym czasem przeżycia <3 miesięcy, • pacjenci z wynikiem ECOG >3. <p>Przygotowanie do zabiegu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena pacjenta i badania obrazowe: badanie fizykalne i ostatnie badania obrazowe. Przygotowanie powinno odbywać się z udziałem wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów (torakochirurgia, onkologia medyczna, radioterapia, medycyna interwencyjna, obrazowanie itp.). TK klatki piersiowej z wzmocnieniem kontrastowym (w ciągu 2 tygodni) jest kluczowym elementem oceny obrazowej przed zabiegiem. Należy wykonać skanowanie kości i MRI mózgu w celu zbadania zaawansowania nowotworu. Skany PET-CT są zalecane, jeśli można nimi wykluczyć lub wykryć odległe przerzuty. Biopsję można przeprowadzić na węzłach chłonnych śródpiersia z podejrzeniem przerzutów. U pacjentów, u których można wykonać ablację leczniczą, przed zabiegiem zaleca się wykonanie badania PET-CT w celu określenia dokładnej oceny zaawansowania nowotworu. <p>Badania laboratoryjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku pierwotnego raka płuca należy przed zabiegiem wykonać przezsłonną biopsję zmiany lub bronchoskopię fiberskopową jako potwierdzenie rozpoznania. Gdy zmiana przerzutowa nie jest typowa, zaleca się wykonanie biopsji zmiany przed zabiegiem. <p>Ocena natychmiastowej odpowiedzi na leczenie: pod koniec zabiegu należy wykonać powtórny skan TK dużego zakresu (najlepiej całego płuca) w celu oceny natychmiastowej odpowiedzi: 1) wstępnej oceny sukcesu technicznego; 2) obserwowania zakresu ablacji.</p> <p>Ablacja w połączeniu z innymi terapiami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • połączenie ablacji z radioterapią może poprawić miejscową kontrolę guza i przedłużyć przeżycie pacjentów z rakiem płuca, bez wzrostu ryzyka zdarzeń niepożądanych, • stopniowo wzrasta liczba badań nad połączeniem ablacji i chemioterapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) w zaawansowanym stadium. Ablacja w połączeniu z chemioterapią przynosi pewne korzyści, takie jak poprawa wskaźn ka kontroli miejscowej guza i wydłużenie przeżycia chorych, • lokalna ablacja z kontynuacją leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej może być stosowana jako strategia leczenia w zaawansowanym NSCLC, w którym rozwinęła się choroba oligoprogresywna.
<p>SIR 2021³⁸</p> <p>The Society of Interventional Radiology</p>	<p>Rekomendacje dotyczą przezsłonnej ablacji niedrobnokomórkowego raka płuca.</p> <p>Przezsłonna ablacja guza pod kontrolą badań obrazowych (ang. <i>image-guided tumor ablation</i>, IGTA) może być wykonana przy użyciu różnych metod energetycznych, takich jak RFA, MWA lub krioablacja.</p>

³⁸ Genshaft, S. J., Suh, R. D., Abtin, F., Baerlocher, M. O., Chang, A. J., Dariushnia, S. R., Devane, A. M., Faintuch, S., Himes, E. A., Lisberg, A., Padia, S., Patel, S., Tam, A. L., Yanagawa, J. (2021). Society of Interventional Radiology Multidisciplinary Position Statement on percutaneous ablation of non-small cell lung cancer and metastatic disease to the lungs. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 32(8). <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2021.04.024>.

Towarzystwo naukowe, kraj/region	Zalecenia
(USA)	<p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z NSCLC w stadium IA ablacja pod kontrolą badań obrazowych jest bezpieczną i skuteczną terapią z minimalnymi powikłaniami i akceptowalnymi długoterminowymi wynikami onkologicznymi oraz dotyczącymi przeżycia, które są porównywalne dla radioterapii stereotaktycznej i resekcji podskórnej (<i>jakość dowodów: C; siła rekomendacji: umiarkowana</i>), • ablacja pod kontrolą badań obrazowych jest bezpieczną i skuteczną opcją leczenia dla pacjentów z nawrotem NSCLC (<i>jakość dowodów: C; siła rekomendacji: umiarkowana</i>), • ablację należy rozważyć równolegle z resekcją chirurgiczną i SBRT u pacjentów wymagających zachowania funkcji miększu płuca (<i>jakość dowodów: C; siła rekomendacji: umiarkowana</i>), • u niektórych pacjentów, w tym u chorych z ograniczoną liczbą małych (≤ 3 cm) przerzutów do płuc, wskazane może być zastosowanie termoablacji pod kontrolą badań obrazowych (<i>jakość dowodów: C, siła rekomendacji: słaba</i>), • RFA, MWA i krioablacja są odpowiednimi metodami ablacji pod kontrolą badań obrazowych pierwotnych lub wtórnych guzów płuc. Metoda ablacji powinna być określona na podstawie charakterystyki zmiany oraz próby ograniczenia ryzyka oraz powinna być pozostawiona do decyzji lekarza przeprowadzającego zabieg (<i>jakość dowodów: C, siła rekomendacji: słaba</i>), • biopsja guzów płuc jest zalecana przed lub podczas ablacji, jeśli jest to bezpieczne i możliwe (<i>jakość dowodów: D; siła rekomendacji: słaba</i>), • przyszłe badania w postaci badań porównawczych (RCT lub poprawnie zaprojektowane badania kohortowe) są niezbędne w celu dostarczenia danych naukowych dotyczących skuteczności ablacji pod kontrolą badań obrazowych u pacjentów z nieoperacyjnym stadium I NSCLC, nawrotowym NSCLC oraz chorobą płuc z przerzutami (<i>jakość dowodów: E; siła zalecenia: umiarkowana</i>).

6.1.3. Podsumowanie

- Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że krioablacja jest rekomendowaną interwencją w leczeniu guzów nowotworowych klatki piersiowej (CRT 2018, SIR 2021).
- Krioablacja guzów uważana jest za bezpieczną procedurę, która rzadko powoduje poważne powikłania (SIR 2021).
- Wskazania do krioablacji w odnalezionych wytycznych obejmują następujące kryteria:
 - pierwotne guzy płuc u pacjentów niekwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego (CRT 2018), w tym w tym zawężenie do niedrobnokomórkowego raka płuca (SIR 2021),
 - wtórne guzy płuc (CRT 2018),
 - leczenie paliatywne (CRT 2018).
- Przeciwwskazaniem do przeprowadzenia krioablacji są koagulopatie (CRT 2018).
- Krioablację cechuje wysoka precyzja, która może być ważna w leczeniu guzów przylegających do wrażliwych struktur. W przypadku guzów położonych ≤ 1 cm od opłucnej lub powikłanych destrukcją kości z powodu przerzutów do kości, krioablacja jest znacząco lepsza niż RFA i MWA (CRT 2018).
- Zalecane badania obrazowe w przypadku wykonywania krioablacji obejmują TK, MRI i PET-CT, a w przypadku guzów położonych blisko lub przylegających do ściany klatki piersiowej można zastosować USG (CRT 2018).
- Podkreśla się rolę zespołu multidyscyplinarnego kwalifikującego pacjentów do procedury (CRT 2018).

6.2. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

6.2.1. Metodyka

W dniach 07–14.11.2022 r. dokonano przeszukania stron internetowych zagranicznych agencji HTA oraz innych organizacji działających w ochronie zdrowia. Zastosowano następujące słowa kluczowe: *cryoablation, palliative ablation, lung neoplasm, lung cancer, primary lung tumor, secondary lung tumor, thoracic cancer, mediastinum cancer, pleura cancer, funding, financing, reimbursement, policy*.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne, wolnotekstowe wyszukiwanie w przeglądarce *google.pl* oraz bazie *tripdatabase.com* odnoszące się do statusu refundacyjnego krioablacji guzów nowotworowych klatki piersiowej. Wyszukiwanie przeprowadzono na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania (<http://www.nice.org.uk/>, <http://www.dh.gov.uk/en/index.htm>, <https://www.england.nhs.uk>),
- Szkocja (<http://www.scottishmedicines.org.uk>, <https://www.nss.nhs.scot/>),
- Walia (<http://www.wales.nhs.uk/>, <https://awttc.nhs.wales/>, <https://whssc.nhs.wales/>),
- Irlandia (<http://www.ncpe.ie/>), <https://www.hiqa.ie/>, <https://www.hse.ie/eng/>, <https://www.gov.ie/en/>)
- USA (<https://www.ahrq.gov/>),
- Kanada (<http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>),
- Francja (<http://www.has-sante.fr/>),
- Holandia (<http://www.zorginstituutnederland.nl/>),
- Niemcy (<https://www.g-ba.de/>, <http://www.dimdi.de/dynamic/en/hta/db/index.htm>, <https://www.iqwig.de/>),
- Belgia (<https://kce.fgov.be/en/health-technology-assessment>),
- Dania (<http://www.sst.dk/English/DACEHTA.aspx>),
- Szwecja (<http://www.sbu.se/sv/Publicerat/>),
- Australia (<http://www.health.gov.au>, <http://www.adelaide.edu.au/ahta/>),
- Nowa Zelandia (<http://www.healthsac.net/publications/publications.php>),
- Czechy (<https://www.mzcr.cz/>),
- Słowacja (<https://www.uvzsr.sk/en/>),
- Węgry (<https://ogyei.gov.hu/nyitoldal>).

6.2.2. Charakterystyka rekomendacji refundacyjnych dotyczących krioablacji

W opracowaniu ujęto łącznie 6 dokumentów opublikowanych w roku 2022 zawierających wytyczne refundacyjne dotyczące krioablacji u pacjentów z guzem nowotworowym klatki piersiowej. Podsumowanie najważniejszych informacji przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 18. Opis rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Kraj/region, rok	Rekomendacje/wskazania
<p>NHS 2022³⁹</p> <p>National Health Service England</p> <p>(Wielka Brytania)</p>	<p>Ceny jednostkowe 2022/23 za opiekę nad przyjętym pacjentem oraz procedury ambulatoryjne – wskazane kody oraz JGP⁴⁰ objętych <i>National Tariff Payment System</i> dotyczące finansowania RFA, MWA i krioablacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • JGP AB15Z: ablacja o częstotliwości radiowej lub krioablacja w leczeniu bólu: <ul style="list-style-type: none"> ○ procedura ambulatoryjna: 921 GBP, ○ taryfa łączona <i>day case/elective</i>⁴¹ (ang. <i>combined day case / ordinary elective spell tariff</i>): 921 GBP, ○ długość hospitalizacji – <i>elective</i> (ang. <i>ordinary elective long stay trim point</i>): 5 dni, ○ taryfa <i>non-elective</i>⁴² (ang. <i>non-elective spell tariff</i>): 1013 GBP, ○ długość hospitalizacji – <i>non-elective</i> (ang. <i>non-elective long stay trim point</i>): 5 dni, ○ taryfa za każdy dodatkowy dzień pobytu ponad limit (ang. <i>per day long stay payment for days exceeding trim point</i>): 266 GBP. • JGP YD01Z: przezkórna ablacja zmian w drogach oddechowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ procedura ambulatoryjna: brak, ○ taryfa łączona <i>day case/elective</i>: 4703 GBP, ○ długość hospitalizacji – <i>elective</i>: 5 dni, ○ taryfa <i>non-elective</i>: 5322 GBP, ○ długość hospitalizacji – <i>non-elective</i>: 6 dni, ○ taryfa za każdy dodatkowy dzień pobytu ponad limit: 270 GBP.
<p>Aetna 2022⁴³</p> <p>(Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wytyczne refundacyjne dotyczą krioablacji wtórnego nowotworu płuc wg Aetna</p> <p>Aetna uznaje krioablację za medycznie konieczną:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu przerzutów hemangiopericytoma do płuc, jeśli pacjent nie kwalifikuje się do zabiegu chirurgicznego i ma mniej niż 5 małych przerzutów, z których każdy ma mniej niż 3 cm średnicy, • w leczeniu zmian przerzutowych w płucach, jeśli pacjent nie kwalifikuje się do zabiegu chirurgicznego i ma 6 lub mniej zmian, z których każda ma mniej niż 4 cm średnicy. <p>Ubezpieczyciel pokrywa koszty, jeśli krioablacja jest uznana za medycznie konieczną wg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kodów Aktualnej Terminologii Proceduralnej (ang. <i>Current Procedural Terminology, CPT</i>): 0441T, 20982, 20983, 31641, 32994, 33254, 33256, +33257, +33259, 43229, 43270, 50250, 50593, 55873, 57511, 6460, 67101, 67101, 67108, +93657, • kodów klasyfikacji ICD-10: <ul style="list-style-type: none"> ○ C34.00–C34.92: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca [złośliwa niedrożność wewnątrzoskrzelowa], ○ C78.00–C78.02: wtórny nowotwór złośliwy płuc, ○ D02.20–D02.22: rak <i>in situ</i> (oskrzela i płuca).
<p>BCNBC 2022⁴⁴</p> <p>Blue Care Network Benefit Coverage</p> <p>(Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wytyczne refundacyjne dotyczą krioablacji nowotworów płuc wg Blue Care Network Benefit Coverage</p> <p>Dokument odnosi się do wszystkich typów krioablacji: otwartej techniką chirurgiczną lub zamkniętej metodą laparoskopową lub pod kontrolą ultrasonograficzną.</p> <p>Oświadczenie dotyczące polityki medycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ustalono bezpieczeństwo i skuteczność ablacji kriochirurgicznej w leczeniu raka płuc. Można ją uznać za przydatną opcję terapeutyczną, gdy jest medycznie wskazana. <p>Kryteria włączenia</p> <p>Ablacja kriochirurgiczna w leczeniu raka płuca, gdy spełnione jest jedno z kryteriów:</p>

39 NHS England. (2022). *National Tariff 2022/23: documents and policies*. Pozyskano z https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/11/22-23NT_Annex-A-National-tariff-workbook_Apr22.xlsx, dostęp 14.11.2022 r.

40 Przypis AOTMiT: angielski odpowiednik jednorodnych grup pacjentów (JGP).

41 Przypis AOTMiT: ang. *elective* – związane z grupą HRG.

42 Przypis AOTMiT: ang. *non-elective* – niezwiązane z grupą HRG.

43 Aetna. (2022). *Cryoablation*. Pozyskano z: https://www.aetna.com/cpb/medical/data/100_199/0100.html, dostęp 14.11.2022 r.

44 Blue Care Network Benefit Coverage. (2022). *Cryoablation of Tumors Located in the Kidney, Lung, Breast, Pancreas, or Bone*. Pozyskano z: <https://www.bluecrossma.org/medical-policies/sites/g/files/cspkws2091/files/acquiadam-assets/260%20Cryoablation%20of%20Tumors%20Located%20in%20the%20Kidney%2C%20Lung%2C%20Breast%2C%20Pancreas%2C%20or%20Bone.pdf>, dostęp 16.11.2022 r.

Kraj/region, rok	Rekomendacje/wskazania
	<ul style="list-style-type: none"> • pacjent ma niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnym stadium zaawansowania i nie kwalifikuje się do zabiegu chirurgicznego; lub • pacjent wymaga paliatywnego leczenia z powodu zmiany utrudniającej oddychanie w centralnych drogach oddechowych. <p>Kody CTP: 20983, 32994, 50250, 50542, 50593.</p> <p>Rozporządzenia rządowe: Poziom krajowy: nie ma krajowego określenia zakresu stosowania, które dotyczyłoby wskazań wymienionych w niniejszej rekomendacji. Poziom lokalny: istnieje lokalne ustalenie zakresu (L30312) zatytułowane "Terapia ablacyjna", wycofane 09.30.2015 r.</p> <p>Pierwotne raki piersi, płuc, żołądka, trzustki, gruczolakoraki nieznanego pochodzenia i inne pierwotne raki, które są szeroko rozsiane, a jednocześnie występują przerzuty do wątroby, nie są odpowiednie dla stosowania ablacji kriochirurgicznej.</p> <p>Nowotwory płuc: brak dla krioablacji.</p>
<p>BSC 2022⁴⁵</p> <p>Boston Scientific Corporation</p> <p>(Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wytyczne refundacyjne dotyczą krioablacji nowotworów płuc wg Boston Scientific Corporation</p> <p>Kody CTP dla przezsłonnej krioablacji nowotworów płuc:</p> <p>Świadczenia lekarskie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 32994: w placówce⁴⁶: 440 USD, nie w placówce⁴⁷: 5313 USD, • 32408: w placówce: 154 USD, nie w placówce: 918 USD, • 76942: w placówce 31 USD, nie w placówce: 60 USD, • 77012: w placówce: 72 USD, nie w placówce: 147 USD, • 77021: w placówce: 71 USD, nie w placówce: 444 USD. <p>Kody Klasyfikacji Płatności Ambulatoryjnych (ang. Ambulatory Payment Classification, APC):</p> <p>OPPS / świadczenia ambulatoryjnym wymagające hospitalizacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5361 – stawka systemu płatności prospektywnych dla pacjentów ambulatoryjnych (ang. The Outpatient Prospective Payment System, OPSS): 5168 USD; stawka dla Centrum Chirurgii Ambulatoryjnej (ang. Ambulatory Surgical Center, ASC): 3447 USD, • 5072 – stawka OPSS: 1437 USD; stawka ASC: 608 USD. <p>Wskazania wg kodów ICD-10 objęte refundacją:</p> <ul style="list-style-type: none"> • C33: nowotwór złośliwy tchawicy, • C34: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca, • C37: nowotwór złośliwy grasicy, • C38: nowotwór złośliwy śródpiersia/opłucnej, • C45.0: międzybłoniak opłucnej, • C76.1: nowotwór złośliwy klatki piersiowej, • C77.1: wtórny i nieokreślony nowotwór węzłów chłonnych wewnątrz klatki piersiowej • C78.0: wtórny nowotwór złośliwy płuca, • C78.1: wtórny nowotwór złośliwy śródpiersia, • C78.2: wtórny nowotwór złośliwy opłucnej, • C7A.090: rakowiak oskrzela i płuca • C7A.091: rakowiak grasicy, • C96.Z: inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfoidalnej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych, • D02.: rak <i>in situ</i> tchawicy, oskrzeli, płuc, układu oddechowego, • D14.2: nowotwór niezłośliwy tchawicy, • D14.3: nowotwór niezłośliwy oskrzeli i płuca,

⁴⁵ Boston Scientific Corporation. (2022). Cryoablation2022 Billing and Coding Guide. Pozyskano z: https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/Reimbursement/peripheral-intervention/pdf/cryoablation_coding_and_reimbursement_guide.pdf, dostęp 16.11.2022 r.

⁴⁶ ang. facility – poziom płatności dla lekarza za profesjonalne usługi świadczone w placówce, takiej jak szpital lub centrum chirurgii ambulatoryjnej

⁴⁷ ang. non-facility – poziom płatności za usługi profesjonalne świadczone przez lekarza w środowisku pozainstytucjonalnym, takim jak gabinet lekarski

Kraj/region, rok	Rekomendacje/wskazania
	<ul style="list-style-type: none"> • D15.0: nowotwór niezłośliwy grasicy, • D15.2: nowotwór niezłośliwy śródpiersia, • D19.0: nowotwór niezłośliwy międzybłónka: międzybłoniak opłucnej, • D38.: nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tchawicy, oskrzeli, płuc, opłucnej, śródpiersia i grasicy, • D3A.090: niezłośliwy guz rakowy oskrzeli i płuc, • D3A.091: niezłośliwy guz rakowy grasicy, • E32.8: inne choroby grasicy, • J91.0: wysięk opłucnowy w przebiegu chorób sklasyfikowanych gdzie indziej • J98.51: zapalenie śródpiersia, • J98.59: inne choroby śródpiersia, • R22.2: tułów, zlokalizowany obrzęk, guz lub guzek, • R59.0: lokalnie powiększone węzły chłonne, • R59.1: uogólnione powiększenie węzłów chłonnych. <p>Średnia krajowa płatność dla pacjentów <i>Medicare</i> za hospitalizację na podstawie Grupy Powiązanej z Diagnozą (ang. <i>Diagnosis Related Group, DRG</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 163 – duży zabieg w obrębie klatki piersiowej z poważnymi powikłaniami i/lub chorobami współistniejącymi (ang. <i>major complications and/or comorbidities, MCC</i>): 33016 USD, • 164 – duży zabieg w obrębie klatki piersiowej z powikłaniami i/lub chorobami współistniejącymi (ang. <i>complications and/or comorbidities, CC</i>): 17512 USD, • 165 – duży zabieg w obrębie klatki piersiowej bez CC/MCC: 12639 USD.
<p>PS 2022⁴⁸</p> <p>PacificSource</p> <p>(Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wytuczne refundacyjne dotyczą kriochirurgicznej ablacji w pierwotnym niedrobnokomórkowym raku płuca lub wtórnym raku płuca</p> <p>Dokument odnosi się do wszystkich typów krioablacji: otwartej techniką chirurgiczną lub zamkniętej metodą laparoskopową lub pod kontrolą ultrasonograficzną.</p> <p>Kryteria kliniczne objęcia refundacją (komercyjnie):</p> <p>Ablacja kriochirurgiczna:</p> <p><i>PacificSource</i> może uznać ablację kriochirurgiczną w leczeniu guzów płuc za medycznie konieczną, gdy spełnione jest JEDNO z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca, gdy u pacjenta występuje 44ie drobnokomórkowy rak płuca we wczesnym stadium (stadium I oraz w wybranych węzłach negatywne stadium IIA), • ubezpieczony wymaga paliatywnego leczenia obturacyjnej zmiany centralnych dróg oddechowych. <p>Medicaid</p> <p><i>PacificSource Community Solutions</i> postępuje zgodnie z wytycznymi nr 173 z listy priorytetów usług zdrowotnych Oregon Health Plan i uważa, że brak jest wystarczających dowodów skuteczności dla ablacji mikrofalowej guzów płuc.</p> <p>Medicare</p> <p><i>PacificSource Medicare</i> stosuje się do wytycznych I kryteriów <i>Centers for Medicare & Medicaid Services</i> (CMS). W przypadku braku wewnętrznych wytycznych, kryteriów CMS oraz kryteriów opartych na dowodach, wnioski są rozpatrywane indywidualnie w celu określenia pokrycia i konieczności medycznej.</p>
<p>HCA 2022⁴⁹</p> <p>Health Care Authority</p> <p>(Stany Zjednoczone)</p>	<p>Dokument wskazuje na zasady przyjmowania limitów pokrycia w ramach Jednolitego Planu Medycznego</p> <p>Limity są określane decyzją <i>Health Technology Clinical Committee</i> lub dokumentem rekomendacyjnym <i>Regence BlueShield</i>.</p> <p>HTCC jest komitetem niezależnych pracowników ochrony zdrowia, który dokonuje przeglądu wybranych technologii medycznych (świadczeń) w celu określenia warunków, na podstawie których świadczenie zostanie uwzględnione jako świadczenie objęte ubezpieczeniem oraz kryteria, na podstawie których plan musi podjąć decyzję czy świadczenie jest konieczne z medycznego punktu widzenia. HTCC bierze pod uwagę publiczne komentarze oraz dowody naukowe dotyczące bezpieczeństwa, skuteczności i opłacalności świadczeń przy ich ustalaniu. Dokument wskazuje wspólne postępowanie w przypadku: kriochirurgicznej ablacji różnych guzów litych poza wątrobą, ablacji mikrofalowej guza (MWA) oraz ablacji o częstotliwości radiowej (RFA) guzów innych niż wątroba.</p>

⁴⁸ Pacific Source. (2022). Ablative Treatments for Lung Tumors. Pozyskano z: <https://pacificsource.com/media/28876>, dostęp 17.11.2022 r.

⁴⁹ Health Care Authority. (2022). Uniform Medical Plan coverage limits.

6.2.3. Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano i opisano dwie rekomendacje refundacyjne dotyczące zastosowania krioablacji guzów nowotworowych klatki piersiowej: Wielka Brytania (NHS 2022) oraz Stany Zjednoczone (różne towarzystwa ubezpieczeniowe: Aetna 2022, BCNBC 2022, BSC 2022, PS 2022 oraz HCA 2022).

- NHS England (Wielka Brytania) wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją przezskórnej krioablacji zmian w drogach oddechowych oraz krioablacji w leczeniu bólu. W rekomendacji określono koszt jednostkowy na okres 2022/2023 w postaci taryfy łączonej (*day case/elective*), taryfy związanej z określoną grupą JGP oraz taryfy niezwiązanej z określoną grupą JGP.
- W Stanach Zjednoczonych nie wydano jednolitego dokumentu o zasięgu krajowym w ramach programu *Medicare* lub *Medicaid* odnoszącego się do rekomendacji refundacyjnych zastosowania krioablacji guzów nowotworowych klatki piersiowej. Towarzystwa ubezpieczeniowe w ramach oferowanych planów ubezpieczonych mogą decydować o objęciu refundacją krioablacji guzów. Najczęściej określają warunki refundacji krioablacji w określonych stanach klinicznych oraz wysokość poziomu refundacji w zależności od zastosowanych procedur i poziomów opieki (Aetna 2022, BCNBC 2022, BSC 2022, PS 2022 oraz HCA 2022).

7. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

7.1. Metodyka

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono w dniu 3.11.2022 r. w następujących elektronicznych bazach informacji medycznej:

- MEDLINE (via Ovid),
- EMBASE (via Ovid),
- Cochrane Library.

Strategie wyszukiwania dowodów naukowych wraz z wynikami wyszukiwania w poszczególnych bazach oraz diagramy selekcji przedstawiono w Aneksie (Załączniki 2 i 3).

Przegląd dowodów naukowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania przezskórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (ICD-10: C34, C38, C78.0, C78.1, C78.2) został przeprowadzony zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia i wykluczenia według schematu PICOS.

Tabela 19. Kryteria włączenia i wykluczenia

Kategoria	Opis
Populacja docelowa	pacjenci ze złośliwymi guzami nowotworowymi klatki piersiowej (ICD-10: C34, C38, C78.0, C78.1, C78.2).
Interwencja	Krioablacja pod kontrolą tomografii komputerowej
Komparator	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Kliniczne punkty końcowe związane ze skutecznością i bezpieczeństwem
Typ badania	<ul style="list-style-type: none">• metaanalizy na podstawie wyników przeglądu systematycznego,• przeglądy systematyczne bez metaanaliz
Inne	Brak
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none">• <u>nieadekwatna populacja</u>: pacjenci z innym nowotworem niż guz nadnerczy• <u>nieadekwatne punkty końcowe</u>: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomii,• <u>niewłaściwy rodzaj badania</u>: opinie ekspertów, badania z randomizacją, badania quasi randomizowane, badania obserwacyjne, niesystematyczne przeglądy literatury,• <u>niewłaściwy typ publikacji</u>: artykuły pogładowe, listy do redakcji,• <u>niewłaściwa interwencja</u>: krioablacja inna niż przezskórna oraz krioablacja pod kontrolą innych badań niż tomografia komputerowa,• przeglądy systematyczne przeprowadzone tylko przez jednego autora (w związku z brakiem możliwości przeprowadzenia co najmniej dwóch niezależnych ocen w zakresie selekcji badań, ekstrakcji danych i oceny ryzyka błędu),• badania <i>in-vitro</i> i na zwierzętach,• publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych,• badania w języku innym niż angielski i polski.

Przeprowadzono dwuetapowy proces selekcji w oparciu o wyżej opisane kryteria włączenia i wyłączenia. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Kolejnym etapem była selekcja na podstawie pełnych tekstów artykułów. Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnie pracujących analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem trzeciego analityka).

Następnie przeprowadzono wyszukiwanie ukierunkowane na badania pierwotne w celu odnalezienia danych naukowych pochodzących z badań pierwotnych pozwalających na pełną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej. Kryteria włączenia w zakresie populacji docelowej, interwencji, komparatora, punktów końcowych były takie same jak w przypadku

badzeń pierwotnych, w zakresie typu badania włączano wyłącznie badania z grupą kontrolną (RCT, quasi-RCT, badania obserwacyjne).

7.2. Charakterystyka włączonych badań

7.2.1. Badania wtórne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego spełniającego kryteria włączenia.

7.2.2. Badania pierwotne

Tabela 20. Tabela podsumowująca włączone badania do przeglądu

Lp.	Badanie	Rodzaj badania	Interwencja	Komparator	Ocena jakości
1.	Yang 2021	Wieloośrodkowe badanie z randomizacją z grupami równoległymi	Przezkórna krioablacja pod kontrolą CT	Przezkórna koablacja pod kontrolą CT	Wysokie ryzyko błędu systematycznego dla pkt. końcowego: jakość życia i tolerancja bólu ⁵⁰ Pozostałe pkt. końcowe: pewne zastrzeżenia w odniesieniu do ryzyka błędu systematycznego ⁵¹
2.	Niu 2013	Badanie retrospektywne porównawcze	Przezkórna krioablacja pod kontrolą CT	Leczenie paliatywne	Poważne ryzyko błędu systematycznego ⁵²
3.	Gu 2011	Jednoośrodkowe badanie z randomizacją	Krioablacja następnie terapia celowana molekularnie (gefitin b)	Terapia celowana molekularnie (gefitin b)	Pewne zastrzeżenia w odniesieniu do ryzyka błędu systematycznego ⁵³

⁵⁰ Ocena za pomocą narzędzia Risk of Bias Tool 2.0. Pozyskano z: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>, dostęp z 12.12.2022 r.

⁵¹ Ocena za pomocą narzędzia Risk of Bias Tool 2.0. Pozyskano z: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>, dostęp z 12.12.2022 r.

⁵² Ocena za pomocą narzędzia Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I). Pozyskano z: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/home/current-version-of-robins-i>, dostęp z 12.12.2022 r.

⁵³ Ocena za pomocą narzędzia Risk of Bias Tool 2.0. Pozyskano z: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>, dostęp z 12.12.2022 r.

Tabela 21. Tabela charakterystyki badań pierwotnych włączonych do analizy

Yang 2021				
Co-ablation versus cryoablation for the treatment of stage III-IV non-small cell lung cancer: A prospective, noninferiority, randomized, controlled trial (RCT)				
Metodyka	Populacja	Krioablacja	Koablacja (ang. co-ablation)	Punkty końcowe
Wieloośrodkowe badanie z randomizacją prowadzone z grupami równoległymi 1:1 typu non-inferiority pacjenci rekrutowani do badania w latach 2013-2015	<p>Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. <i>non-small cell lung cancer</i>, NSCLC) w stadium III-IV</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Osoby dorosłe w wieku 18-80 lat, u których zdiagnozowano NSCLC w stadium III-IV o średnicy zmiany 2-5 cm, zmiany mierzalne i możliwe do usunięcia⁵⁴ Długość życia > 3 miesiące oraz gotowość do ukończenia całego badania <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zabieg inwazyjny przeprowadzony w ostatnim miesiącu Uprzednia chemioradioterapia przeprowadzona w ostatnich 2 miesiącach Niezdolność do przyjęcia pozycji leżącej na płasko Kobiety w ciąży lub w okresie laktacji Udział w innym badaniu klinicznym Udokumentowane aktywne zakażenie Choroba psychiczna Niekontrolowana koagulopatia lub zaburzenia krzepnięcia krwi Związane z guzem z niedodmą lub obturacyjnym zapaleniem płuc Nawrót po zastosowaniu innych form terapii w ciągu 3 miesięcy 	Przezkórna krioablacja pod kontrolą CT ⁵⁵	Przezkórna koablacja pod kontrolą CT ⁵⁶ Koablacja rozumiana jako multimodalne urządzenie do ablacji guza, które integruje zalety krioablacji i termoablacji o wysokiej intensywności	<ul style="list-style-type: none"> Wskaźnik zamrożenia tkanki nowotworowej (ang. <i>iceball coverage rate ICR</i>) po 1 miesiącu obserwacji⁵⁷ - odstąpiono od analizy w niniejszym raporcie Wskaźnik kontroli choroby (DCR) 1 miesiącu obserwacji⁵⁸ Zadowolenie z urządzenia - odstąpiono od analizy w niniejszym raporcie Tolerancja na ból⁵⁹ Jakość życia wg skali QOL Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem⁶⁰

⁵⁴ Zgodnie z 7. edycją klasyfikacji tumor-node-metastasis (TNM).

⁵⁵ Przeprowadzona z użyciem systemu do krioablacji Endo-Care. Podczas zabiegu został użyty argon i hel.

⁵⁶ Przeprowadzona z użyciem systemu do koablacji HJY CHS 800001 Co-ablation system. Podczas zabiegu został użyty ciekły azot.

⁵⁷ Zdefiniowany jako największa powierzchnia osiowa pokrycia lodowego podzielona przez maksymalny osiowy obszar zmiany.

⁵⁸ Na podstawie New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours.

⁵⁹ Oceniona za pomocą Numeric Rating Scale (NRS).

⁶⁰ Na podstawie Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the National Cancer Institute.

Charakterystyka pacjentów					
Liczebność		41 (42 zmiany)	40 (41 zmian)	Różnica statystycznie	nieistotna
Wiek (średnia [SD])		64,73 ± 8,95	62,49 ± 9,74	Różnica statystycznie	nieistotna
Płeć n (%) (M:K)		29 (72,5%): 11 (27,5%)	28 (68,3%): 13 (31,7%)	Różnica statystycznie	nieistotna
Lokalizacja guza n (%)	Centralna	12 (29,3%) Obwodowa	20 (47,6%)	Różnica statystycznie	nieistotna
	Obwodowa	29 (70,7%)	22 (52,4%)	Różnica statystycznie	nieistotna
Typ histologiczny n (%)	Rak płaskonabłonkowy	12 (29,3%)	11 (26,2%)	Różnica statystycznie	nieistotna
	Gruzołakorak	28 (68,3%)	29 (69%)	Różnica statystycznie	nieistotna
	Rak wielkokomórkowy	0 (0%)	1 (2,4%)	Różnica statystycznie	nieistotna
	Nieznany	1 (2,4%)	1 (2,4%)	Różnica statystycznie	nieistotna
Stadium n (%)	IIIa	11 (27,5%)	7 (17,1%)	Różnica statystycznie	nieistotna
	IIIb	7 (17,5%)	7 (17,1%)	Różnica statystycznie	nieistotna
	IV	22 (55%)	26 (63,4%)	Różnica statystycznie	nieistotna
	NA	0 (0%)	1 (2,4%)	Różnica statystycznie	nieistotna
Liczba kriosond na 1 pacjenta		16 (5) mm	14 (5)	Różnica statystycznie	nieistotna
Resekcja płuc w historii leczenia n (%)	Tak	16 (40,0%)	16 (39,0%)	Różnica statystycznie	nieistotna
	Nie	24 (60,0%)	25 (61,0%)	Różnica statystycznie	nieistotna
Radioterapia lub chemioterapia w historii leczenia n (%)	Tak	9 (22,5%)	16 (39,0%)	Różnica statystycznie	nieistotna
	Nie	31 (77,5%)	25 (61,0%)	Różnica statystycznie	nieistotna
Ryzyko sercowo-naczyniowe lub płucne n (%)	Tak	26 (65%)	20 (48,8%)	Różnica statystycznie	nieistotna
	Nie	14 (35%)	21 (51,2%)	Różnica statystycznie	nieistotna
Długa oś zmiany (cm) (średnia [SD])		4,00 ± 1,10	4,01 ± 0,96	Różnica statystycznie	nieistotna
Krótką oś zmiany (cm) (średnia [SD])		3,22 ± 1,05	3,25 ± 1,17	Różnica statystycznie	nieistotna
Największa powierzchnia zmiany (cm²) (średnia [SD])		13,99 ± 7,87	14,34 ± 7,24	Różnica statystycznie	nieistotna

Niu 2013				
Percutaneous cryoablation for stage IV lung cancer: A retrospective analysis				
Metodyka	Populacja	Krioablacja	Leczenie paliatywne	Punkty końcowe
Badanie retrospektywne porównawcze, pacjenci włączani do badania od sierpnia 2004 r. do lutego 2001 r.	<p>Pacjenci z rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stan sprawności wg skali Karnofsky'ego: ≥ 7 • Liczba płytek krwi $\geq 80 \times 10^9/L$ • Liczba białych krwinek $\geq 3 \times 10^9/L$ • Liczba neutrofilii $\geq 2 \times 10^9/L$ • Hemoglobina $\geq 90 \text{ g/L}$ • Międzynarodowy współczynnik czasu protrombinowego $\geq 1,5$ • Średnica największego guza pierwotnego lub przerzutowego $< 8 \text{ cm}$ w przedoperacyjnej tomografii komputerowej • Brak nadciśnienia tętniczego 3 st., ciężkiej choroby wieńcowej, mielosupresji, choroby układu oddechowego, przerzutów do mózgu i ostrej lub przewlekłej infekcji • Izolowana, nie rozproszona pierwotna i przerzutowa lokalizacja guza • Faza kompensacji czynnościowej płuc • Standardowy wskaźnik podstawowej funkcji wątroby i wodobrzusza $< 1 \text{ L}$ • Pacjent zdolny do współpracy podczas wykonywania zabiegu <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mnogość guzów płuc • Centralny rak płuc naciekający lub blokujący oskrzela główne • Odmowa operacji i chemioterapii lub poszukiwanie przez pacjenta dalszego leczenia po niepowodzeniu chemioterapii w innych ośrodkach • Ciężkie powikłania (np. nadciśnienie, wysięk opłucnowy, i wodobrzusze) • Podeszły wiek 	Przezkórna krioablacja pod kontrolą CT z implantacją nasion 125-jodu do guza u wybranych pacjentów (u pacjentów z rakiem płuca zlokalizowanym centralnie, nie dający się pokryć kriolesją; duża masa, której krioablacja nie mogła całkowicie usunąć; oraz lokalne przerzuty do małych węzłów chłonnych, które nie nadają się do kriochirurgii ze względu na ryzyko)	Leczenie paliatywne (chemioterapia, radioterapia, leczenie farmakologiczne)	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS) podczas 6,5 letniej obserwacji⁶¹ • Pow klania⁶²
Charakterystyka pacjentów				

⁶¹ Zaraportowane od miesiąca, w którym pacjent nastąpiła pierwsza diagnoza.

⁶² Zaraportowane zgodnie z klasyfikacją Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) v 4.0.

Liczebność	31	23	Nie szacowano	
Wiek średnia (zakres)	59 (zakres: 36-81) lat	56 (31-74) lat	Nie szacowano	
Płeć (M:K)	13:18	8:15	Nie szacowano	
Typ histologiczny	Gruźlakorak	18	15	Nie szacowano
	Rak płaskonabłonkowy	13	8	Nie szacowano
Zastosowane leczenie	Krioablacja	31	0	Nie szacowano
	Chemioterapia	9	23	Nie szacowano
	Leczenie chirurgiczne	3	0	Nie szacowano
	Radioterapia	0	8	Nie szacowano
Lokalizacja przerzutów	Kości	24 (43 zmiany)	17 (29 zmian)	Nie szacowano
	Wątroba	7 (13 zmian)	4 (10 zmian)	Nie szacowano
	Płuca	9 (11 zmian)	5 (8 zmian)	Nie szacowano
Gu 2011				
Cryoablation combined with molecular target therapy improves the curative effect in patients with advanced non-small cell lung cancer				
Metodyka	Populacja	Terapia celowana molekularnie (gefitinib) + krioablacja	Terapia celowana molekularnie	Punkty końcowe
Jednośrodkowe badanie z randomizacją, pacjenci (płeć żeńska) włączani od lipca 2007 do grudnia 2008	Pacjenci (kobiety) z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc (ang. <i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) z mutacją EGFR <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Histopatologicznie potwierdzone rozpoznanie Co najmniej jedna zmiana mierzalna zgodnie z RECIST Wyniki w normie następujących badań laboratoryjnych: morfologia wraz z oznaczeniem płytek krwi, testy czynnościowe wątroby i nerek, elektrokardiografia, testy czynnościowe płuc Ocena statusu palenia Obecność mutacji genu receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor</i> receptor, EGFR) <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Nieprawidłowe wyniki w zakresie układu krążenia oraz układu oddechowego tj. rozedma płuc, skłonność do intensywnych krwotoków 	przezkórna krioablacja pod kontrolą CT ⁶³ + gefitinib	Gefitinib	<ul style="list-style-type: none"> Regresja całkowita (ang. <i>complete regression</i>, CR) Regresja częściowa (ang. <i>partial regression</i>, PR) Stabilizacja choroby (ang. <i>stabilization of disease</i>, SD) Progresja choroby (ang. <i>progression of disease</i>, PD) Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS)
Charakterystyka pacjentów				
Liczebność	18	18	Różnica statystycznie	nieistotna

⁶³ Zabieg krioablacji wykonano przed doustnym podaniem Gefitinibu, 1 raz/dobę 250mg przez 28 dni jako 1 cykl leczenia. Całkowity czas terapii wynosił 6 miesięcy.

Wiek <70 lat		7	6	Różnica statystycznie	nieistotna
Wiek ≥ 70 lat		11	12	Różnica statystycznie	nieistotna
Wiek (średnia [zakres])		64 (52-75) lat		-	
Typ histologiczny guza	Gruzołakorak	10	12	Różnica statystycznie	nieistotna
	Rak płaskonabłonkowy	6	4	Różnica statystycznie	nieistotna
	Rak gruczołakowaty	2	2	Różnica statystycznie	nieistotna
Stadium zaawansowania⁶⁴	IIIB	5	7	Różnica statystycznie	nieistotna
	IV	13	11	Różnica statystycznie	nieistotna
Stan sprawności wg skali ECOG⁶⁵	3	4	6	Różnica statystycznie	nieistotna
	4	14	12	Różnica statystycznie	nieistotna

7.3. Wyniki

7.3.1. Badania wtórne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego spełniającego kryteria włączenia.

7.3.2. Badania pierwotne

Tabela 22. Tabela wyników dla badania Yang 2021

Yang 2021			
Co-ablation versus cryoablation for the treatment of stage III-IV non-small cell lung cancer: A prospective, noninferiority, randomized, controlled trial (RCT)			
Punkt końcowy	Krioablacja N=40	Koablacja N=41	Analiza statystyczna
Wskaźnik kontroli choroby po 1 miesiącu	38 (95%)	40 (97,6%)	Różnica: 3,3% (95% CI: -4,7;12,1%) p=0,463

⁶⁴ Zgodnie z klasyfikacją American Joint Committee on Cancer staging system, AJCC.

⁶⁵ Eastern Co-operative Oncology Group performance status.

Odpowiedź całkowita	11 (27,5%)	17 (41,5%)	Nie szacowano
Progresja choroby	24 (60%)	22 (53,7%)	Nie szacowano
Stabilność choroby	3 (7,5%)	1 (2,4%)	Nie szacowano
Odpowiedź częściowa	2 (5%)	1 (2,4%)	Nie szacowano
Tolerancja bólu	0,68 ± 1,07	0,46 ± 0,87	0,331
Różnica w QOL przed i po zastosowaniu leczenia	15,22 ± 5,05	13,47 ± 4,49	0,130
Bezpieczeństwo			
Powikłania ogółem	12 (30%)	12 (29,26%)	0,943
Odma opłucnowa	5 (12,5%)	4 (9,8%)	0,737
Wysięk opłucnowy	3 (7,5%)	2 (4,87%)	0,675
Krwioplucie	2 (5%)	6 (14,63%)	0,264
Wysięk osierdziowy	1 (2,5%)	0 (0%)	1,000
Miejscowe krwawienie w miejscu nakłucia	1 (2,5%)	0 (0%)	1,000
Podsumowanie			
Podsumowanie:			
W badaniu porównującym skuteczność i bezpieczeństwo systemów do koablacji oraz krioablacji u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc wykazano brak istotnie statystycznej różnicy we wskaźniku pokrycia lodem, kontroli choroby oraz częstości wystąpienia działań niepożądanych. Wyniki uzyskane po zastosowaniu systemu do koablacji oraz krioablacji autorzy uznali za równoważne. Ponadto wykazano, że w grupie koablacji mniejszy obszar zmiany związany był z lepszym wskaźnikiem kontroli choroby w okresie 1 miesiąca			
Ograniczenia:			
<ul style="list-style-type: none"> • Mała liczba pacjentów • Brak zaślepienia w grupie pacjentów i lekarzy przydzielonych do interwencji • Krótki okres obserwacji 			

Tabela 23. Tabela wyników dla badania Niu 2013

Niu 2013			
Percutaneous cryoablation for stage IV lung cancer: A retrospective analysis			
Punkt końcowy	Krioablacja N=31	Leczenie paliatywne N=18	Analiza statystyczna
Okres obserwacji	6,5 lat	6,5 lat	-
Przeżycie całkowite (OS) łącznie dla obu grup (mediana)	10 miesięcy (95% CI: 12,70; 14,02 miesiąca)		-
Przeżycie całkowite (mediana)	14 miesięcy	7 miesięcy	p=0,0009
OS ze względu na czas leczenia (mediana)	leczenie na czas (N=14) vs opóźnione leczenie (N=17): 10 miesięcy vs 18,5 miesiąca; p=0,0485	leczenie na czas (N=14) vs opóźnione leczenie (N=9): 7,5 miesiąca vs 7 miesięcy; p=0,9814	-
OS z różną częstotliwością leczenia (mediana)	zabieg pojedynczy (N=13) vs zabiegi wielokrotne (N=19): 14 miesięcy vs 18 miesięcy; p=0,0376	-	-

Zmniejszenie bólu o $\geq 50\%$ po 1 tygodniu od zabiegu (liczba pacjentów)	13 (41,9%)	Nie oceniano	-
Zmniejszenie o 50% przyjmowanych leków przeciwbólowych (liczba pacjentów)	8 (25,8%)	Nie oceniano	-
Poprawa w skali sprawności Karnofsky o $\geq 20\%$ (liczba pacjentów)	17 (54,8%)	Nie oceniano	-
Bezpieczeństwo			
Ciężkie powikłania tj. zawał serca w spoczynku, atak astmy i niewydolność oddechowa, złamania patologiczne, pęknięcie wątroby i niewydolność wątroby	0	0	-
Przemijające krwioplucie	16 pacjentów (51,6%)	Nie oceniano	-
Odma opłucnowa w momencie zakończenia zabiegu	12 pacjentów (38,7%)	Nie oceniano	-
Bradykardia	3 pacjentów (9,7%)	Nie oceniano	-
Niedociśnienie	4 pacjentów (12,9%)	Nie oceniano	-
Gorączka	6 pacjentów (19,3%)	Nie oceniano	-
Kaszel i płwocina z krwią	9 pacjentów (29%)	Nie oceniano	-
Łagodny krwotok do wątroby ⁶⁶	2 pacjentów (15%)	Nie oceniano	-
Małopłytkowość przemijająca w ciągu 1 tygodnia ⁶⁷	3 pacjentów (23%)	Nie oceniano	-
Ropień wątroby występujący 2 lub 4 dni po zabiegu ⁶⁸	2 pacjentów (15%)	Nie oceniano	-
Zgony związane z leczeniem	0	0	-
Podsumowanie			
<p>Podsumowanie: W badaniu wykazano, że przeżycie całkowite było istotnie dłuższe u pacjentów z rakiem płuc w IV stadium zaawansowania, u których zastosowano krioablację w porównaniu z pacjentami otrzymującymi wyłącznie leczenie paliatywne. Ponadto nie zaraportowano żadnych ciężkich powikłań ani zgonów związanych z leczeniem w żadnej z grup. Również u większości pacjentów leczonych krioablacją poprawił się stan sprawności (55%), zmniejszył się odczuwany ból u 42% oraz u jednej czwartej pacjentów zaobserwowano zmniejszenie o 50% przyjmowanych leków przeciwbólowych. Krioablacja może być dobrą opcją w przypadku pacjentów z guzami poniżej 8 cm w sytuacji, gdy leczenie chirurgiczne i chemioterapia nie są odpowiednimi opcjami.</p> <p>Ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mała liczba pacjentów w obu grupach; • Retrospektywny charakter badania; • Nie wszystkie wyn ki były mierzone i oceniane w obu grupach co utrudnia porównanie interwencji • W grupie otrzymującej krioablację, 50% pacjentów otrzymywało również implantację nasion 125-jodu do guza. 			

⁶⁶ Wygojenie nastąpiło w ciągu 5 dni po zastosowaniu leku hemostatycznego. U pacjentów z przerzutami z płuc do wątroby (N=13).

⁶⁷ U pacjentów z przerzutami z płuc do wątroby (N=13).

⁶⁸ Wyzdrowienie nastąpiło po zastosowaniu antybiotykoterapii i drenażu. U pacjentów z przerzutami z płuc do wątroby (N=13).

Tabela 24. Tabela wyników dla badania Gu 2011

Gu 2011			
Cryoablation combined with molecular target therapy improves the curative effect in patients with advanced non-small cell lung cancer			
Punkt końcowy	krioablacja +gefitinib N=18	gefitinib N=18	Analiza statystyczna
Okres obserwacji	6 miesięcy	6 miesięcy	Nd
Regresja całkowita (CR)	0	0	Brak istotności statystycznej
Regresja częściowa (PR)	10 (55,6%)	5 (27,8%)	p<0,05
Stabilizacja choroby (SD)	6 (33,3%)	9 (50,0%)	Brak istotności statystycznej
Progresja choroby (PD)	2 (11,1%)	4 (22,2%)	p<0,05
Przeżycie wolne od progresji choroby (PDFS)	8,4 ± 1,3 miesiące	5,2 ± 1,2 miesiące	p<0,05
1-roczyzny wskaźnik przeżycia	12 (66,7%)	6 (33,3%)	p<0,05 ⁶⁹
Bezpieczeństwo			
Krwawa plwocina	6/18 pacjentów (33,3%)	0	Nie oszacowano
Odma opłucnowa	3/18 pacjentów (16,7%)	0	Nie oszacowano
Wysięk opłucnowy	2/18 pacjentów (11,1%)	0	Nie oszacowano
Wysypka na skórze	20/36 pacjentów (55,6%)		-
Biegunka	12/36 pacjentów (33,3%)		-
Toksyczność 2/3 stopnia	2/36 pacjentów (5,6%)		-
Owrzodzenie w jamie ustnej	2/36 pacjentów (5,6%)		-
Śródmiąższowa choroba płuc	2/36 pacjentów (5,6%)		-
Podsumowanie			
<p>Podsumowanie: W badaniu wykazano, że krioablacja przeprowadzona przed terapią celowaną molekularnie (gefitinib) u pacjentek z zaawansowanym NSCLC daje lepsze wyniki dot. skuteczności klinicznej w porównaniu do grupy kobiet, w której zastosowano wyłącznie gefitinib. Odnotowano istotną statystycznie różnicę, na korzyść krioablacji, w następujących wynikach: regresja częściowa (55,6% vs 27,8%), progresja choroby (11,1% vs 22,2%), przeżycie wolne od progresji choroby (8,4 ± 1,3 miesiące vs 5,2 ± 1,2 miesiące) oraz 1-roczyzny wskaźnik przeżycia (66,7% vs 33,3%).</p> <p>Ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mała liczba pacjentów w obu grupach; • Brak informacji nt. zaślepienia; • Krótki okres obserwacji; • Populacja bardzo mocno wyselekcjonowana. 			

⁶⁹ Wartość p raportowana w badaniu Gu 2011, obliczenia własne: p=0,0499

7.4. Ocena pewności dowodów naukowych (GRADE) dla wybranych punktów końcowych z badań pierwotnych

Tabela 25. Tabela podsumowująca wyniki dla wybranych punktów końcowych z badania Niu 2013

Punkt końcowy	Populacja (liczba i typ badań)	Efekt względny (95% CI)	Różnica bezwzględna (różnica ryzyka z RFA) (95% CI)	Mediana długości przeżycia całkowitego		Pewność danych	Interpretacja
				Grupa krioablacji	Grupa leczenie paliatywne		
Przeżycie całkowite	49 (1 badanie obserwacyjne)	Nie szacowano	Nie szacowano	14 mies.	7 mies.	Nie szacowano. Wg ROBINS-I Poważne ryzyko błędu systematycznego	Długość czasu przeżycia pacjentów była istotnie statystycznie różna na korzyść grupy pacjentów, którzy przeszli krioablację w porównaniu z grupą otrzymującą leczenie paliatywne (14 mies. vs 7 mies.; p<0,0009)

Tabela 26. Tabela podsumowująca wyniki dla wybranych punktów końcowych z badania Yang 2021

Punkt końcowy	Populacja (liczba i typ badań)	Efekt względny (95% CI)	Różnica bezwzględna (różnica ryzyka z RFA) (95% CI)	Liczba zdarzeń		Pewność danych	Interpretacja
				Ryzyko w grupie krioablacji	Ryzyko w grupie koablacji		
Wskaźnik kontroli choroby po 1 miesiącu	81 (1 RCT)	RR 0,97 (0,89; 1,06)	2.9% mniej (10,7 mniej do 5,9 więcej)	38/40 (95,0%)	40/41 (97,6%)	⊕⊕○○ Low	Zastosowanie krioablacji może nie mieć wpływu na wskaźnik kontroli choroby po 1 miesiącu w porównaniu z koablacją. <i>Na podstawie danych mamy ograniczone przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego.</i>
Odpowiedź całkowita	81 (1 RCT)	OR 0,54 (0,21; 1,36)	14.0% mniej (29,1 mniej do 7,6 więcej)	11/40 (26,8%)	17/41 (42,5%)	⊕⊕○○ Low	Zastosowanie krioablacji może nie mieć wpływu na odsetek pacjentów osiągających odpowiedź całkowitą w porównaniu z koablacją. <i>Na podstawie danych mamy ograniczone przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego.</i>

Odpowiedź częściowa	81 (1 RCT)	OR 2,11 (0,18; 24,18)	2.6% więcej (2 mniej do 35,8 więcej)	2/40 (4,9%)	1/41 (2,5%)	⊕⊕○○ Low	Zastosowanie krioablacji może nie mieć wpływu na odsetek pacjentów osiągających odpowiedź częściową w porównaniu z koablacją. <i>Na podstawie danych mamy ograniczone przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego.</i>
Progresja choroby	81 (1 RCT)	RR 1,12 (0,76; 1,64)	6.3% więcej (12,6 mniej do 33,6 więcej)	24/40 (58,5%)	22/41 (52,5%)	⊕⊕○○ Low	Zastosowanie krioablacji może nie mieć wpływu na odsetek pacjentów z progresją choroby w porównaniu z koablacją. <i>Na podstawie danych mamy ograniczone przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego.</i>
Stabilność choroby	81 (1 RCT)	OR 3,24 (0,32; 32,57)	5.2% więcej (1,7 mniej do 43 więcej)	3/40 (7,3%)	1/41 (2,5%)	⊕⊕○○ Low	Zastosowanie krioablacji może nie mieć wpływu na odsetek pacjentów z chorobą stabilną w porównaniu z koablacją. <i>Na podstawie danych mamy ograniczone przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego.</i>
Różnica w QOL przed i po zastosowaniu leczenia	81 (1 RCT)	MD 1,75 (0,33; 3,83)	-	15,22 ± 5,05	13,47 ± 4,49	⊕⊕○○ Low	Zastosowanie krioablacji może nie mieć wpływu na jakość życia po zastosowaniu leczenia ocenianą skalą QOL w porównaniu z koablacją (p=0,130). <i>Na podstawie danych mamy ograniczone przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego.</i>
Powikłania ogółem	81 (1 RCT)	OR 1,04 (0,40; 2,69)	0,8% więcej (15,4 mniej do 23,6 więcej)	12/40	12/41	⊕⊕○○ Low	Zastosowanie krioablacji może nie mieć wpływu na odsetek powikłań w porównaniu z koablacją. <i>Na podstawie danych mamy ograniczone przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego.</i>

CI: przedział ufności; MD: średnia różnica; RR: ryzyko względne; OR: iloraz szans

Klasyfikacja danych naukowych wg GRADE:

Wysoka pewność – Pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego; dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.

Umiarkowana pewność – Umiarkowane przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego; nowe dane o wyższej jakości prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą zmienić to oszacowanie.

Niska pewność – Ograniczone przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego; prawdziwy efekt może znacznie się różnić od zaobserwowanego; dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie.

Bardzo niska pewność – Bardzo słabe przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego, prawdziwy efekt prawdopodobnie znacznie się różni od zaobserwowanego.

Wyjaśnienie przypisów:

- a. Brak protokołu badania
- b. Brak informacji o procesie randomizacji
- c. Pewne zastrzeżenia w kontekście błędów selekcji raportowanego wyniku, z uwagi na brak informacji pozwalających ocenić prawidłową ocenę analizowanego wyniku
- d. Zbyt mała liczba pacjentów badaniach, aby móc wykazać efekt (nie osiągnięto OIS)
- e. 95% przedział ufności (CI) przecina linię braku efektu/szeroki przedział ufności
- f. Wyłącznie jedno badanie oceniające punkt końcowy

Tabela 27. Tabela podsumowująca wyniki dla wybranych punktów końcowych z badania Gu 2011

Punkt końcowy	Populacja (liczba i typ badań)	Efekt względny (95% CI)	Różnica bezwzględna (różnica ryzyka z RFA) (95% CI)	Liczba zdarzeń		Pewność danych	Interpretacja
				krioablacja pod kontrolą CT+gefitinib	gefitinib		
Regresja całkowita	36 (1 RCT)	-	-	0/18	0/18	-	Punkt końcowy nie wystąpił w obu grupach.
Regresja częściowa	36 (1 RCT)	OR 3,25 (0,81; 13,03)	27,8% więcej (4 mniej to 55,6 więcej)	10/18 (55,6%)	5/18 (27,8%)	⊕⊕○○ Low	Istnieje niepewność odnośnie wpływu krioablacji wraz z leczeniem gefitin bem na występowanie regresji częściowej w porównaniu z leczeniem wyłącznie gefitin bem. <i>Na podstawie danych mamy ograniczone przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego.</i>
Stabilizacja choroby	36 (1 RCT)	OR 0,50 (0,13; 1,92)	16,7% mniej (38,5 mniej to 15,8 więcej)	6/18 (33,3%)	9/18 (50,0%)	⊕⊕○○ Low	Istnieje niepewność odnośnie wpływu krioablacji wraz z leczeniem gefitin bem na występowanie stabilizacji choroby w porównaniu z leczeniem wyłącznie gefitin bem. <i>Na podstawie danych mamy ograniczone przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego.</i>

Progresja choroby	36 (1 RCT)	RR 0,5 (0,1; 2,4)	11,1% mniej (20 mniej to 31,1 więcej)	2/18 (11,1%)	4/18 (22,2%)	⊕⊕○○ Low	Istnieje niepewność odnośnie wpływu krioablacji wraz z leczeniem gefitin bem na występowanie progresji choroby w porównaniu z leczeniem wyłącznie gefitin bem. <i>Na podstawie danych mamy ograniczone przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego.</i>
Przeżycie wolne od progresji choroby	36 (1 RCT)	MD 3,21 (2,39; 4,03]	MD 3,21 więcej (2,39 więcej to 4,03 więcej)	8,4 (1,3) mies.	5,2 (1,2) mies.	⊕⊕⊕○ Moderate	Zastosowanie krioablacji z leczeniem gefitinibem prawdopodobnie zwiększa przeżycie wolne od progresji w porównaniu z leczeniem samym gefitinibem. <i>Na podstawie danych mamy umiarkowane przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego.</i>
1-roczy wskaźnik przeżycia	36 (1 RCT)	OR 4,00 (1,00; 15,99)	33,3% więcej (0 mniej to 55,5 więcej)	12/18 (66,7%)	6/18 (33,3%)	⊕⊕○○ Low	Zastosowanie krioablacji z leczeniem gefitinibem prawdopodobnie może zwiększać odsetek pacjentów, którzy przeżyli rok po zabiegu w porównaniu z leczeniem samym gefitinibem, jednakże wyniki znajdują się na granicy istotności statystycznej (66,7% vs 33,3%; OR=4,00; (95%CI: 1,00; 15,99; p=0,0499). <i>Na podstawie danych mamy ograniczone przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego.</i>
<p><i>CI: przedział ufności; MD: średnia różnica; RR: ryzyko względne; OR: iloraz szans</i></p> <p>Klasyfikacja danych naukowych wg GRADE:</p> <p><i>Wysoka pewność – Pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego; dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.</i></p> <p><i>Umiarkowana pewność – Umiarkowane przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego; nowe dane o wyższej jakości prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą zmienić to oszacowanie.</i></p> <p><i>Niska pewność – Ograniczone przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego; prawdziwy efekt może znacznie się różnić od zaobserwowanego; dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie.</i></p> <p><i>Bardzo niska pewność – Bardzo słabe przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego, prawdziwy efekt prawdopodobnie znacznie się różni od zaobserwowanego.</i></p> <p>Wyjaśnienie przypisów:</p> <p>a. Brak protokołu badania</p> <p>b. Brak informacji o procesie randomizacji</p> <p>c. Pewne zastrzeżenia w kontekście błędu selekcji raportowanego wyniku, z uwagi na brak informacji pozwalających ocenić prawidłową ocenę analizowanego wyniku</p> <p>d. Zbyt mała liczba pacjentów badaniach, aby móc wykazać efekt (nie osiągnięto OIS)</p> <p>e. 95% przedział ufności (CI) przecina linię braku efektu/szeroki przedział ufności</p> <p>f. Wyłącznie jedno badanie oceniające punkt końcowy</p>							

7.5. Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania danych naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nie odnaleziono przeglądów systematycznych, które spełniałyby kryteria włączenia. Natomiast odnaleziono trzy badania pierwotne (2 badania z randomizacją, 1 badanie obserwacyjne z grupą kontrolną), które oceniały przezkórna krioablację pod kontrolą CT w porównaniu do różnych komparatorów. W związku z powyższym nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników. Populacją analizowaną byli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium III-IV (Yang 2021), z rakiem płuca w stadium IV (Niu 2013) oraz z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją EGFR (Gu 2011).

Dla porównania przezkórna krioablacja pod kontrolą CT versus przezkórna koablacja pod kontrolą CT (koablacja jest to multimodalny system do ablacji guza, który łączy zalety krioablacji i termoablacji o wysokiej intensywności) oceniano następujące punkty końcowe (badanie Yang 2021):

- Zaobserwowano wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli **kontrolę choroby po 1 miesiącu** w grupie koablacji w porównaniu z grupą, u której zastosowano krioablację, jednakże analiza statystyczna wykazała brak efektu na korzyść którejkolwiek interwencji. Ze względu na niską jakość danych mały ograniczoną pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego [RR=0,97; (95%CI: 0,89; 1,06)].
- W grupie pacjentów, u których zastosowano koablację **odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą** był wyższy w porównaniu z grupą krioablacji (42,5% vs 26,8%). Analiza statystyczna wykazała, że zastosowanie krioablacji może nie mieć wpływu na odsetek pacjentów osiagających odpowiedź całkowitą w porównaniu z koablacją. [OR=0,54; (95%CI: 0,21; 1,36)].
- W grupie pacjentów, u których zastosowano krioablację **odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową** był wyższy w porównaniu z grupą koablacji (4,9% vs 2,5%). Analiza statystyczna wykazała, że zastosowanie krioablacji może nie mieć wpływu na odsetek pacjentów osiagających odpowiedź częściową w porównaniu z koablacją [OR=2,11; (95%CI: 0,18; 24,18)].
- Odsetek pacjentów, u których wystąpiła **progresja choroby** był zbliżony w obu grupach (58,5% vs 52,5%). Analiza statystyczna wykazała, że zastosowanie krioablacji może nie mieć wpływu na odsetek pacjentów z progresją choroby w porównaniu z koablacją. Ze względu na niską jakość danych mały ograniczoną pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego [RR=1,12; (95%CI: 0,76; 1,64)].
- Odsetek pacjentów, u których osiągnięto **stabilną chorobę** był wyższy w grupie krioablacji w porównaniu z grupą otrzymującą koablację (7,3% vs 2,5%). Analiza statystyczna wykazała, że zastosowanie krioablacji może nie mieć wpływu na odsetek pacjentów z chorobą stabilną w porównaniu z koablacją. Ze względu na niską jakość danych mały ograniczoną pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego [OR=3,24; (95%CI: 0,32; 32,57)].
- Nie wykazano różnicy w **nasileniu bólu** pomiędzy grupami. **Różnica w QOL** przed i po zastosowaniu leczenia była podobna w obu grupach [15,22 ± 5,05 vs 13,47 ± 4,49; p=0,463].
- Odsetek pacjentów, u których wystąpiły **powikłania ogółem** był zbliżony w obu grupach (30% vs 29,2%). Analiza statystyczna wykazała, że zastosowanie krioablacji może nie mieć wpływu na odsetek pacjentów z powikłaniami w porównaniu z koablacją. Ze względu na niską jakość danych mały ograniczoną pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego [OR=1,04; (0,40; 2,69)].

Dla porównania przezkórna krioablacja pod kontrolą CT versus leczenie paliatywne oceniano następujące punkty końcowe (badanie Niu 2013):

- Długość czasu przeżycia pacjentów była istotnie statystycznie różna na korzyść grupy pacjentów, którzy przeszli krioablację w porównaniu z grupą otrzymującą leczenie paliatywne (14 mies. vs 7 mies.; p<0,0009).
- W grupie krioablacji **zmniejszenie bólu o ≥ 50% po 1 tygodniu od zabiegu** wystąpiło u 41,9% pacjentów.

- W grupie krioablacji zmniejszenie o **50% przyjmowanych leków przeciwbólowych** wystąpiło u 25,8% pacjentów.
- W grupie krioablacji **poprawa w skali sprawności Karnofsky o $\geq 20\%$** wystąpiła u 54,8% pacjentów.
- W żadnej grupie ocenianej nie wystąpiły **ciężkie powikłania**. Natomiast w grupie pacjentów otrzymujących krioablację wystąpiły następujące powikłania: przemijające krwioplucie (51,6%), odma opłucnowa (38,7%), bradykardia (9,7%), nadciśnienie (12,9%), gorączka (19,3%), Kaszel i płwocina z krwią (29%), łagodny krwotok do wątroby (12%), małopłytkowość przemijająca w ciągu 1 tygodnia (23%), ropień wątroby występujący 2 lub 4 dni po zabiegu (15%). Nie wystąpiły w żadnej grupie zgony związane z leczeniem.

Dla porównania przezskórna krioablacja następnie terapia celowana molekularnie (gefitinib) versus terapia celowana molekularnie (gefitinib) oceniano następujące punkty końcowe (badanie Gu 2011):

- Odsetek pacjentów, u których wystąpiła **regresja częściowa** był wyższy w grupie otrzymującej krioablację z gefitinibem w porównaniu z grupą otrzymującą wyłącznie gefitinib (55,6% vs 27,8%). Jednakże istnieje niepewność odnośnie do wpływu krioablacji wraz z leczeniem gefitinibem na występowanie regresji częściowej w porównaniu z leczeniem wyłącznie gefitinibem [OR=3,25; (95%CI: 0,81; 13,03)].
- U żadnego pacjenta w obu grupach nie wystąpiła **regresja całkowita**.
- Odsetek pacjentów, u których wystąpiła **stabilizacja choroby** był niższy w grupie otrzymującej krioablację z gefitinibem w porównaniu z grupą otrzymującą wyłącznie gefitinib (33,3% vs 50%). Jednakże istnieje niepewność w odniesieniu do wpływu krioablacji wraz z leczeniem gefitinibem na występowanie stabilizacji choroby w porównaniu z leczeniem wyłącznie gefitinibem [OR=0,50; (95%CI: 0,13; 1,92)].
- Odsetek pacjentów, u których wystąpiła **progresja choroby** był niższy w grupie otrzymującej krioablację z gefitinibem w porównaniu z grupą otrzymującą wyłącznie gefitinib (11,1% vs 22,2%). Jednakże istnieje niepewność w odniesieniu do kwestii wpływu krioablacji wraz z leczeniem gefitinibem na występowanie progresji choroby w porównaniu z leczeniem wyłącznie gefitinibem. [RR=0,50; (95%CI: 0,1; 2,4)].
- Zastosowanie krioablacji z leczeniem gefitinibem prawdopodobnie zwiększa **przeżycie wolne od progresji** w porównaniu z leczeniem samym gefitinibem (8,41 mies. vs 5,2 mies.; MD=3,21; (95%CI: 2,39; 4,03)].
- Zastosowanie krioablacji z leczeniem gefitinibem prawdopodobnie może zwiększać odsetek pacjentów, którzy przeżyli rok po zabiegu w porównaniu z leczeniem samym gefitinibem, jednakże wyniki znajdują się na granicy istotności statystycznej (66,7% vs 33,3%; OR=4,00; (95%CI: 1,00; 15,99; p=0,0499).
- **Powikłania** raportowano wyłącznie dla grupy pacjentów po zabiegu krioablacji i obejmowały wystąpienie: krwawej płwociny (33,3%), odmy opłucnowej (16,7%), wysięku opłucnowego (11,1%).

8. Przegląd analiz ekonomicznych

8.1. Metodyka

Efektywność ekonomiczną zastosowania krioablacji guzów nowotworowych klatki piersiowej oceniono na podstawie wyników przeglądu systematycznego analiz/badań ekonomicznych oraz raportów HTA. Kryteria włączenia/wykluczenia badań z przeglądu zostały opracowane zgodnie ze schematem PICOS (szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej).

W wyniku analizy zebranego materiału dowodowego oraz opinii ekspertów w niniejszym raporcie odstąpiono od przeprowadzania modelowania ekonomicznego ze względu na:

- niewielką liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia guzów płuc metodą krioablacji (wg eksperta od 10 do 70 pacjentów/rocznie),
- brak możliwości wiarygodnego określenia wszystkich potencjalnych wariantów leczenia systemowego pacjentów z guzem płuc. W analizowanym wskazaniu leczenie systemowe opiera się na wielu różnych schematach lekowych dostępnych dla pacjentów zarówno w ramach programów lekowych, jak i katalogu chemioterapii. Przerzuty do płuc mogą być efektem rozwoju szeregu nowotworów pierwotnych, dla których istnieją różne schematy lekowe stosowane w praktyce klinicznej.
- Ponadto uwzględnienie w analizie kosztów leczenia systemowego oznaczałoby konieczność uwzględnienia indywidualnych preferencji pacjenta, kosztów związanych z uzyskaniem lub brakiem uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz ewentualnej wznowy nowotworu i pojawienia się przerzutów.
- Nie ma także możliwości określenia odsetków pacjentów, którzy stosują określone schematy leczenia (przy tak małej liczbie pacjentów jest to tym bardziej utrudnione). Ponadto nie jest możliwe określenie, ile czasu w danym roku pacjent korzysta z leczenia systemowego przed zabiegiem krioablacji płuc.

Uwzględniając powyższe, uznano, że wyniki analizy ekonomicznej byłyby obciążone zbyt dużą niepewnością, aby można było na jej podstawie dokonać wiarygodnego wnioskowania o interwencji ocenianej. Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskowanie dotyczące efektywności kosztowej krioablacji oceniono w oparciu o wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Tabela 28. Kryteria włączenia i wykluczenia dla analizy efektywności ekonomicznej

Zmienna	Opis
Populacja docelowa	Chorzy z guzami klatki piersiowej
Interwencja	Krioablacja
Komparator	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Nie ograniczono
Metodyka badań klinicznych	Badania ekonomiczne, analizy HTA
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none">• doniesienia naukowe w języku innym niż polski i angielski,• abstrakty konferencyjne / publikacje z brakiem dostępu do pełnego tekstu,• inne badania nie spełniające kryteriów analizy ekonomicznej,• analizy kosztów korzyści (ang. <i>cost benefit analysis</i>, CBA).

Pierwotne źródło informacji dotyczących wyników stanowią następujące typy analiz ekonomicznych:

- analiza użyteczności kosztów (ang. *cost utility analysis*, CUA),
- analiza efektywności kosztów (ang. *cost effectiveness analysis*, CEA),
- analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*, CMA),
- analiza konsekwencji kosztów (ang. *cost consequences analysis*, CCA),

obejmujące zastosowanie krioablacji w leczeniu guzów klatki piersiowej. W analizie efektywności ekonomicznej wyszukiwano przeglądy systematyczne oraz pierwotne badania ekonomiczne (publikacje pełnotekstowe) oraz raporty oceny technologii medycznych (pełne raporty lub streszczenia). Analizy CBA zgodnie z wytycznymi AOTMiT nie są rekomendowane w polskich warunkach i w związku z tym nie zostały włączone do niniejszego opracowania.

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono w dniu 09.11.2022 r. w następujących elektronicznych bazach informacji medycznej:

- MEDLINE (*via* Ovid),
- EMBASE (*via* Ovid),
- *The Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (dostęp z <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>),
- rejestr analiz kosztów-efektywności CEAR - *Center for the Evaluation of Value and Risk in Health* (<https://cear.tuftsmedicalcenter.org/>).

Strategie wyszukiwania dowodów naukowych wraz z wynikami wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w rozdziale 14 (załącznik 5 i 6).

Proces selekcji przeprowadzono dwuetapowo w oparciu o wyżej opisane kryteria włączenia/wykluczenia. W pierwszym etapie analizowano tytuły oraz streszczenia, na podstawie których została opracowana lista badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy ekonomicznej. W drugiej kolejności przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne wersje publikacji, uwzględniając przy tym wszystkie kryteria włączenia do analizy. Następnie ustalono ostateczną listę badań, które poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności opisywanych wyników. Selekcja artykułów na podstawie pełnych tekstów została przeprowadzona przez dwóch pracujących niezależnie analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności opinii ostateczną decyzję podejmowano na drodze konsensusu z udziałem trzeciego analityka.

8.2. Wyniki

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania pierwotne/analizy ekonomiczne dotyczące zastosowania krioablacji w leczeniu guzów nowotworowych klatki piersiowej. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę włączonych badań z zakresu efektywności ekonomicznej wraz z kluczowymi wynikami.

Tabela 29. Charakterystyka włączonych badań/analiz ekonomicznych

L.p.	Badanie	Populacja/ interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki
Badania pierwotne				
1	Bang 2012 ⁷⁰	<ul style="list-style-type: none"> <u>Populacja:</u> oligometastatyczny niedrobnokomórkowy rak płuc (ang. <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>, NSCLC) <u>Interwencja:</u> krioablacja (w tym jako terapia uzupełniająca schematów lekowych) 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Typ analizy:</u> CEA <u>Uwzględnione koszty:</u> osobowe, materiałów zużywalnych, szpitalne, diagnostyki obrazowej; nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych <u>Próg opłacalności:</u> 100 000 USD/LYG <u>Stopa dyskontowa:</u> brak danych <u>Koszty przeliczone na rok:</u> brak danych <u>Jednostka monetarna:</u> USD <u>Horyzont analizy:</u> 11 miesięcy (mediana czasu obserwacji) <u>Perspektywa analizy:</u> płatnika publicznego 	<p><u>Wyniki:</u> W publikacji uwzględniono wyniki dla następujących lokalizacji guzów (odpowiednio: liczba guzów/liczba wykonanych krioablacji): płuca: 20/18, wątroba: 9/7; guzy powierzchniowe: 12/11, nadnercza: 7/7; przyaortalne/izolowane: 2/2, kości: 10/7. Przedstawione poniżej wyniki dotyczą kosztów i efektów zdrowotnych stosowania krioablacji oraz 6 lekowych schematów stosowanych w terapii NSCLC. Przeprowadzono również analizę ACER, w której oszacowano efektywność kosztową krioablacji jako terapii uzupełniającej dla każdego z 6 schematów lekowych.</p> <p><u>Koszty:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> krioablacja: 59 600 USD najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i>, BSC): 5 581 USD erlotynib: 16 487 USD cisplatyna + winorelbina: 15 564 USD cisplatyna + gemcytabina: 13 517 USD paklitaksel + cisplatyna: 18 709 USD paklitaksel + cisplatyna + bewacyzumab: 56 209 USD <p><u>Efekty:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> krioablacja: 1,33 LYG najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i>, BSC): 0,44 LYG erlotynib: 0,56 LYG cisplatyna + winorelbina: 0,79 LYG cisplatyna + gemcytabina: 0,82 LYG paklitaksel + cisplatyna: 0,83 LYG paklitaksel + cisplatyna + bewacyzumab: 1,03 LYG <p><u>Koszty/LYG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> krioablacja: 44 812 USD/LYG najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i>, BSC): 12 684 USD/LYG erlotynib: 29 441 USD/LYG cisplatyna + winorelbina: 19 701 USD/LYG cisplatyna + gemcytabina: 16 484 USD/LYG paklitaksel + cisplatyna: 22 541 USD/LYG

⁷⁰ Bang, H. J., Littrup, P. J., Currier, B. P., Goodrich, D. J., Aoun, H. D., Klein, L. C., Kuo, J. C., Heilbrun, L. K., Gadgeel, S., & Goodman, A. C. (2012). Percutaneous cryoablation of metastatic lesions from non-small-cell lung carcinoma: initial survival, local control, and cost observations. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*, 23(6), 761–769. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.02.013>

L.p.	Badanie	Populacja/ interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki
				<ul style="list-style-type: none"> • paklitaksel + cisplatyna + bewacyzumab: 54 572 USD/LYG <p><u>Wyniki ACER:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • krioablacja + BSC: 49 008 USD/LYG • krioablacja + erlotynib: 57 208 USD/LYG • krioablacja + cisplatyna + winorelbina: 56 514 USD/LYG • krioablacja + cisplatyna + gemcytabina: 54 975 USD/LYG • krioablacja + paklitaksel + cisplatyna: 58 879 USD/LYG • krioablacja + paklitaksel + cisplatyna + bewacyzumab: 87 074 USD/LYG • średnia dla wszystkich ww. schematów: 60 610 USD/LYG <p><u>Wnioski:</u> Krioablacja jest terapią efektywną kosztowo w leczeniu oligometastatycznego NSCLC (także jako terapia uzupełniająca dla terapii systemowych).</p>
2	Bang 2012a ⁷¹	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Populacja:</u> oligometastatyczny rak nerki (ang. <i>Renal Cell Carcinoma</i>, RCC) • <u>Interwencja:</u> krioablacja (w tym jako terapia uzupełniająca schematów lekowych) 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Typ analizy:</u> CEA • <u>Uwzględnione koszty:</u> osobowe, materiałów zużywalnych, szpitalne, diagnostyki obrazowej; nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych • <u>Próg opłacalności:</u> 100 000 USD/LYG • <u>Stopa dyskontowa:</u> brak danych • <u>Koszty przeliczone na rok:</u> brak danych • <u>Jednostka monetarna:</u> USD • <u>Horyzont analizy:</u> 2 lata • <u>Perspektywa analizy:</u> płatnika publicznego 	<p><u>Wyniki:</u> W publikacji uwzględniono wyniki dla różnych lokalizacji guzów (w sumie 8) i liczby wykonanych krioablacji (odpowiednio: liczba guzów/liczba wykonanych krioablacji), w tym: płuc: 14/13 i kości: 13/13. Przedstawione poniżej wyniki dotyczą kosztów i efektów zdrowotnych stosowania krioablacji oraz 5 lekowych schematów stosowanych w terapii RCC. Przeprowadzono również analizę ACER, w której oszacowano efektywność kosztową krioablacji jako terapii uzupełniającej dla każdego z 5 schematów lekowych.</p> <p><u>Koszty:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • krioablacja: 70 233 USD • najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i>, BSC): 5 927 USD • interferon: 14 091 USD • interferon + bewacyzumab: 89 968 USD • sorafenib: 46 421 USD • sunitynib: 66 170 USD <p><u>Efekty:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • krioablacja: 2,69 LYG, b.d. dla QALY • najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i>, BSC): 1,30 LYG, 0,91 QALY • interferon: 1,63 LYG, 1,19 QALY • interferon + bewacyzumab: 1,96 LYG, 1,45 QALY

⁷¹ Bang, H. J., Littrup, P. J., Goodrich, D. J., Currier, B. P., Aoun, H. D., Heilbrun, L. K., Vaishampayan, U., Adam, B., & Goodman, A. C. (2012). Percutaneous cryoablation of metastatic renal cell carcinoma for local tumor control: feasibility, outcomes, and estimated cost-effectiveness for palliation. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*, 23(6), 770–777. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.03.002>

L.p.	Badanie	Populacja/ interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki
				<ul style="list-style-type: none"> • sorafenib: 1,60 LYG, 1,15 QALY • sunitynib: 2,16 LYG, 1,62 QALY <p><u>Koszty/LYG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • krioablacja: 26 108 USD/LYG • najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i>, BSC): 4 559 USD/LYG • interferon: 8 645 USD/LYG • interferon + bewacyzumab: 45 902 USD/LYG • sorafenib: 29 013 USD/LYG • sunitynib: 30 634 USD/LYG <p><u>Wyniki ACER:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • krioablacja + BSC: 28 312 USD/LYG • krioablacja + interferon: 31 347 USD/LYG • krioablacja + interferon + bewacyzumab: 59 554 USD/LYG • krioablacja + sorafenib: 43 366 USD/LYG • krioablacja + sunityn b: 50 707 USD/LYG • średnia dla wszystkich ww. schematów: 44 657 USD/LYG <p><u>Wnioski:</u> Krioablacja jest terapią efektywną kosztowo w paliatywnym leczeniu oligometastatycznego raka nerki (także jako terapia uzupełniająca dla terapii systemowych).</p>

8.3. Podsumowanie

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano dwa badania dotyczące oceny efektywności ekonomicznej zastosowania krioablacji w populacji chorych z oligometastatycznym niedrobnokomórkowym rakiem płuc (badanie Bang 2012) i oligometastatycznym rakiem nerki (badanie Bang 2012a). Stosowano w nich krioablację w leczeniu guzów położonych w kilku lokalizacjach, w tym w płucach. W obu badaniach oszacowano koszty i efekty zdrowotne zastosowania krioablacji i kilku schematów lekowych:

- Bang 2012: najlepsza terapia podtrzymująca, erlotynib, cisplatyna + winorelbina, cisplatyna + gemcytabina, paklitaksel + cisplatyna, paklitaksel + cisplatyna + bewacyzumab,
- Bang 2012a: najlepsza terapia podtrzymująca, interferon, interferon + bewacyzumab, sorafenib, sunitynib.

W obu badaniach przeprowadzono analizę ACER (ang. *adjunctive cost-effectiveness ratio*), w której oszacowano efektywność kosztową krioablacji jako terapii uzupełniającej dla każdego z ww. schematów terapii. W obu badaniach, dla przyjętego progu opłacalności wynoszącego 100 000 USD/LYG, krioterapia okazała się terapią efektywną kosztowo zarówno w monoterapii jak i jako terapia uzupełniająca dla wszystkich terapii systemowych. W przypadku analizy ACER średni koszt dla wszystkich terapii skojarzonych (krioterapia + każdy z ww. schematów) w przypadku terapii raka niedrobnokomórkowego płuca wyniósł 60 610 USD/LYG (przedział: 49 008–87 074 USD/LYG), a w przypadku raka nerki – 44 657 USD/LYG (przedział: 28 312–59 554).

W ramach analizy zidentyfikowano następujące ograniczenia włączonych badań:

- brak przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów – wyniki analizy ekonomicznej dla krioterapii obejmują jedynie koszty w odniesieniu do zyskanych lat życia, podczas gdy główną zaletą tej interwencji jest poprawa jakości życia pacjentów nowotworowych a nie jego długości,
- populacja w obu badaniach obejmuje pacjentów z guzami w różnych lokalizacjach – nie przedstawiono wyników oddzielnie dla leczenia guzów zlokalizowanych w płucach,
- różna wysokość progu opłacalności między poszczególnymi krajami,
- ograniczone możliwości przeniesienia przedstawionych wyników na warunki polskie.

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych

Obecnie przezskórna krioablacja pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej nie jest finansowana ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Przedmiotowe świadczenia nie znajdują się w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego.

9.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

9.2.1. Metodyka

Niniejsza analiza dotyczy oceny konsekwencji finansowych z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w przypadku wprowadzenia zmian do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (tekst jednolity: Dz.U. z 2017 poz. 2295 ze zm.).

Przedstawione w niniejszej analizie konsekwencje finansowe wprowadzenia proponowanych zmian stanowią koszt inkrementalny, czyli różnicę w kosztach pomiędzy scenariuszem „nowym” a „istniejącym”. W analizie wpływu na budżet płatnika (ang. *Budget Impact Analysis*, BIA) zastosowano podejście przyjęte w obowiązujących wytycznych⁷², zgodnie z którym analiza przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, a przedstawiane koszty nie są dyskontowane. Analiza oceny konsekwencji finansowych została przeprowadzona w 5-letnim horyzoncie czasowym. Dane kosztowe odzwierciedlają szacunkowe koszty poniesione przez płatnika publicznego związane z udzielaniem świadczeń.

Scenariusz „istniejący” – przedstawia szacowane koszty NFZ w perspektywie 5-letniej związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu terapiami alternatywnymi (komparatorami). W ramach scenariusza istniejącego świadczenie przezskórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (ICD-10: C34, C38, C78.0, C78.1, C78.2) nie jest finansowane ze środków publicznych.

Scenariusz „nowy” – przedstawia szacowane koszty NFZ w perspektywie 5-letniej związane z finansowaniem ze środków publicznych analizowanego świadczenia tj. przezskórna krioablacja pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (ICD-10: C34, C38, C78.0, C78.1, C78.2).

Oszacowania kosztów w ramach analizy wpływu na budżet płatnika dokonano przy uwzględnieniu najbardziej prawdopodobnych wartości paramentów wejściowych – analiza podstawowa oraz w ramach analizy wrażliwości (wariant: minimalny i maksymalny).

⁷² Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2016). Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. Pozyskano z: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf, dostęp 23.11.2022 r.

9.2.2. Założenia analizy

W ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego przyjęto założenia na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych i opinii ekspertów klinicznych, umożliwiających oszacowanie kosztów całkowitych w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” analizy podstawowej oraz wariantu minimalnego i maksymalnego. W niniejszej analizie uwzględniono następujące zmienne:

- liczebność populacji w 5-letnim horyzoncie czasowym wraz z określeniem populacji w wariancie minimalnym i maksymalnym,
- współczynnik liczby procedur w przeliczeniu na pacjenta/rok wynikający ze specyfiki populacji oraz wskazań medycznych w oparciu o dane literaturowe oraz konsultacje z ekspertem klinicznym,
- udział procentowy poszczególnych terapii alternatywnych (komparatorów) wskazanych przez ekspertów klinicznych,
- koszt świadczenia przezskórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (ICD-10: C34, C38, C78.0, C78.1, C78.2) w oparciu o dane z Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej opracowanej przez Konsultanta Krajowego ds. Radiologii i Diagnostyki Obrazowej,
- wartość punktową oraz wartość punktu rozliczeniowego leczenia paliatywnego przyjęto w oparciu o obwieszczenie Prezesa AOTMiT z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna⁷³,
- średnia liczba dni hospitalizacji w ramach leczenia paliatywnego na podstawie danych sprawozdawczych NFZ za lata 2019–2021 – średni czas hospitalizacji w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne (5.15.00.0000146) wynosi 41 dni.

Uwzględnione zmienne oraz ich wartości przyjęte w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Założenia dotyczące zmiennych uwzględnionych w analizie umożliwiających oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ)

Zmienna	Wartość
Liczebność populacji w analizie podstawowej	Szczegółowe dane: podpunkt 9.2.3 poniżej*
Liczebność populacji w wariancie minimalnym	-20% w porównaniu z analizą podstawową*
Liczebność populacji w wariancie maksymalnym	+20% w porównaniu z analizą podstawową*
Odsetek pacjentów stosujących poszczególne terapie alternatywne – scenariusz „istniejący”	<ul style="list-style-type: none"> • Teleradioterapia stereotaktyczna – 10% • Leczenie paliatywne – 90%
Współczynnik liczby procedur krioablacji na pacjenta/rok	1,1*
Koszt świadczenia krioablacji	39 500 zł**
Koszt teleradioterapii stereotaktycznej	14 571 zł ^{^^}
Koszt leczenia paliatywnego/dzień	343 zł [#]
Średni czas leczenia paliatywnego na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	41 dni ^{##}
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie odczucia bólu w wyniku zastosowania krioablacji (zmniejszenie stosowania leków przeciwbólowych)	25% [§]
Koszt leczenia systemowego	Odstąpiono od obliczenia

* na podstawie opinii ekspertów klinicznych; ** na podstawie Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej; ^ wartość produktu rozliczeniowego NFZ 5.51.01.0008053 – 81.65 wertebroplastyka, pomniejszony o 20%^{74,75}; ^^ wartość produktu rozliczeniowego NFZ 5.07.01.0000056 –

⁷³ Obwieszczenie Prezesa AOTMiT z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych w rodzaju w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna; pozyskano z [AOTMiT Obwieszczenie Prezesa - opieka paliatywna](#) dostęp 01.12.2022

⁷⁴ Zarządzenie nr 127/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 września 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne – załącznik 1A

⁷⁵ Zarządzenie nr 127/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 września 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne – załącznik 7

Teleradioterapia stereotaktyczna, 14 571 pkt (1 pkt = 1 zł)⁷⁶; # Koszt opieki leczenia paliatywnego przyjęto na podstawie taryfy świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (osobdzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym) – 6,10 pkt (1 pkt = 56,19 zł)⁷⁷; ## Średni czas pobytu na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne przyjęto na podstawie danych sprawozdawczych NFZ jako średnią wartość za lata 2019–2021; § wartość przyjęta na podstawie danych z literatury⁷⁸

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

W ramach niniejszej analizy odstąpiono od obliczenia kosztu leczenia systemowego z uwagi na:

- niewielką liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia metodą przezkórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (ICD-10: C34, C38, C78.0, C78.1, C78.2) (10 pacjentów w 1. roku analizy),
- brak możliwości wiarygodnego określenia w analizie wszystkich potencjalnych wariantów leczenia systemowego pacjentów z guzami klatki piersiowej biorąc pod uwagę:
 - leczenie systemowe w analizowanym świadczeniu opiera się na wielu różnych schematach lekowych dostępnych dla pacjentów zarówno w ramach programów lekowych, jak i katalogu chemioterapii. Poza tym przerzuty do płuc mogą być efektem rozwoju szeregu nowotworów pierwotnych, dla których istnieją różne schematy lekowe stosowane w praktyce klinicznej,
 - konieczność uwzględnienia indywidualnych preferencji pacjenta, kosztów związanych z uzyskaniem lub brakiem uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz ewentualnej wznowy nowotworu i pojawienia się przerzutów,
 - konieczność określenia odsetków pacjentów, którzy stosują określone schematy leczenia (przy tak małej liczbie pacjentów jest to tym bardziej utrudnione), jak również konieczność uwzględnienia leczenia systemowego nie tylko w scenariuszu „istniejącym”, ale również w scenariuszu „nowym”.
 - trudność w określeniu, ile czasu w danym roku pacjent korzysta z leczenia systemowego przed zabiegiem krioablacji guzów klatki piersiowej.

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia w ramach scenariusza „istniejącego” oraz „nowego” odstąpiono od obliczenia kosztu leczenia systemowego stosowanego w leczeniu guzów klatki piersiowej, u pacjentów, którzy potencjalnie kwalifikują się do zabiegu krioablacji.

9.2.3. Liczba pacjentów – scenariusz „istniejący” oraz „nowy”

Liczba pacjentów w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” jest identyczna. Pacjenci w scenariuszu „istniejącym” stanowią populację objętą obecnie dostępnymi metodami terapeutycznymi wskazanymi przez ekspertów klinicznych:

- teleradioterapią stereotaktyczną lub,
- leczeniem paliatywnym.

W ramach scenariusza „nowego” przedstawiono potencjalną populację, która kwalifikuje się do leczenia metodą przezkórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (ICD-10: C34, C38, C78.0, C78.1, C78.2) wg określonych kryteriów włączenia i wykluczenia na podstawie wskazań medycznych. Populacja docelowa ma charakter populacji otwartej. Założono, że świadczenie przezkórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej jest nowym rozwiązaniem, w którym niezbędna jest edukacja personelu medycznego, aktualizacja

⁷⁶ Zarządzenie nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne – załącznik 1D

⁷⁷ Obwieszczenie Prezesa AOTMiT z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych w rodzaju w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna; pozyskano z: [AOTMiT Obwieszczenie Prezesa - opieka paliatywna](#) dostęp 01.12.2022

⁷⁸ Niu, L., Chen, J., Yao, F., Zhou, L., Zhang, C., Wen, W., Bi, X., Hu, Y., Piao, X., Jiang, F., Zeng, J., Liu, W., Li, J., He, L., Mu, F., Zuo, J., & Xu, K. (2013). Percutaneous cryoablation for stage IV lung cancer: A retrospective analysis. *Cryobiology*, 67(2), 151–155. <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2013.06.005>

wytucznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz dostosowanie placówek do minimalnych wymagań dotyczących niezbędnego sprzętu oraz infrastruktury, w związku z czym trudnym jest określenie momentu osiągnięcia stabilizacji w zakresie liczby pacjentów. Oszacowanie populacji w wariantach minimalnym i maksymalnym przedstawiono w zaokrągleniu do liczb całkowitych.

Tabela 31. Prognozowana liczba pacjentów z guzami klatki piersiowej w ramach scenariusza „istniejącego” oraz kwalifikująca się do świadczenia przezkórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej w ramach scenariusza „nowego”

Lp.	Rok	Scenariusz „istniejący” / „nowy”		
		Wariant minimalny	Analiza podstawowa	Wariant maksymalny
1	2023 – 1. rok	8	10	12
2	2024 – 2. rok	20	25	30
3	2025 – 3. rok	32	40	48
4	2026 – 4. rok	44	55	66
5	2027 – 5. rok	56	70	84
	Razem	160	200	240

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie opinii ekspertów klinicznych]

9.2.4. Wyniki analizy – wariant podstawowy – scenariusz „istniejący” oraz „nowy”

Oszacowania kosztów w scenariuszu „nowym” oraz „istniejącym” dokonano zgodnie z przyjętymi w analizie założeniami (Tabela 30). Koszty scenariusza „nowego” stanowią iloczyn liczby pacjentów, współczynnika liczby procedur przypadających na pacjenta w ciągu roku, kosztu świadczenia przezkórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej oraz kosztów związanych z leczeniem paliatywnym. Koszty scenariusza „istniejącego” zostały oszacowane na podstawie iloczynu liczby pacjentów, odsetków pacjentów stosujących poszczególne terapie alternatywne i ich kosztów.

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty NFZ w związku z objęciem finansowaniem ze środków publicznych analizowanego świadczenia

Tabela 32. Wyniki analizy w wariantach podstawowym – szacunkowe koszty finansowania przez NFZ świadczenia przezkórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (scenariusz „nowy”) oraz terapii alternatywnych (scenariusz „istniejący”)

Lp.	Rok	Koszty
Scenariusz „istniejący”		
1	2023 – 1. rok	141 049 zł
2	2024 – 2. rok	338 311 zł
3	2025 – 3. rok	564 196 zł
4	2026 – 4. rok	761 458 zł
5	2027 – 5. rok	987 343 zł
	Razem	2 792 357 zł
Scenariusz „nowy”		
1	2023 – 1. rok	532 872 zł
2	2024 – 2. rok	1 339 206 zł
3	2025 – 3. rok	2 159 594 zł
4	2026 – 4. rok	2 965 928 zł
5	2027 – 5. rok	3 772 262 zł
	Razem	10 769 862 zł
Koszty inkrementalne		
1	2023 – 1. rok	391 823 zł

Lp.	Rok	Koszty
2	2024 – 2. rok	1 000 896 zł
3	2025 – 3. rok	1 595 397 zł
4	2026 – 4. rok	2 204 470 zł
5	2027 – 5. rok	2 784 919 zł
	Razem	7 977 504 zł

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

9.2.5. Analiza wrażliwości

W związku z ograniczeniami wynikającymi z przyjętych założeń oraz wynikami analizy podstawowej dokonano szacowania kosztów finansowania ze środków publicznych w ramach analizy wrażliwości w ramach wariantu minimalnego i maksymalnego. Podstawę różnic w porównaniu z analizą podstawową stanowiły przyjęte przez Agencję założenia dotyczące liczebności populacji: w wariantcie minimalnym -20% w porównaniu z analizą podstawową oraz w wariantcie maksymalnym +20% w porównaniu z analizą podstawową. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości.

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości – szacunkowe koszty finansowania przez NFZ świadczenia przezkórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (scenariusz „nowy”) oraz terapii alternatywnych (scenariusz „istniejący”)

Lp.	Rok	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Scenariusz „istniejący”			
1	2023 – 1. rok	110 029 zł	155 102 zł
2	2024 – 2. rok	282 098 zł	423 147 zł
3	2025 – 3. rok	437 200 zł	662 568 zł
4	2026 – 4. rok	606 356 zł	916 560 zł
5	2027 – 5. rok	775 511 zł	1 170 552 zł
	Razem	2 211 194 zł	3 327 929 zł
Scenariusz „nowy”			
1	2023 – 1. rok	431 919 zł	647 878 zł
2	2024 – 2. rok	1 079 797 zł	1 612 669 zł
3	2025 – 3. rok	1 727 675 zł	2 591 512 zł
4	2026 – 4. rok	2 375 553 zł	3 556 303 zł
5	2027 – 5. rok	3 023 431 zł	4 535 146 zł
	Razem	8 638 374 zł	12 943 508 zł
Koszty inkrementalne			
1	2023 – 1. rok	321 890 zł	492 776 zł
2	2024 – 2. rok	797 699 zł	1 189 521 zł
3	2025 – 3. rok	1 290 475 zł	1 928 944 zł
4	2026 – 4. rok	1 769 197 zł	2 639 743 zł
5	2027 – 5. rok	2 247 920 zł	3 364 595 zł
	Razem	6 427 181 zł	9 615 579 zł

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

9.2.6. Ograniczenia analizy

- Zmienne uwzględnione w modelu analizy bazują głównie na opiniach eksperckich jako najlepszym dostępnym źródle danych wobec braku:
 - danych historycznych dotyczących finansowania przedmiotowego świadczenia,
 - szczegółowych danych epidemiologicznych,

- danych kosztowych odnoszących się do oszacowań wartości poszczególnych procedur/ świadczeń.
- Mała liczebność populacji docelowej może potencjalnie zwiększać niepewność oszacowań kosztów związanych z finansowaniem ze środków publicznych przedmiotowego świadczenia.
- Wobec zróżnicowanego postępowania terapeutycznego pacjentów z guzem klatki piersiowej kwalifikujących się do przezkórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej brak możliwości szczegółowego określenia wszystkich możliwych schematów postępowania i określenia kosztów tych terapii w obu scenariuszach.
- Brak szczegółowej wyceny wnioskowanego świadczenia w analizowanym wskazaniu.
- Przyjęto w obliczeniach kosztów opieki paliatywnej wycenę punktową bazującą na obwieszczeniu Prezesa AOTMiT z 2016 roku. Nie uwzględniono możliwości negocjacji wartości punktowej świadczeń w ramach opieki paliatywnej.
- Brak możliwości określenia czasu osiągnięcia stabilizacji rocznej liczby pacjentów od momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych świadczenia przezkórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej.
- Z uwagi na ograniczone dane oraz niski odsetek powikłań po zabiegu przezkórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej odstąpiono od oszacowania kosztów leczenia powikłań.
- W niniejszej analizie, w celu obliczenia kosztu inkrementalnego, nie uwzględniono odpowiedzi pacjentów na leczenie.

9.2.7. Podsumowanie

Niniejsza analiza stanowi oszacowanie przewidywanych skutków finansowych wprowadzenia proponowanych zmian do rozporządzenia Ministerstwa Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego. Obecnie świadczenie obejmujące przezkórna krioablację pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (ICD-10: C34, C38, C78.0, C78.1, C78.2) guzów klatki piersiowej w analizowanej populacji nie jest finansowane ze środków NFZ. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w 5-letnim horyzoncie czasowym. W jej ramach porównano scenariusz „istniejący” zakładający finansowanie terapii alternatywnych (komparatorów) oraz brak finansowania świadczenia przezkórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej oraz scenariusz „nowy” zakładający objęcie finansowaniem wnioskowanego świadczenia.

- Potencjalna populacja w scenariuszu „nowym” to pacjenci, którzy kwalifikują się do leczenia metodą przezkórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej wg określonych kryteriów włączenia i wykluczenia na podstawie wskazań medycznych.
- Pacjenci w scenariuszu „istniejącym” stanowią populację otrzymującą dostępne obecnie metody terapeutyczne wskazane przez ekspertów klinicznych: teleradioterapię stereotaktyczną oraz leczenie paliatywne.
- Prognozowana liczba pacjentów w analizowanym wskazaniu w ramach scenariusza „istniejącego” oraz „nowego” kwalifikująca się do przezkórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej jest identyczna i wynosi: 10 (1. rok), 25 (2. rok), 40 (3. rok), 55 (4. rok), 70 (5. rok).
- Prognozowana liczba świadczeń w ciągu roku wynosi 1,1 zabiegu na pacjenta.
- Objęcie finansowaniem przedmiotowego świadczenia wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) we wszystkich latach analizy w ramach wariantu podstawowego.
- Koszty inkrementalne wariantu podstawowego wynoszą odpowiednio:
 - 1. rok: 391 823 zł,
 - 2. rok: 1 000 896 zł,

- 3. rok: 1 595 397 zł,
- 4. rok: 2 204 470 zł,
- 5. rok: 2 784 919 zł.
- Wyniki inkrementalne analizy wrażliwości zarówno w wariacie minimalnym, jak i maksymalnym również wskazują na dodatkowe koszty płatnika publicznego w przypadku objęcia finansowaniem świadczenia przezskórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (ICD-10: C34, C38, C78.0, C78.1, C78.2).

10. Dostępność zasobów

W ramach opracowania dokonano analizy możliwości polskiego systemu ochrony zdrowia w kontekście wykonalności wprowadzenia zmian związanych z objęciem finansowaniem ze środków publicznych świadczenia „Przezkórna krioablacja pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej”. Wzięto pod uwagę m.in. wymagania i dostępność zasobów w zakresie personelu i wyposażenia niezbędnego do realizacji ww. świadczenia. Dane źródłowe uzyskano od ekspertów klinicznych, wykorzystano także zasoby Bazy Analiz Systemowych i Wdrożeniowych.

Kwalifikacja do zabiegu krioablacji odbywa się w ramach specjalistycznych konsultacji w ramach panelu interdyscyplinarnego z udziałem co najmniej: onkologa, radiologa zabiegowego i chirurga. Przed zabiegiem wykonuje się badania laboratoryjne i obrazowe – w przypadku guzów klatki piersiowej jest to badanie TK.

Obecnie zabiegi ablacji pod kontrolą technik obrazowania wykonuje się w pracowniach tomografii komputerowej dysponujących tomografami komputerowymi umożliwiającymi kontrolę położenia igieł ablacyjnych podczas zabiegu. W opinii ekspertów obecnie liczba urządzeń tego typu w Polsce wynosi kilkanaście egzemplarzy (spośród ogółem 706 tomografów komputerowych dostępnych w Polsce w 2020 r.⁷⁹). Jest to istotne ograniczenie redukujące liczbę pracowni, w których możliwe jest obecnie wykonanie świadczeń krioablacji. Eksperti wskazują przy tym na potencjalne rozszerzenie w przyszłości zakresu pracowni wykonujących zabiegi ablacyjne o pracownie rezonansu magnetycznego. W przypadku kontroli zabiegu rezonansem magnetycznym wskazane jest, zdaniem ekspertów, posiadanie przez pracownię również urządzenia w wariacie zabiegowym, nie jest to jednak wymóg obligatoryjny, jak ma to miejsce w przypadku tomografu komputerowego (z uwagi na możliwość wykonania procedury dowolnym urządzeniem MR). Według danych z 2020 r. w Polsce funkcjonowały ogółem 433 urządzenia do rezonansu magnetycznego⁸⁰.

Niezależnie od rodzaju ośrodka wykonującego zabieg krioablacji istotnym czynnikiem limitującym szybkie wdrożenie tych świadczeń jest ograniczona dostępność zespołów zabiegowych doświadczonych w ich realizacji. Zespół niezbędny dla wykonania krioablacji powinien obejmować: lekarza anestezjologa, 2 lekarzy radiologów wyspecjalizowanych w procedurach onkologicznych pod kontrolą TK lub MR pielęgniarkę anestezjologiczną, pielęgniarkę zabiegową i technika elektroradiologii.

Kluczowe wymagania oraz ich dostępność przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Warunki realizacji wskazane w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej

Nazwa	Wymagania
Wymagania formalne	<ul style="list-style-type: none">• oddział szpitalny o profilu radiologia
Personel medyczny*	<ol style="list-style-type: none">1) Co najmniej dwóch lekarzy posiadających tytuł specjalisty w dziedzinie radiologii i diagnostyki obrazowej lub posiadających specjalizację II stopnia w dziedzinie radiologii lub rentgenodiagnostyki lub radiodiagnostyki z następującym udokumentowanym doświadczeniem w radiologii zabiegowej:<ol style="list-style-type: none">a. Samodzielne wykonanie co najmniej 100 zabiegów pod kontrolą TK.b. Samodzielne wykonanie co najmniej 50 zabiegów pod kontrolą TK w zakresie płuc2) Lekarz posiadający specjalizację w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii.3) Pielęgniarka po przeszkoleniu w zakresie specyfiki zabiegów radiologii interwencyjnej, ze szczególnym uwzględnieniem zabiegów pod kontrolą TK.4) Pielęgniarka anestezjologiczna (tj. pielęgniarka, która ukończyła specjalizację w dziedzinie pielęgniarstwa anestezjologicznego i intensywnej opieki, lub pielęgniarka, która ukończyła kurs kwalifikacyjny w dziedzinie pielęgniarstwa anestezjologicznego i intensywnej opieki, lub pielęgniarka w trakcie specjalizacji w dziedzinie pielęgniarstwa anestezjologicznego i intensywnej opieki).5) Technik elektroradiologii po przeszkoleniu w zakresie specyfiki zabiegów radiologii interwencyjnej, ze szczególnym uwzględnieniem zabiegów pod kontrolą TK.

⁷⁹ Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/sprzet-medyczny/>, dostęp: 30.11.2022

⁸⁰ Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/sprzet-medyczny/>, dostęp: 30.11.2022

Nazwa	Wymagania
Organizacja udzielania świadczeń	1) Całodobowa opieka lekarska we wszystkie dni tygodnia na oddziale, na którym pacjent przebywa po zabiegu
Zapewnienie realizacji badań	W lokalizacji: 1) Do zabiegów pod kontrolą TK: Tomograf komputerowy zabiegowy (z fluoroskopią TK). 2) Aparat do znieczulenia ogólnego 3) Gazy medyczne 4) Oddział chirurgiczny lub pulmonologiczny konieczny w razie wystąpienia powikłań pozabiegowych Dostęp do: 1) badań laboratoryjnych 2) RTG 3) TK 4) USG
<p>* W trakcie realizacji zlecenia otrzymano od eksperta weryfikację wymogów dot. personelu (). Ekspert po konsultacji z innymi specjalistami zaproponował następującą modyfikację wymogów:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Co najmniej dwóch lekarzy:<ol style="list-style-type: none">a) Co najmniej jeden lekarz posiadający tytuł specjalisty w dziedzinie radiologii i diagnostyki obrazowej lub posiadający specjalizację II stopnia w dziedzinie radiologii lub rentgenodiagnostyki lub radiodiagnostyki orazb) Lekarz posiadający tytuł specjalisty w dziedzinie radiologii i diagnostyki obrazowej lub posiadający specjalizację II stopnia w dziedzinie radiologii lub rentgenodiagnostyki lub radiodiagnostyki lub posiadający tytuł specjalisty w dziedzinie chirurgii ogólnej lub chirurgii onkologicznej lub chirurgii klatki piersiowej lub lekarz w trakcie specjalizacji w dziedzinie radiologii i diagnostyki obrazowej.2) Co najmniej jeden z lekarzy wykonujących zabieg powinien mieć udokumentowane doświadczenie:<ol style="list-style-type: none">a) Samodzielne wykonanie co najmniej 100 zabiegów pod kontrolą TK.b) Samodzielne wykonanie co najmniej 50 zabiegów pod kontrolą TK w zakresie płuc3) Lekarz posiadający specjalizację w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii.	

Zgodnie z opinią ekspertów obecne zasoby systemowe stanowią istotne ograniczenie w kontekście zdolności do wykonywania zabiegów krioablacji we wskazaniu uwzględnionym w niniejszym opracowaniu. Ograniczenia związane są przede wszystkim z brakiem finansowania ww. świadczeń ze środków publicznych skutkującym brakiem zasadności zwiększania zasobów w zakresie procedur ablacyjnych. W rezultacie liczba wykonywanych zabiegów w pierwszych latach od rozpoczęcia finansowania wnioskowanego świadczenia będzie niewielka. W kolejnych latach, wraz z przewidywanym wzrostem liczby specjalistów wykwalifikowanych w zabiegach krioablacji oraz przekonanych o słuszności zastosowania tej terapii, a także dostępności niezbędnego sprzętu, liczba wykonywanych zabiegów będzie rosła. Istotnym aspektem związanym ze zwiększeniem liczby zabiegów będzie aktualizacja i rozpowszechnienie wytycznych klinicznych wskazujących na zasadność wykonywania termoablacji i ich adaptacja w warunkach polskich.

W opinii ekspertów roczna liczba zabiegów ustabilizuje się w ciągu 5–10 lat.

11. Podsumowanie końcowe

- Kliniczne wskazania do ablacji guza dzielą się na ablacje wykonywane w celu wyleczenia (tj. osiągnięcia celu, jakim jest całkowita eradykacja wszystkich znanych komórek nowotworowych w obrębie guza(-ów) i bez innych znanych ognisk nowotworowych w organizmie) lub paliatywne (w celu złagodzenia objawów choroby).
- Analizowane świadczenie odnosi się do przezskórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej. Obrazowanie stosowane jest w celu planowania zabiegu, właściwego celowania w trakcie zabiegu, monitorowania, modyfikacji śródzabiegowej i oceny odpowiedzi na leczenie.
- Wskazuje się, że w badaniach klinicznych oceniających stosowanie ablacji guzów należy oceniać następujące kategorie punktów końcowych: sukces techniczny (czy guz był leczony zgodnie z protokołem i czy został całkowicie pokryty strefą ablacji?), skuteczność techniki (czy guz został skutecznie usunięty?), zachorowalność (czy uniknięto struktur krytycznych i powikłań?), wyniki kliniczne istotne dla pacjenta (czy nastąpiła poprawa kliniczna np. kontroli guza, przeżycia pacjentów, jakości życia lub złagodzenia bólu?)⁸¹.
- Na podstawie opinii ekspertów, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz analizy danych naukowych pochodzących z przeglądów systematycznych można wnioskować, że populacja docelowa pacjentów kwalifikujących się do metod ablacyjnych w leczeniu guzów nowotworowych (pierwotnych lub wtórnych) powinna być ściśle wyselekcjonowana. Pacjenci, powinni spełniać następujące kryteria kwalifikacji do świadczenia: przerzuty nowotworowe do płuc (C78.0), śródpiersia (C78.1) lub opłucnej (C78.2) lub pierwotny guz nowotworowy płuc (C34), śródpiersia lub opłucnej (C38), możliwość zniszczenia całego guza, bezpieczny dostęp do guza, zmiany <3cm, spodziewany czas przeżycia >1 rok, ograniczona możliwość resekcji chirurgicznej.
- W badaniach porównujących techniki ablacyjne z resekcją chirurgiczną podkreśla się przewagę przezskórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej ze względu na mniejszą inwazyjność, krótszy okres rekonwalescencji (i pobytu w szpitalu) oraz niewielki odsetek powikłań. Krioablację można wykonywać za pomocą kilku igieł co pomaga objąć większy obszar strefą ablacji i niszczyć większe zmiany guzowate.
- Metoda przezskórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej stanowi dodatkową opcję terapeutyczną dla pacjentów obecnie leczonych paliatywnie lub poddanych leczeniu systemowemu lub radioterapią stereotaktyczną. Może stanowić również uzupełnienie planowanego leczenia. Krioablacja powinna być brana pod uwagę, jeśli jest możliwość zniszczenia wszystkich zmian przerzutowych. Zniszczenie części zmian może być uzasadnione, jeśli krioablacja jest stosowana w połączeniu z inną terapią radykalną np. resekcją.
- Ekspert kliniczny w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej wskazuje, że stosowanie wnioskowanego świadczenia pozwoli na wydłużenie czasu przeżycia pacjentów, opóźnienie wystąpienia niewydolności oddechowej oraz poprawę jakości życia. Część pacjentów zyska szansę na całkowite wyleczenie, podczas gdy w obecnej sytuacji może otrzymać jedynie paliatywne leczenie systemowe. Z perspektywy płatnika finansowanie wnioskowanego świadczenia może pozwolić na ograniczenie kosztów leczenia systemowego oraz paliatywnego oraz zmniejszenie kosztów wynikających z leczenia powikłań po obecnie stosowanych metodach leczenia.
- Oszacowana liczba pacjentów kwalifikujących się do świadczenia jest niewielka i w perspektywie 5 lat waha się w granicach od 10 do 70 pacjentów/rocznie.

⁸¹ Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, Breen DJ, Callstrom MR, Charboneau et al.; International Working Group on Image-guided Tumor Ablation; Interventional Oncology Sans Frontières Expert Panel; Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology, Standard of Practice Committee of the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria--a 10-year update. *Radiology*. 2014 Oct;273(1):241-60. doi: 10.1148/radiol.14132958. Epub 2014 Jun 13. PMID: 24927329; PMCID: PMC4263618.

- Kluczowym elementem realizacji świadczenia jest: dostępność personelu medycznego posiadającego doświadczenie w wykonywaniu tego typu zabiegów pod kontrolą obrazowania oraz dostępność do sprzętu do krioablacji oraz tomografu komputerowego zabiegowego.
- Analizowane świadczenie opieki zdrowotnej wymaga wyceny.

12. Piśmiennictwo

Akty prawne	
Dz.U. 2015 poz. 581	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2015 poz. 581 z późn. zm.).
Wytyczne praktyki klinicznej	
CRT 2018	Ye, X., Fan, W., Wang, H., Wang, J., Wang, Z., Gu, S., ... & Huang, G. (2018). Expert consensus workshop report: Guidelines for thermal ablation of primary and metastatic lung tumors (2018 edition). <i>Journal of Cancer Research and Therapeutics</i> , 14(4), 730.
SIR 2021	Genshaft, S. J., Suh, R. D., Abtin, F., Baerlocher, M. O., Chang, A. J., Dariushnia, S. R., Devane, A. M., Faintuch, S., Himes, E. A., Lisberg, A., Padia, S., Patel, S., Tam, A. L., Yanagawa, J. (2021). Society of Interventional Radiology Multidisciplinary Position Statement on percutaneous ablation of non-small cell lung cancer and metastatic disease to the lungs. <i>Journal of Vascular and Interventional Radiology</i> , 32(8). https://doi.org/10.1016/j.jvir.2021.04.024 .
Pozostałe	
ACS 2019	American Cancer Society. Pozyskano z: https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/what-is.html . Dostęp: 28.10.2022 r.
ACS 2019	American Cancer Society. Pozyskano z: https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/treating-non-small-cell/radiofrequency-ablation.html . Dostęp: 3.11.2022.
Aetna 2022	Aetna. (2022). Cryoablation. Pozyskano z: https://www.aetna.com/cpb/medical/data/100_199/0100.html , dostęp 14.11.2022 r.
Ahmed 2014	Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria--a 10-year update. <i>Radiology</i> . 2014;273(1):241-260. doi:10.1148/radiol.14132958
AOTMiT 2017	Rekomendacja nr 76/2016 Prezesa AOTM z dnia 19 stycznia 2017 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: Leczenie przeciwbólowe opornych na leczenie farmakologiczne przerzutów nowotworowych do kości za pomocą nieinwazyjnej termoablacji z użyciem skupionej wiązki ultradźwięków pod kontrolą rezonansu magnetycznego jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego
BCNBC 2022	Blue Care Network Benefit Coverage. (2022). Cryoablation of Tumors Located in the Kidney, Lung, Breast, Pancreas, or Bone. Pozyskano z: https://www.bluecrossma.org/medical-policies/sites/g/files/cspkhs2091/files/acquiadam-assets/260%20Cryoablation%20of%20Tumors%20Located%20in%20the%20Kidney%2C%20Lung%2C%20Breast%2C%20Pancreas%2C%20or%20Bone.pdf , dostęp 16.11.2022 r.
BSC 2022	Boston Scientific Corporation. (2022). Cryoablation 2022 Billing and Coding Guide. Pozyskano z: https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/Reimbursement/peripheral-intervention/pdf/cryoablation_coding_and_reimbursement_guide.pdf , dostęp 16.11.2022 r.
Dupuy 2021	Dupuy, D. E. (2021). Image-guided ablation of lung tumors. Pozyskano z: https://www.uptodate.com/contents/image-guided-ablation-of-lung-tumors . Dostęp: 2.11.2022
HCA 2022	Health Care Authority. (2022). Uniform Medical Plan coverage limits.
KRN 2019	Krajowy Rejestr Nowotworów. (2019). Pozyskano z: http://onkologia.org.pl/raporty/ . Dostęp: 7.11.2022
KRN 2021	Krajowy Rejestr Nowotworów (2021). Śródpiersie i serce. Pozyskano z: http://onkologia.org.pl/nawotwory-srodpiercia-serca/ . Dostęp: 2.11.2022
Krzakowski 2019	Krzakowski, M., Jassem, J., Antczak, A. et al. (2019). Cancer of the lung, pleura and mediastinum. <i>Oncol Clin Pract</i> 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056
Krzakowski 2022	Krzakowski, M., Jassem, J., Antczak, A., et al. (2022). Thoracic neoplasms. <i>Oncol Clin Pract</i> . 2022; 8 (1): 1-41 DOI: 10.5603/OCP.2021.0022.
Latimer 2015	Latimer, K. M., & Mott, T. F. (2015). Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening. <i>American family physician</i> , 91(4), 250–256. Dostęp: 28.10.2022.
NHS 2022	NHS England. (2022). National Tariff 2022/23: documents and policies. Pozyskano z https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/11/22-23NT Annex-A-National-tariff-workbook_Apr22.xlsx , dostęp 14.11.2022 r.
NSS 2022	National Services Scotland - NHS Scotland. Pozyskano z: https://www.nhs.uk/conditions/lung-cancer/diagnosis/ . Dostęp: 28.10.2022.
PS 2022	Pacific Source. (2022). Ablative Treatments for Lung Tumors. Pozyskano z: https://pacificsource.com/media/28876 , dostęp 17.11.2022 r.
Rangamuwa 2021	Rangamuwa, K., Leong, T., Weeden, C., Asselin-Labat, M. L., Bozinovski, S., Christie, M., John, T., Antippa, P., Irving, L., & Steinfert, D. (2021). Thermal ablation in non-small cell lung cancer: a review of treatment modalities and the evidence for combination with immune checkpoint inhibitors. <i>Translational lung cancer research</i> , 10(6), 2842–2857. https://doi.org/10.21037/tlcr-20-1075 . Dostęp: 28.10.2022.

Reinfuss 2011	Reinfuss, M., Byrski, E., Walasek, T., & Blecharz, P. (2011). Postępowanie w technice radioterapii i jego implikacje kliniczne. Nowotwory. Journal of Oncology, 61(3), 211-223.
Siddiqui 2022	Faraz Siddiqui; Sarosh Vaqar; Abdul H. Siddiqui. (2022). Lung Cancer. StatPearls. Pozyskano z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/ . Dostęp: 28.10.2022.
Skrzypczyńska 2021	Skrzypczyńska, I., Maciejczyk, A. (2021). Radioterapia stereotaktyczna w leczeniu nowotworów płuca. Nojszewska, E. (Red.), Nowotwór płuca i oskrzela – innowacyjne metody leczenia i koszty gospodarcze, ISBN: 978-83-953359-1-4, s. 48-56.
Thandra 2021	Thandra, K. C., Barsouk, A., Saginala, K., Aluru, J. S., & Barsouk, A. (2021). Epidemiology of lung cancer. Contemporary oncology (Poznan, Poland), 25(1), 45–52. https://doi.org/10.5114/wo.2021.103829 . Dostęp: 28.10.2022.
Videtic 2014	Videtic G. M. (2014). The role of stereotactic radiotherapy in the treatment of oligometastases. Current oncology reports, 16(7), 391. https://doi.org/10.1007/s11912-014-0391-3
Walecki 2021	Walecki, J., Konsultant Krajowy ds. Radiologii i Diagnostyki Obrazowej (2021). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej dotycząca przezsłónnej krioablacji guzów nowotworowych klatki piersiowej pod kontrolą tomografii komputerowej.

13. Spis tabel

Tabela 1. Stopnie zaawansowania choroby nowotworowej płuc.	19
Tabela 2. Wartości wybranych wskaźn ków epidemiologicznych dotyczących raka płuca, tchawicy i oskrzeli (ICD10: C34-C34.92) dla populacji Polski w 2019 r. (wskaźniki surowe).....	20
Tabela 3. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia medyczna w przedmiotowym wskazaniu powinna być finansowana ze środków publicznych.....	28
Tabela 4. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – oszacowanie liczby pacjentów kwalif kujących się do wnioskowanej technologii medycznej w 1., 2. i 3. roku od wprowadzenia do koszyka świadczeń gwarantowanych w zakresie leczenia szpitalnego oraz liczby pacjentów w kolejnych latach będącą wartością docelową po ustabilizowaniu się liczby pacjentów w populacji w Polsce.....	29
Tabela 5. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – oszacowanie rocznej liczby świadczeń zdrowotnych w przeliczeniu na jednego pacjenta w Polsce w przedmiotowym wskazaniu.....	29
Tabela 6. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – szacowana wartość 1 świadczenia u 1 pacjenta w przypadku wprowadzenia do koszyka świadczeń gwarantowanych w Polsce w przedmiotowym wskazaniu.....	30
Tabela 7. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – technologie obecnie stosowane w Polsce w przedmiotowym wskazaniu.30	
Tabela 8. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – technologie, które w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię medyczną	30
Tabela 9. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – najtańsza oraz najbardziej skuteczna technologia medyczna stosowana w Polsce w przedmiotowym wskazaniu	31
Tabela 10. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wskazaniach wymienionych przez eksperta	32
Tabela 11. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – określenie priorytetu zdrowotnego, skutków następstw w określonych wskazaniach oraz istotności wnioskowanej technologii medycznej	32
Tabela 12. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – wskazanie profilu lub rodzaju komórki organizacyjnej, w której przedmiotowa technologia medyczna powinna być realizowana	34
Tabela 13. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – wskazanie proponowanych kryteriów kwalif kacji do świadczenia obejmującego zastosowanie przedmiotowej technologii w określonym wskazaniu.....	34
Tabela 14. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – wskazanie warunków realizacji przedmiotowego świadczenia (organizacyjne i wymagania techniczne, w tym standardy przygotowania)	35
Tabela 15. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – kraje, w których wnioskowana technologia medyczna jest wykorzystywana i jest finansowana ze środków publicznych	36
Tabela 16. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – dodatkowe informacje	36
Tabela 17. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące stosowania krioablacji u pacjentów z guzem nowotworowym klatki piersiowej	38
Tabela 18. Opis rekomendacji refundacyjnych w innych krajach.....	42
Tabela 19. Kryteria włączenia i wykluczenia	46
Tabela 20. Tabela podsumowująca włączone badania do przeglądu.....	48
Tabela 21. Tabela charakterystyki badań pierwotnych włączonych do analizy.....	49
Tabela 22. Tabela wyn ków dla badania Yang 2021	53
Tabela 23. Tabela wyn ków dla badania Niu 2013	54
Tabela 24. Tabela wyn ków dla badania Gu 2011.....	56
Tabela 25. Tabela podsumowująca wyn ki dla wybranych punktów końcowych z badania Niu 2013.....	57
Tabela 26. Tabela podsumowująca wyn ki dla wybranych punktów końcowych z badania Yang 2021	57
Tabela 27. Tabela podsumowująca wyn ki dla wybranych punktów końcowych z badania Gu 2011	59
Tabela 28. Kryteria włączenia i wykluczenia dla analizy efektywności ekonomicznej	63
Tabela 29. Charakterystyka włączonych badań/analiz ekonomicznych.....	65
Tabela 30. Założenia dotyczące zmiennych uwzględnionych w analizie umożliwiających oszacowanie wpływu na budżet płat ka publicznego (NFZ).....	70
Tabela 31. Prognozowana liczba pacjentów z guzami klatki piersiowej w ramach scenariusza „istniejącego” oraz kwalif kująca się do świadczenia przezkórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej w ramach scenariusza „nowego”	72

Tabela 32. Wyniki analizy w wariancie podstawowym – szacunkowe koszty finansowania przez NFZ świadczenia przezskórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (scenariusz „nowy”) oraz terapii alternatywnych (scenariusz „istniejący”).	72
Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości – szacunkowe koszty finansowania przez NFZ świadczenia przezskórnej krioablacji pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (scenariusz „nowy”) oraz terapii alternatywnych (scenariusz „istniejący”).	73
Tabela 34. Warunki realizacji wskazane w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej.	76
Tabela 35. Ocena jakości wytycznych praktyki klinicznej wg AGREE II	84
Tabela 36. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie MEDLINE via Ovid (data wyszukiwania 2.11.2022)	84
Tabela 37. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 2.11.2022)	85
Tabela 38. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 3.11.2022)	86
Tabela 39. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 23.11.2022)	86
Tabela 40. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie MEDLINE via Ovid (data wyszukiwania 23.11.2022)	88
Tabela 41. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 23.11.2022)	90
Tabela 42. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE via Ovid (data wyszukiwania 9.11.2022)	93
Tabela 43. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 9.11.2022)	93
Tabela 44. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 09.11.2022 r.)	94
Tabela 45. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Centre for Reviews and Dissemination (data wyszukiwania 09.11.2022 r.)	95
Tabela 46. Ryzyko błędu systematycznego (risk of bias) w zgromadzonym materiale dowodowym w odniesieniu do poszczególnych punktów końcowych	97
Tabela 47. Ryzyko błędu systematycznego (risk of bias) w zgromadzonym materiale dowodowym w odniesieniu do poszczególnych punktów końcowych	97
Tabela 48. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg SIR	98
Tabela 49. Profil dowodów naukowych dla wybranych punktów końcowych z badania Yang 2021	99
Tabela 50. Profil dowodów naukowych dla wybranych punktów końcowych z badania Gu 2011	101
Tabela 51. Profil dowodów naukowych dla wybranych punktów końcowych z badania Gu 2011	103

14. Aneks

Załącznik 1. Ocena jakości wytycznych praktyki klinicznej wg AGREE II

Tabela 35. Ocena jakości wytycznych praktyki klinicznej wg AGREE II

Nazwa wytycznych	Ocena AGREE w Domenie III Jakość i rzetelność procesu tworzenia wytycznych
CRT 2018	23%
SIR 2021	51%

Ocena AGREE przeprowadzona przez dwóch analityków.

Załącznik 2. Strategie wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 36. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie MEDLINE via Ovid (data wyszukiwania 2.11.2022)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Lung/	299 345
2	exp Neoplasm Metastasis/	219 677
3	1 and 2	2 322
4	("lung metastasis" or "lungs metastasis" or "lung metastase" or "lungs metastase" or "lung metastases" or "lungs metastases" or "pulmonary metastasis" or "pulmonary metastase" or "pulmonary metastases" or "bronchopulmonary metastasis" or "bronchopulmonary metastase" or "bronchopulmonary metastases").ab,kw,ti.	32 122
5	exp Mediastinum/	10 502
6	2 and 5	1 511
7	("mediastinum metastasis" or "mediastinum metastase" or "mediastinum metastases" or "mediastinal metastasis" or "mediastinal metastase" or "mediastinal metastases").ab,kw,ti.	619
8	exp Pleura/	10 433
9	2 and 8	207
10	("pleura metastasis" or "pleura metastase" or "pleura metastases" or "pleurae metastasis" or "pleurae metastase" or "pleurae metastases" or "pleural metastasis" or "pleural metastase" or "pleural metastases").ab,kw,ti.	896
11	(lung or lungs or bronchopulmonary or pulmonary or mediastinum or mediastina or mediastinal or pleura or pleurae or pleural).ab,kw,ti.	1 620 904
12	("secondary tumor" or "secondary tumors" or "secondary neoplasm" or "secondary neoplasia" or "secondary neoplasias" or "secondary cancer" or "secondary cancers" or "secondary carcinoma" or "secondary carcinomas" or "secondary malignancy" or "secondary malignancies").ab,kw,ti.	8 602
13	11 and 12	1 364
14	3 or 4 or 6 or 7 or 9 or 10 or 13	38 132
15	exp Neoplasms/	3 753 775
16	(tumor or tumors or neoplasm or neoplasia or neoplasias).ab,kw,ti.	2 097 263
17	15 or 16	4 642 787
18	(malignancy or malignancies or cancer or cancers or carcinoma or carcinomas or malignant or cancerous).ab,kw,ti.	3 797 159
19	17 and 18	2 542 438
20	(lung or lungs or bronchopulmonary or pulmonary or bronchus or bronchi or bronchial or mediastinum or mediastina or mediastinal or pleura or pleurae or pleural).ab,kw,ti.	1 686 794
21	19 and 20	323 017
22	14 or 21	336 421
23	exp Cryosurgery/	13 925
24	("cryoballoon ablation" or "cryoballoon ablations" or "cryoablative therapy" or "cryoablative therapies" or cryoablation or cryoablations or cryosurgery or cryosurgeries).ab,kw,ti.	11 978
25	23 or 24	20 090

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
26	22 and 25	447
27	exp "systematic review"/	211 109
28	"systematic review".ab,pt,ti.	370 778
29	(systematic* and review*).ab,pt,ti.	486 620
30	27 or 28 or 29	491 708
31	26 and 30	9

Tabela 37. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Embase *via* Ovid (data wyszukiwania 2.11.2022)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp lung metastasis/	61 094
2	("lung metastasis" or "lungs metastasis" or "lung metastase" or "lungs metastase" or "lung metastases" or "lungs metastases" or "pulmonary metastasis" or "pulmonary metastase" or "pulmonary metastases" or "bronchopulmonary metastasis" or "bronchopulmonary metastase" or "bronchopulmonary metastases").ab,kw,ti.	36 654
3	exp mediastinum metastasis/	1 684
4	("mediastinum metastasis" or "mediastinum metastase" or "mediastinum metastases" or "mediastinal metastasis" or "mediastinal metastase" or "mediastinal metastases").ab,kw,ti.	684
5	exp pleura metastasis/	3 069
6	("pleura metastasis" or "pleura metastase" or "pleura metastases" or "pleurae metastasis" or "pleurae metastase" or "pleurae metastases" or "pleural metastasis" or "pleural metastase" or "pleural metastases").ab,kw,ti.	1 074
7	(lung or lungs or bronchopulmonary or pulmonary or mediastinum or mediastina or mediastinal or pleura or pleurae or pleural).ab,kw,ti.	1 702 162
8	("secondary tumor" or "secondary tumors" or "secondary neoplasm" or "secondary neoplasia" or "secondary neoplasias" or "secondary cancer" or "secondary cancers" or "secondary carcinoma" or "secondary carcinomas" or "secondary malignancy" or "secondary malignancies").ab,kw,ti.	11 060
9	7 and 8	2 097
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 9	75 597
11	exp malignant neoplasm/	4 017 393
12	(malignancy or malignancies or cancer or cancers or carcinoma or carcinomas).ab,kw,ti.	3 692 904
13	(tumor or tumors or neoplasm or neoplasia or neoplasias).ab,kw,ti.	2 285 254
14	(malignant or cancerous).ab,kw,ti.	590 766
15	13 and 14	297 412
16	11 or 12 or 15	5 082 701
17	(lung or lungs or bronchopulmonary or pulmonary or bronchus or bronchi or bronchial or mediastinum or mediastina or mediastinal or pleura or pleurae or pleural).ab,kw,ti.	1 761 531
18	16 and 17	601 473
19	10 or 18	620 581
20	exp cryoablation/	9 425
21	("cryoballoon ablation" or "cryoballoon ablations" or "cryoablative therapy" or "cryoablative therapies" or cryoablation or cryoablations or cryosurgery or cryosurgeries).ab,kw,ti.	13 298
22	20 or 21	16 323
23	19 and 22	879
24	exp "systematic review"/	376 759
25	"systematic review".ab,pt,ti.	291 623
26	(systematic* and review*).ab,pt,ti.	422 386
27	24 or 25 or 26	546 417
28	23 and 27	18

Tabela 38. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 3.11.2022)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Lung] explode all trees	16
2	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	10
3	#1 AND #2	1
4	("lung metastasis" or "lungs metastasis" or "lung metastase" or "lungs metastase" or "lung metastases" or "lungs metastases" or "pulmonary metastasis" or "pulmonary metastase" or "pulmonary metastases" or "bronchopulmonary metastasis" or "bronchopulmonary metastase" or "bronchopulmonary metastases"):ti,ab,kw	2
5	MeSH descriptor: [Mediastinum] explode all trees	1
6	#2 AND #5	1
7	("mediastinum metastasis" or "mediastinum metastase" or "mediastinum metastases" or "mediastinal metastasis" or "mediastinal metastase" or "mediastinal metastases"):ti,ab,kw	0
8	MeSH descriptor: [Pleura] explode all trees	1
9	#2 AND #8	0
10	("pleura metastasis" or "pleura metastase" or "pleura metastases" or "pleurae metastasis" or "pleurae metastase" or "pleurae metastases" or "pleural metastasis" or "pleural metastase" or "pleural metastases"):ti,ab,kw	0
11	(lung or lungs or bronchopulmonary or pulmonary or mediastinum or mediastina or mediastinal or pleura or pleurae or pleural):ti,ab,kw	1 206
12	("secondary tumor" or "secondary tumors" or "secondary neoplasm" or "secondary neoplasia" or "secondary neoplasias" or "secondary cancer" or "secondary cancers" or "secondary carcinoma" or "secondary carcinomas" or "secondary malignancy" or "secondary malignancies"):ti,ab,kw	18
13	#11 and #12	1
14	#3 or #4 or #6 or #7 or #9 or #10 or #13	4
15	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	856
16	(tumor or tumors or neoplasm or neoplasia or neoplasias):ti,ab,kw	605
17	#15 OR #16	979
18	(malignancy or malignancies or cancer or cancers or carcinoma or carcinomas or malignant or cancerous):ti,ab,kw	215356
19	#17 AND #18	842
20	(lung or lungs or bronchopulmonary or pulmonary or bronchus or bronchi or bronchial or mediastinum or mediastina or mediastinal or pleura or pleurae or pleural):ti,ab,kw	1 215
21	#19 AND #20	104
22	#14 or #21	104
23	MeSH descriptor: [Cryosurgery] explode all trees	3
24	("cryoballoon ablation" or "cryoballoon ablations" or "cryoablative therapy" or "cryoablative therapies" or cryoablation or cryoablations or cryosurgery or cryosurgeries):ti,ab,kw	9
25	#23 or #24	9
26	#22 and #25	0

Tabela 39. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 23.11.2022)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp lung metastasis/	61 366
2	("lung metastasis" or "lungs metastasis" or "lung metastase" or "lungs metastase" or "lung metastases" or "lungs metastases" or "pulmonary metastasis" or "pulmonary metastase" or "pulmonary metastases" or "bronchopulmonary metastasis" or "bronchopulmonary metastase" or "bronchopulmonary metastases").ab,kw,ti.	42 566
3	exp mediastinum metastasis/	1 690
4	("mediastinum metastasis" or "mediastinum metastase" or "mediastinum metastases" or "mediastinal metastasis" or "mediastinal metastase" or "mediastinal metastases").ab,kw,ti.	826
5	exp pleura metastasis/	3 083

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
6	("pleura metastasis" or "pleura metastase" or "pleura metastases" or "pleurae metastasis" or "pleurae metastase" or "pleurae metastases" or "pleural metastasis" or "pleural metastase" or "pleural metastases").ab,kw,ti.	1 265
7	(lung or lungs or bronchopulmonary or pulmonary or mediastinum or mediastina or mediastinal or pleura or pleurae or pleural).ab,kw,ti.	2 086 585
8	("secondary tumor" or "secondary tumors" or "secondary neoplasm" or "secondary neoplasia" or "secondary neoplasias" or "secondary cancer" or "secondary cancers" or "secondary carcinoma" or "secondary carcinomas" or "secondary malignancy" or "secondary malignancies").ab,kw,ti.	13 126
9	7 and 8	2 411
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 9	82 284
11	exp malignant neoplasm/	4 031 650
12	(malignancy or malignancies or cancer or cancers or carcinoma or carcinomas).ab,kw,ti.	4 563 140
13	(tumor or tumors or neoplasm or neoplasia or neoplasias).ab,kw,ti.	2 696 347
14	(malignant or cancerous).ab,kw,ti.	696 743
15	13 and 14	345 326
16	11 or 12 or 15	5 977 237
17	(lung or lungs or bronchopulmonary or pulmonary or bronchus or bronchi or bronchial or mediastinum or mediastina or mediastinal or pleura or pleurae or pleural).ab,kw,ti.	2 157 336
18	16 and 17	708 210
19	10 or 18	729 265
20	exp cryoablation/	9 490
21	("cryoballoon ablation" or "cryoballoon ablations" or "cryoablative therapy" or "cryoablative therapies" or cryoablation or cryoablations or cryosurgery or cryosurgeries).ab,kw,ti.	16 716
22	20 or 21	19 771
23	19 and 22	992
24	Randomized controlled trials as Topic/	174 246
25	Randomized controlled trial/	737 833
26	Random allocation/	91 725
27	Double blind method/	176 245
28	Single blind method/	46 272
29	Clinical trial/	1 049 349
30	exp Clinical Trials as Topic/	409 807
31	24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30	1 945 207
32	(clinic\$ adj trial\$1).tw.	1 538 437
33	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	556 796
34	Placebos/	331 828
35	Placebo\$.tw.	786 074
36	Randomly allocated.tw.	91 879
37	(allocated adj2 random).tw.	2 862
38	32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37	2 375 221
39	31 or 38	3 647 629
40	Case report.tw.	942 020
41	Letter/	1 170 269
42	Historical article/	1
43	Review of reported cases.pt.	0
44	Review, multicase.pt.	0
45	40 or 41 or 42 or 43 or 44	2 102 648
46	39 not 45	3 544 339
47	Epidemiologic studies/	237 279
48	exp case control studies/	213 758

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
49	exp cohort studies/	922 709
50	Case control.tw.	355 251
51	(cohort adj (study or studies)).tw.	839 960
52	Cohort analy\$.tw.	47 150
53	(Follow up adj (study or studies)).tw.	246 370
54	(observational adj (study or studies)).tw.	532 944
55	Longitudinal.tw.	1 002 011
56	Retrospective.tw.	2 105 756
57	Cross sectional.tw.	1 150 715
58	Cross-sectional studies/	389 892
59	47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 55 or 56 or 57 or 58	5 374 284
60	46 or 59	8 306 459
61	23 and 60	277

Tabela 40. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie MEDLINE via Ovid (data wyszukiwania 23.11.2022)

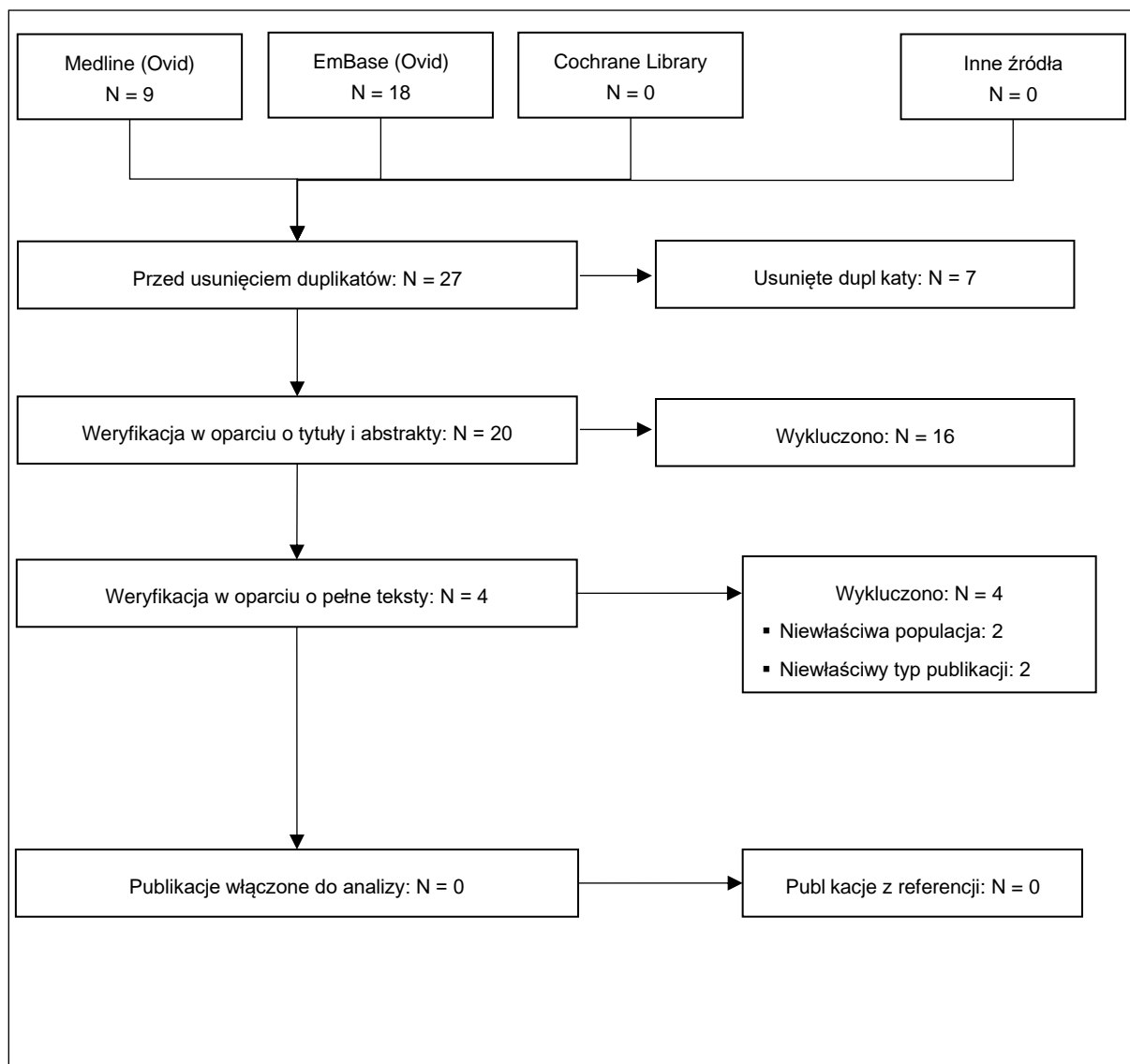
Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Lung/	299 936
2	exp Neoplasm Metastasis/	219 917
3	1 and 2	2 325
4	("lung metastasis" or "lungs metastasis" or "lung metastase" or "lungs metastase" or "lung metastases" or "lungs metastases" or "pulmonary metastasis" or "pulmonary metastase" or "pulmonary metastases" or "bronchopulmonary metastasis" or "bronchopulmonary metastase" or "bronchopulmonary metastases").ab,kw,ti.	26 478
5	exp Mediastinum/	10 516
6	2 and 5	1 511
7	("mediastinum metastasis" or "mediastinum metastase" or "mediastinum metastases" or "mediastinal metastasis" or "mediastinal metastase" or "mediastinal metastases").ab,kw,ti.	476
8	exp Pleura/	10 441
9	2 and 8	207
10	("pleura metastasis" or "pleura metastase" or "pleura metastases" or "pleurae metastasis" or "pleurae metastase" or "pleurae metastases" or "pleural metastasis" or "pleural metastase" or "pleural metastases").ab,kw,ti.	714
11	(lung or lungs or bronchopulmonary or pulmonary or mediastinum or mediastina or mediastinal or pleura or pleurae or pleural).ab,kw,ti.	1 247 523
12	("secondary tumor" or "secondary tumors" or "secondary neoplasm" or "secondary neoplasia" or "secondary neoplasias" or "secondary cancer" or "secondary cancers" or "secondary carcinoma" or "secondary carcinomas" or "secondary malignancy" or "secondary malignancies").ab,kw,ti.	6 607
13	11 and 12	1 060
14	3 or 4 or 6 or 7 or 9 or 10 or 13	31 912
15	exp Neoplasms/	3 764 258
16	(tumor or tumors or neoplasm or neoplasia or neoplasias).ab,kw,ti.	1 701 567
17	15 or 16	4 253 333
18	(malignancy or malignancies or cancer or cancers or carcinoma or carcinomas or malignant or cancerous).ab,kw,ti.	2 900 194
19	17 and 18	2 326 711
20	(lung or lungs or bronchopulmonary or pulmonary or bronchus or bronchi or bronchial or mediastinum or mediastina or mediastinal or pleura or pleurae or pleural).ab,kw,ti.	1 302 223
21	19 and 20	293 399
22	14 or 21	303 225
23	exp Cryosurgery/	13 947

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
24	("cryoballoon ablation" or "cryoballoon ablations" or "cryoablative therapy" or "cryoablative therapies" or cryoablation or cryoablations or cryosurgery or cryosurgeries).ab,kw,ti.	8 639
25	23 or 24	16 760
26	22 and 25	377
27	Randomized controlled trials as Topic/	158 959
28	Randomized controlled trial/	581 532
29	Random allocation/	106 896
30	Double blind method/	173 700
31	Single blind method/	32 317
32	Clinical trial/	536 538
33	exp Clinical Trials as Topic/	378 622
34	27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33	1 300 072
35	(clinic\$ adj trial\$1).tw.	454 710
36	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	192 869
37	Placebos/	35 924
38	Placebo\$.tw.	241 100
39	Randomly allocated.tw.	34 855
40	(allocated adj2 random).tw.	828
41	35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40	750 375
42	34 or 41	1 638 681
43	Case report.tw.	378 234
44	Letter/	1 200 157
45	Historical article/	368 898
46	Review of reported cases.pt.	0
47	Review, multicase.pt.	0
48	43 or 44 or 45 or 46 or 47	1 928 955
49	42 not 48	1 600 218
50	Epidemiologic studies/	9 196
51	exp case control studies/	1 371 568
52	exp cohort studies/	2 419 955
53	Case control.tw.	148 233
54	(cohort adj (study or studies)).tw.	292 417
55	Cohort analy\$.tw.	10 967
56	(Follow up adj (study or studies)).tw.	54 841
57	(observational adj (study or studies)).tw.	149 545
58	Longitudinal.tw.	305 879
59	Retrospective.tw.	699 063
60	Cross sectional.tw.	478 386
61	Cross-sectional studies/	447 780
62	50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61	3 648 850
63	49 or 62	4 903 949
64	26 and 63	134

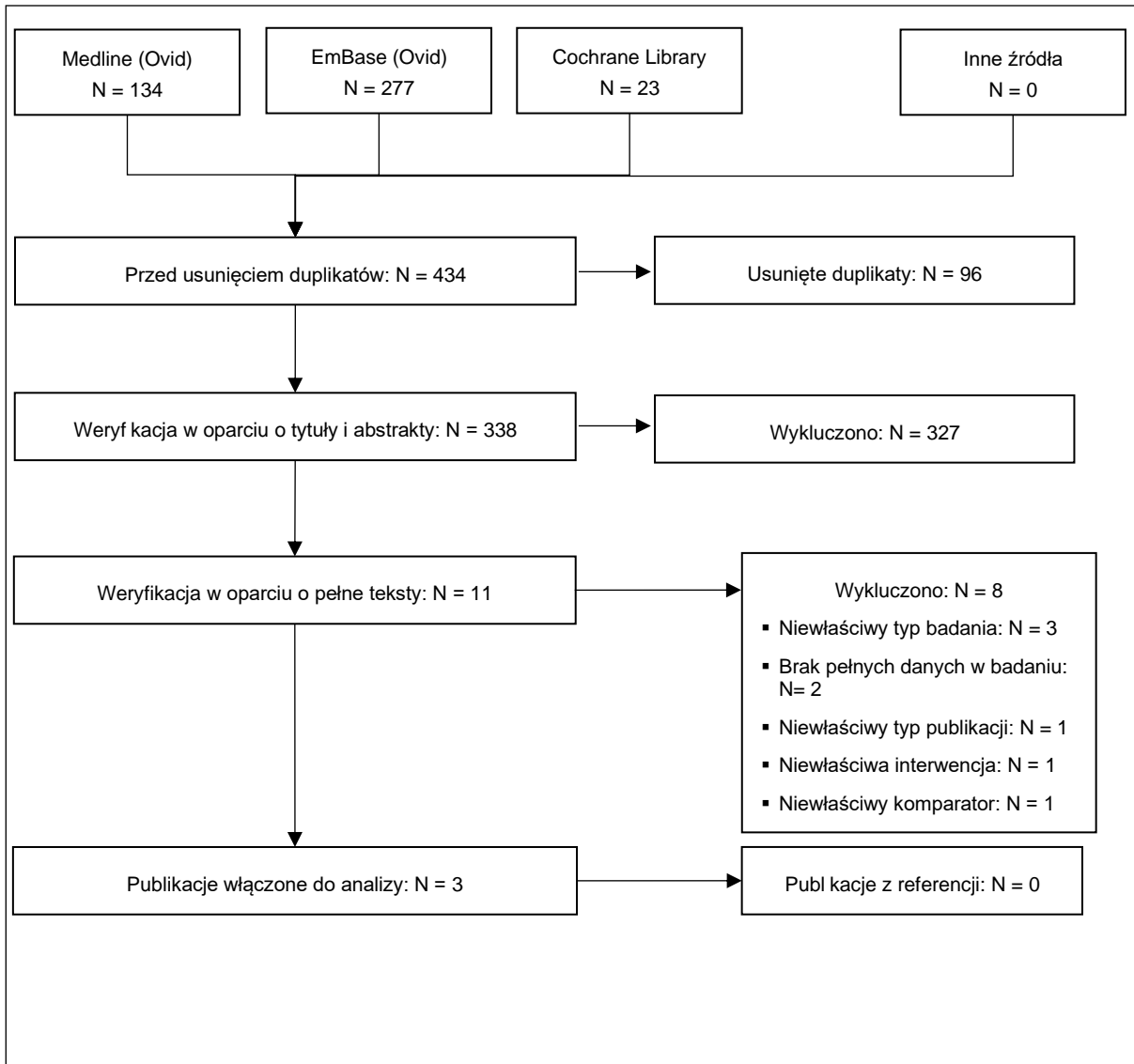
Tabela 41. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 23.11.2022)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Lung] explode all trees	4 630
2	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	5 509
3	#1 AND #2	21
4	("lung metastasis" or "lungs metastasis" or "lung metastase" or "lungs metastase" or "lung metastases" or "lungs metastases" or "pulmonary metastasis" or "pulmonary metastase" or "pulmonary metastases" or "bronchopulmonary metastasis" or "bronchopulmonary metastase" or "bronchopulmonary metastases"):ti,ab,kw	889
5	MeSH descriptor: [Mediastinum] explode all trees	132
6	#2 AND #5	30
7	("mediastinum metastasis" or "mediastinum metastase" or "mediastinum metastases" or "mediastinal metastasis" or "mediastinal metastase" or "mediastinal metastases"):ti,ab,kw	36
8	MeSH descriptor: [Pleura] explode all trees	169
9	#2 AND #8	3
10	("pleura metastasis" or "pleura metastase" or "pleura metastases" or "pleurae metastasis" or "pleurae metastase" or "pleurae metastases" or "pleural metastasis" or "pleural metastase" or "pleural metastases"):ti,ab,kw	48
11	(lung or lungs or bronchopulmonary or pulmonary or mediastinum or mediastina or mediastinal or pleura or pleurae or pleural):ti,ab,kw	117 030
12	("secondary tumor" or "secondary tumors" or "secondary neoplasm" or "secondary neoplasia" or "secondary neoplasias" or "secondary cancer" or "secondary cancers" or "secondary carcinoma" or "secondary carcinomas" or "secondary malignancy" or "secondary malignancies"):ti,ab,kw	505
13	#11 and #12	91
14	#3 or #4 or #6 or #7 or #9 or #10 or #13	1081
15	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	90 265
16	(tumor or tumors or neoplasm or neoplasia or neoplasias):ti,ab,kw	103 197
17	#15 OR #16	158 801
18	(malignancy or malignancies or cancer or cancers or carcinoma or carcinomas or malignant or cancerous):ti,ab,kw	215 358
19	#17 AND #18	114 969
20	(lung or lungs or bronchopulmonary or pulmonary or bronchus or bronchi or bronchial or mediastinum or mediastina or mediastinal or pleura or pleurae or pleural):ti,ab,kw	122 844
21	#19 AND #20	19 212
22	#14 or #21	19 591
23	MeSH descriptor: [Cryosurgery] explode all trees	388
24	("cryoballoon ablation" or "cryoballoon ablations" or "cryoablative therapy" or "cryoablative therapies" or cryoablation or cryoablations or cryosurgery or cryosurgeries):ti,ab,kw	1006
25	#23 or #24	23
26	#22 and #25	

Załącznik 3. Diagram selekcji badań wtórnych



Załącznik 4. Diagram selekcji badań pierwotnych



Załącznik 5. Strategie wyszukiwania publikacji analiz ekonomicznych

Tabela 42. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE via Ovid (data wyszukiwania 9.11.2022)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Cryoablation/	13 926
2	("cryoballoon ablation" or "cryoballoon ablations" or "cryoablative therapy" or "cryoablative therapies" or cryoablation or cryoablations or cryosurgery or cryosurgeries).ab,kw,ti.	8 613
3	#1 or #2	16 725
4	exp Lung/	299 512
5	exp Neoplasm Metastasis/	219 750
6	4 and 5	2 325
7	("lung metastasis" or "lungs metastasis" or "lung metastase" or "lungs metastase" or "lung metastases" or "lungs metastases" or "pulmonary metastasis" or "pulmonary metastase" or "pulmonary metastases" or "bronchopulmonary metastasis" or "bronchopulmonary metastase" or "bronchopulmonary metastases").ab kw ti.	26 382
8	exp Mediastinum/	10 504
9	5 and 8	1 512
10	("mediastinum metastasis" or "mediastinum metastase" or "mediastinum metastases" or "mediastinal metastasis" or "mediastinal metastase" or "mediastinal metastases").ab kw ti.	476
11	exp Pleura/	10 435
12	5 and 11	207
13	("pleura metastasis" or "pleura metastase" or "pleura metastases" or "pleurae metastasis" or "pleurae metastase" or "pleurae metastases" or "pleural metastasis" or "pleural metastase" or "pleural metastases").ab kw ti.	713
14	(lung or lungs or bronchopulmonary or pulmonary or mediastinum or mediastina or mediastinal or pleura or pleurae or pleural).ab kw ti.	1 244 412
15	("secondary tumor" or "secondary tumors" or "secondary neoplasm" or "secondary neoplasia" or "secondary neoplasias" or "secondary cancer" or "secondary cancers" or "secondary carcinoma" or "secondary carcinomas" or "secondary malignancy" or "secondary malignancies").ab kw ti.	6 589
16	14 and 15	1 055
17	6 or 7 or 9 or 10 or 12 or 13 or 16	31 809
18	exp Neoplasms/	3 756 533
19	(tumor or tumors or neoplasm or neoplasia or neoplasias).ab kw ti.	1 696 695
20	18 or 19	4 243 868
21	(malignancy or malignancies or cancer or cancers or carcinoma or carcinomas or malignant or cancerous).ab kw ti.	2 891 222
22	20 and 21	2 320 063
23	(lung or lungs or bronchopulmonary or pulmonary or bronchus or bronchi or bronchial or mediastinum or mediastina or mediastinal or pleura or pleurae or pleural).ab kw ti.	1 299 051
24	22 and 23	292 431
25	17 or 24	302 232
26	(economic* or economical or economics or economic or costs or costly or costing or "cost analysis" or "costs analysis" or price or prices or pricing or cost-consequences or "cost consequences" or "cca" or cost-minimisation or "cost minimisation" or cost-minimization or "cost minimization" or "cma" or cost-effectiveness or "cost effectiveness" or "cea" or cost-utility or "cost utility" or "cua" or "economic review" or "pharmacoeconomic" or "pharmacoeconomic evaluation" or "pharmacoeconomic model" or "pharmacoeconomic models" or "hta" or "health technology assessment").ab ti.	692 088
27	25 and 26	6 856
28	3 and 27	13

Tabela 43. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 9.11.2022)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Cryoablation/	9 437
2	("cryoballoon ablation" or "cryoballoon ablations" or "cryoablative therapy" or "cryoablative therapies" or cryoablation or cryoablations or cryosurgery or cryosurgeries).ab,kw,ti.	13 302

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
3	#1 or #2	16 335
4	exp lung metastasis/	61 176
5	("lung metastasis" or "lungs metastasis" or "lung metastase" or "lungs metastase" or "lung metastases" or "lungs metastases" or "pulmonary metastasis" or "pulmonary metastase" or "pulmonary metastases" or "bronchopulmonary metastasis" or "bronchopulmonary metastase" or "bronchopulmonary metastases").ab,kw,ti.	36 693
6	exp mediastinum metastasis/	1 688
7	("mediastinum metastasis" or "mediastinum metastase" or "mediastinum metastases" or "mediastinal metastasis" or "mediastinal metastase" or "mediastinal metastases").ab,kw,ti.	683
8	exp pleura metastasis/	3 075
9	("pleura metastasis" or "pleura metastase" or "pleura metastases" or "pleurae metastasis" or "pleurae metastase" or "pleurae metastases" or "pleural metastasis" or "pleural metastase" or "pleural metastases").ab,kw,ti.	1 078
10	(lung or lungs or bronchopulmonary or pulmonary or mediastinum or mediastina or mediastinal or pleura or pleurae or pleural).ab,kw,ti.	1 703 358
11	("secondary tumor" or "secondary tumors" or "secondary neoplasm" or "secondary neoplasia" or "secondary neoplasias" or "secondary cancer" or "secondary cancers" or "secondary carcinoma" or "secondary carcinomas" or "secondary malignancy" or "secondary malignancies").ab,kw,ti.	11 079
12	10 and 11	2 101
13	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 12	75 703
14	exp malignant neoplasm/	4 020 998
15	(malignancy or malignancies or cancer or cancers or carcinoma or carcinomas).ab,kw,ti.	3 696 508
16	(tumor or tumors or neoplasm or neoplasia or neoplasias).ab,kw,ti.	2 287 174
17	(malignant or cancerous).ab,kw,ti.	591 197
18	16 or 17	2 580 714
19	14 or 15 or 18	5 705 584
20	(lung or lungs or bronchopulmonary or pulmonary or bronchus or bronchi or bronchial or mediastinum or mediastina or mediastinal or pleura or pleurae or pleural).ab,kw,ti.	1 762 746
21	19 and 20	644 965
22	13 or 21	663 640
23	3 and 22	970
24	(economic* or economical or economics or economic or costs or costly or costing or "cost analysis" or "costs analysis" or price or prices or pricing or cost-consequences or "cost consequences" or "cca" or cost-minimisation or "cost minimisation" or cost-minimization or "cost minimization" or "cma" or cost-effectiveness or "cost effectiveness" or "cea" or cost-utility or "cost utility" or "cua" or "economic review" or "pharmacoeconomic" or "pharmacoeconomic evaluation" or "pharmacoeconomic model" or "pharmacoeconomic models" or "hta" or "health technology assessment").ab,ti.	906 667
25	23 and 24	26

Tabela 44. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 09.11.2022 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Cryosurgery] explode all trees	388
2	("cryoballoon ablation" or "cryoballoon ablations" or "cryoablative therapy" or "cryoablative therapies" or cryoablation or cryoablations or cryosurgery or cryosurgeries):ti,ab,kw	1 006
3	#1 or #2	1 006
4	MeSH descriptor: [Lung] explode all trees	4 630
5	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	5 509
6	#4 and #5	21
7	("lung metastasis" or "lungs metastasis" or "lung metastase" or "lungs metastase" or "lung metastases" or "lungs metastases" or "pulmonary metastasis" or "pulmonary metastase" or "pulmonary metastases" or "bronchopulmonary metastasis" or "bronchopulmonary metastase" or "bronchopulmonary metastases"):ti,ab,kw	889
8	MeSH descriptor: [Mediastinum] explode all trees	132
9	#5 and #8	30

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
10	("mediastinum metastasis" or "mediastinum metastase" or "mediastinum metastases" or "mediastinal metastasis" or "mediastinal metastase" or "mediastinal metastases"):ti,ab,kw	36
11	MeSH descriptor: [Pleura] explode all trees	169
12	#5 and #11	3
13	("pleura metastasis" or "pleura metastase" or "pleura metastases" or "pleurae metastasis" or "pleurae metastase" or "pleurae metastases" or "pleural metastasis" or "pleural metastase" or "pleural metastases"):ti,ab,kw	48
14	(lung or lungs or bronchopulmonary or pulmonary or mediastinum or mediastina or mediastinal or pleura or pleurae or pleural):ti,ab,kw	117 028
15	("secondary tumor" or "secondary tumors" or "secondary neoplasm" or "secondary neoplasia" or "secondary neoplasias" or "secondary cancer" or "secondary cancers" or "secondary carcinoma" or "secondary carcinomas" or "secondary malignancy" or "secondary malignancies"):ti,ab,kw	505
16	#14 and #15	91
17	#6 or #7 or #9 or #10 or #12 or #13 or #16	1 081
18	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	90 265
19	(tumor or tumors or neoplasm or neoplasia or neoplasias):ti,ab,kw	103 197
20	#18 or #19	158 801
21	(malignancy or malignancies or cancer or cancers or carcinoma or carcinomas or malignant or cancerous):ti,ab,kw	215 357
22	#20 and #21	114 969
23	(lung or lungs or bronchopulmonary or pulmonary or bronchus or bronchi or bronchial or mediastinum or mediastina or mediastinal or pleura or pleurae or pleural):ti,ab,kw	122 842
24	#22 and #23	19 212
25	#17 or #24	19 591
26	#3 and #25	23
27	((economic* or economical or economics or economic or costs or costly or costing or "cost analysis" or "costs analysis" or price or prices or pricing or cost-consequences or "cost consequences" or "cca" or cost-minimisation or "cost minimisation" or cost-minimization or "cost minimization" or "cma" or cost-effectiveness or "cost effectiveness" or "cea" or cost-utility or "cost utility" or "cua" or "economic review" or "pharmacoeconomic" or "pharmacoeconomic evaluation" or "pharmacoeconomic model" or "pharmacoeconomic models" or "hta" or "health technology assessment")):ti,ab,kw	70 703
28	#26 and #27	1

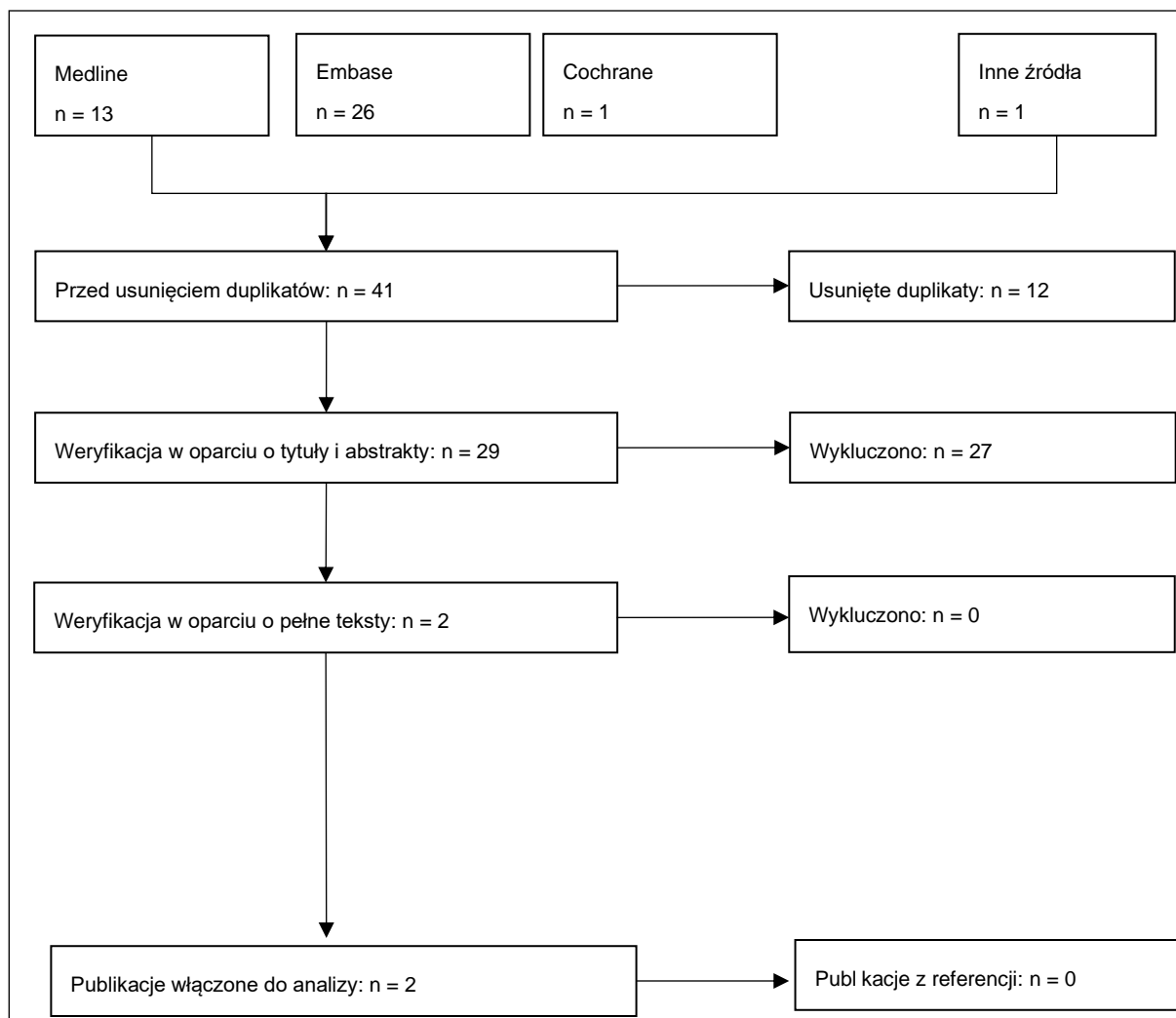
Tabela 45. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Centre for Reviews and Dissemination (data wyszukiwania 09.11.2022 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"cryoballoon ablation" or "cryoballoon ablations" or "cryoablative therapy" or "cryoablative therapies" or cryoablation or cryoablations or cryosurgery or cryosurgeries	104
2	economic* or economical or economics or economic or costs or costly or costing or "cost analysis" or "costs analysis" or price or prices or pricing or cost-consequences or "cost consequences" or "cca" or cost-minimisation or "cost minimisation" or cost-minimization or "cost minimization" or "cma" or cost-effectiveness or "cost effectiveness" or "cea" or cost-utility or "cost utility" or "cua" or "economic review" or "pharmacoeconomic" or "pharmacoeconomic evaluation" or "pharmacoeconomic model" or "pharmacoeconomic models" or "hta" or "health technology assessment"	24 996
3	lung or lungs or bronchopulmonary or pulmonary or mediastinum or mediastina or mediastinal or pleura or pleurae or pleural	5 149
4	#1 and #2 and #3	1

Dodatkowo przeszukano bazę:

- Rejestr analiz kosztów-efektywności CEAR (ang. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*) CEA Registry - Center for the Evaluation of Value and Risk in Health (<https://cear.tuftsmedicalcenter.org/>):
 - Słowa kluczowe: Cryoablation
 - Liczba wyników: 0 (data wyszukiwania 09.11.2022)

Załącznik 6. Diagramy selekcji analiz ekonomicznych



Załącznik 7. Ocena jakości badań włączonych do analizy

Tabela 46. Ryzyko błędu systematycznego (risk of bias) w zgromadzonym materiale dowodowym w odniesieniu do poszczególnych punktów końcowych

Badanie i punkt końcowy		Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Brakujące dane o wynikach	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Ryzyko ogółem
Gu 2011 Krioablacja następnie terapia celowana molekularnie (gefitinib) vs terapia celowana molekularnie (gefitinib)		Pewne zastrzeżenia	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Pewne zastrzeżenia	Pewne zastrzeżenia
Yang 2021 Przezkórna krioablacja pod kontrolą CT vs przezkórna koablacja pod kontrolą CT	Punkty końcowe: jakość życia i tolerancja bólu	Pewne zastrzeżenia	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko	Pewne zastrzeżenia	Wysokie ryzyko
	Pozostałe punkty końcowe				Niskie ryzyko		Pewne zastrzeżenia

Tabela 47. Ryzyko błędu systematycznego (risk of bias) w zgromadzonym materiale dowodowym w odniesieniu do poszczególnych punktów końcowych

Badanie i punkt końcowy		Ryzyko błędu wynikające z występowania czynników zakłócających	Ryzyko błędu wynikające z selekcji badanych	Ryzyko błędu wynikające z klasyfikacji interwencji	Ryzyko błędu wynikające z odchyień od interwencji	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Ryzyko błędu wynikające z metod pomiaru wyników	Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Ryzyko ogółem
Niu 2013 Przezkórna krioablacja pod kontrolą CT	Punkt końcowy: przeżycie całkowite	Poważne ryzyko	Poważne ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Poważne ryzyko

Załącznik 8. Wykaz kategorii rekomendacji i jakości dowodów naukowych

Tabela 48. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg SIR

Jakość dowodów naukowych	
A	Dowody wysokiej jakości: wiele RCT, przeglądy systematyczne lub metaanalizy z wysokiej jakości RCT, RCT poparte wysokiej jakości badaniami rejestrowymi
B	Dowody o umiarkowanej jakości (badania z randomizacją): ≥ 1 RCT, przeglądy systematyczne lub metaanalizy z umiarkowanej jakości RCT
C	Dowody o umiarkowanej jakości (badania bez randomizacji): badania bez randomizacji, badania obserwacyjne lub badania rejestrowe, przeglądy systematyczne lub metaanalizy z badań umiarkowanej jakości
D	Dowody o ograniczonej jakości: badania obserwacyjne lub badania rejestrowe (z ograniczonym projektem i wykonaniem), przeglądy systematyczne lub metaanalizy z badań o ograniczonym projekcie i wykonaniu
E	Opinia ekspertów: konsensus ekspertów oparty na praktyce klinicznej
Siła rekomendacji	
Silna	Poparta wysokiej jakości dowodami za lub przeciw rekomendacji
Umiarkowana	Poparta umiarkowanej jakości dowodami za lub przeciw rekomendacji; nowe badania zapewnić dodatkowy kontekst
Słaba	Poparta niskiej jakości dowodami za lub przeciw rekomendacji, nowe badania mogą zapewnić dodatkowy kontekst
Brak rekomendacji	Niewystarczające dowody w piśmiennictwie na poparcie lub odrzucenie rekomendacji

[Źródło: Genshaft, S. J., Suh, R. D., Abtin, F., Baerlocher, M. O., Chang, A. J., Dariushnia, S. R., Devane, A. M., Faintuch, S., Himes, E. A., Lisberg, A., Padia, S., Patel, S., Tam, A. L., Yanagawa, J. (2021). Society of Interventional Radiology Multidisciplinary Position Statement on percutaneous ablation of non-small cell lung cancer and metastatic disease to the lungs. Appendix B. Journal of Vascular and Interventional Radiology, 32(8). Pozyskano z: <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1051044321010824-mmc2.docx>, dostęp z 04.11.2022 r.]

Załącznik 9. Profil dowodów naukowych dla wybranych punktów końcowych z badań pierwotnych

Tabela 49. Profil dowodów naukowych dla wybranych punktów końcowych z badania Yang 2021

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	krioablacja pod kontrolą CT	koablacja	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
Wskaźnik kontroli choroby po 1 miesiącu											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^{b,c}	none	38/40 (95.0%)	40/41 (97.6%)	RR 0.97 (0.89 to 1.06)	29 fewer per 1000 (from 107 fewer to 59 more)	⊕⊕○○ Low
Odpowiedź całkowita											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^{b,c}	none	11/40 (26.8%)	17/41 (42.5%)	OR 0.54 (0.21 to 1.36)	140 fewer per 1000 (from 291 fewer to 76 more)	⊕⊕○○ Low
Odpowiedź częściowa											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^{b,c}	none	2/40 (4.9%)	1/41 (2.5%)	OR 2.11 (0.18 to 24.18)	26 more per 1000 (from 20 fewer to 358 more)	⊕⊕○○ Low
Progresja choroby											

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	krioablacja pod kontrolą CT	koablacja	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^{b,c}	none	24/40 (58.5%)	22/41 (52.5%)	RR 1.12 (0.76 to 1.64)	63 more per 1000 (from 126 fewer to 336 more)	⊕⊕○○ Low
Stabilność choroby											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^{b,c}	none	3/40 (7.3%)	1/41 (2.5%)	OR 3.24 (0.32 to 32.57)	52 more per 1000 (from 17 fewer to 430 more)	⊕⊕○○ Low
Różnica w QOL przed i po zastosowaniu leczenia (Scale from: 1 to 100)											
1	randomised trials	serious ^{a,d}	not serious	not serious	serious ^{b,c}	none	15,22 ± 5,05	13,47 ± 4,49	MD 1.75 (0.33 to 3.83)	-	⊕⊕○○ Low
Powikłania ogółem											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^{b,c}	none	12/40 (29.3%)	12/41 (30.0%)	OR 1.04 (0.40 to 2.69)	8 more per 1000 (from 154 fewer to 236 more)	⊕⊕○○ Low

Tabela 50. Profil dowodów naukowych dla wybranych punktów końcowych z badania Gu 2011

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	krioablacja pod kontrolą CT+gefitinib	gefitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
regresja częściowa											
1	randomised trials	serious ^{a,b,c}	not serious ^f	not serious	serious ^{d,e}	none	10/18 (55,6%)	5/18 (27,8%)	OR 3,25 (0,81; 13,03)	278 more per 1000 (from 40 fewer to 556 more)	⊕⊕○○ Low
stabilizacja choroby											
1	randomised trials	serious ^{a,b,c}	not serious ^f	not serious	serious ^{d,e}	none	6/18 (33,3%)	9/18 (50,0%)	OR 0,50 (0,13; 1,92)	167 fewer per 1000 (from 385 fewer to 158 more)	⊕⊕○○ Low
Progresja choroby											
1	randomised trials	serious ^{a,b,c}	not serious ^f	not serious	serious ^e	none	2/18 (11,1%)	4/18 (22,2%)	RR 0,5 (0,1; 2,4)	111 fewer per 1000 (from 200 fewer to 311 more)	⊕⊕○○ Low
Przeżycie wolne od progresji											
1	randomised trials	serious ^{a,b,c}	not serious ^f	not serious	not serious	none	8,41 (1,3) mies.	5,2 (1,2) mies.	MD 3,21 (2,39; 4,03]	-	⊕⊕⊕○ Moderate
1-roczy wskaźnik przeżycia											
1	randomised trials	serious ^{a,b,c}	not serious ^f	not serious	serious ^{d,e}	none	12/18 (66,7%)	6/18 (33,3%)	OR 4,00 (1,00; 15,99)	333 more per 1000 (from 0 fewer to 555 more)	⊕⊕○○ Low

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	krioablacja pod kontrolą CT+gefitinib	gefitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
<p>CI: przedział ufności; MD: średnia różnica; RR: ryzyko względne; OR: iloraz szans</p> <p>Klasyfikacja danych naukowych wg GRADE:</p> <p><i>Wysoka pewność – Pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego; dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.</i></p> <p><i>Umiarkowana pewność – Umiarkowane przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego; nowe dane o wyższej jakości prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą zmienić to oszacowanie.</i></p> <p><i>Niska pewność – Ograniczone przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego; prawdziwy efekt może znacznie się różnić od zaobserwowanego; dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie.</i></p> <p><i>Bardzo niska pewność – Bardzo słabe przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego, prawdziwy efekt prawdopodobnie znacznie się różni od zaobserwowanego.</i></p> <p>Wyjaśnienie przypisów:</p> <p>a. Brak protokołu badania</p> <p>b. Brak informacji o procesie randomizacji</p> <p>c. Pewne zastrzeżenia w kontekście błędu selekcji raportowanego wyniku, z uwagi na brak informacji pozwalających ocenić prawidłową ocenę analizowanego wyniku</p> <p>d. Zbyt mała liczba pacjentów badaniach, aby móc wykazać efekt (nie osiągnięto OIS)</p> <p>e. 95% przedział ufności (CI) przecina linię braku efektu/szeroki przedział ufności</p> <p>f. Wyłącznie jedno badanie oceniające punkt końcowy</p>											

Tabela 51. Profil dowodów naukowych dla wybranych punktów końcowych z badania Gu 2011

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	krioablacja pod kontrolą CT+gefitinib	gefitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
regresja częściowa											
1	randomised trials	serious ^{a,b,c}	not serious ^f	not serious	serious ^{d,e}	none	10/18 (55,6%)	5/18 (27,8%)	OR 3,25 (0,81; 13,03)	278 more per 1000 (from 40 fewer to 556 more)	⊕⊕○○ Low
stabilizacja choroby											
1	randomised trials	serious ^{a,b,c}	not serious ^f	not serious	serious ^{d,e}	none	6/18 (33,3%)	9/18 (50,0%)	OR 0,50 (0,13; 1,92)	167 fewer per 1000 (from 385 fewer to 158 more)	⊕⊕○○ Low
Progresja choroby											
1	randomised trials	serious ^{a,b,c}	not serious ^f	not serious	serious ^e	none	2/18 (11,1%)	4/18 (22,2%)	RR 0,5 (0,1; 2,4)	111 fewer per 1000 (from 200 fewer to 311 more)	⊕⊕○○ Low
Przeżycie wolne od progresji											
1	randomised trials	serious ^{a,b,c}	not serious ^f	not serious	not serious	none	8,4 (1,3) mies.	5,2 (1,2) mies.	MD 3,21 (2,39; 4,03]	-	⊕⊕⊕○ Moderate
1-roczy wskaźnik przeżycia											
1	randomised trials	serious ^{a,b,c}	not serious ^f	not serious	serious ^{d,e}	none	12/18 (66,7%)	6/18 (33,3%)	OR 4,00 (1,00; 15,99)	333 more per 1000 (from 0 fewer to 555 more)	⊕⊕○○ Low

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	krioablacja pod kontrolą CT+gefitinib	gefitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
<p>CI: przedział ufności; MD: średnia różnica; RR: ryzyko względne; OR: iloraz szans</p> <p>Klasyfikacja danych naukowych wg GRADE:</p> <p><i>Wysoka pewność – Pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego; dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.</i></p> <p><i>Umiarkowana pewność – Umiarkowane przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego; nowe dane o wyższej jakości prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą zmienić to oszacowanie.</i></p> <p><i>Niska pewność – Ograniczone przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego; prawdziwy efekt może znacznie się różnić od zaobserwowanego; dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie.</i></p> <p><i>Bardzo niska pewność – Bardzo słabe przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego, prawdziwy efekt prawdopodobnie znacznie się różni od zaobserwowanego.</i></p> <p>Wyjaśnienie przypisów:</p> <p>a. Brak protokołu badania</p> <p>b. Brak informacji o procesie randomizacji</p> <p>c. Pewne zastrzeżenia w kontekście błędu selekcji raportowanego wyniku, z uwagi na brak informacji pozwalających ocenić prawidłową ocenę analizowanego wyniku</p> <p>d. Zbyt mała liczba pacjentów badaniach, aby móc wykazać efekt (nie osiągnięto OIS)</p> <p>e. 95% przedział ufności (CI) przecina linię braku efektu/szeroki przedział ufności</p> <p>f. Wyłącznie jedno badanie oceniające punkt końcowy</p>											

