

**Health Technology Assessment (HTA)
Rapport**

**ANVÄNDANDE AV HYDROGEL SPACER VID
STRÅLBEHANDLING AV PROSTATACANCER**

[THE USE OF HYDROGEL SPACER IN RADIOTHERAPY OF PROSTATE CANCER]

Denna rapport är baserad på följande moment:

- Metodbeskrivning
- PICO
- Uttömmande litteratursökning
- Flödesschema
- Urval relevans
- Kvalitetsgranskning
- Tabelldata
- Sammanvägning av resultat
- Metaanalys
- Evidensgradering enligt GRADE
- Sammanfattning
- Ekonomi
- Organisation
- Etik
- Pågående studier
- Exkluderade artiklar
- Expertgrupp deltar
- Extern granskning
- Kunskapsluckor identifierade
- Jävsdeklaration inhämtad från projektdeltagarna

Innehållsförteckning

Innehållsförteckning	3
Förkortningar	5
Sammanfattning	6
Frågeställare och projekt	7
Frågeställare.....	7
Sakkunniga.....	7
Resurspersoner.....	7
Granskare.....	7
Intressekonflikter och jäv.....	7
Projekttid.....	7
Hälsoproblem	8
Aktuellt hälsoproblem.....	8
Prevalens och incidens.....	8
Vårdkedja och väntetider.....	8
Aktuellt projekt	9
Ärende: Användande av Hydrogel spacer vid strålbehandling av prostatacancer.....	9
Beskrivning och bakgrundsinformation.....	9
Förväntad patientnytta och annat mervärde.....	9
Fokuserad fråga för analys.....	9
PICO.....	9
Evidensprövning	10
Litteratursökning och urval.....	10
Relevans- och kvalitetsgranskning.....	10
Beskrivning av inkluderade studier.....	10
Summary of included studies.....	13
Resultat från inkluderade studier.....	17
Prioriterade utfallsmått.....	18
Beskrivning av kunskapsläget.....	18
Rekommendationer från myndigheter eller sakkunniga organisationer.....	20
Etik	21
Etiska risker och påverkan.....	21
Etiska överväganden.....	21
Organisation	22
Interaktion med andra verksamheter.....	22
Personal.....	22
Lokaler.....	22
Tidsaspekter.....	22
Exklusivitet.....	22
Uppdrag.....	22
Ekonomi	23
Hälsoekonomiska analyser och en enkel kalkyl.....	23
Implementering	24
Checklista.....	24
Kontext.....	24

Ledarskap	24
"Facilitators"	24
Uppföljning	24
Kunskapsluckor	25
Identifierade kunskapsluckor	25
FoU projekt.....	25
Appendix 1.....	26
Search strategies	26
Included studies	29
Excluded studies	30
Ongoing studies.....	32
Referenser	33

Förkortningar

ADT	Androgen Deprivation Therapy
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CI	Confidence Interval/Konfidensintervall
CTCAE	National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECRI	Fristående medicinskt utvärderingsinstitut, USA
EPIC	Expanded Prostate cancer Index Composite questionnaire
G1	Grade 1
Gy	Gray, enhet för stråldos
HTA	Health Technology Assessment
IMRT	Image Modulated RadioTherapy
ITT	Intention To Treat
MID	Minimal Important Difference
NICE	National Institute for health and Care Excellence
NNT	Number Needed to Treat
PP	Per Protocol
PSA	Prostata Specifikt Antigen
QoL	Quality of Life/Livskvalitet
QALY	Quality Adjuted Life Years/Kvalitetsjusterat levnadsår
RCT	Randomised Controlled Trial
RS	Region Skåne
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SBU	Statens Beredning för medicinsk och social Utvärdering
T 1-3	Stadium 1-3
V70GY	Volym av organ som fått minst stråldosen 70 Gy
VO	Verksamhetsområde

Sammanfattning

Hydrogel spacer används för att skapa ett avstånd mellan prostata och kringliggande organ vid strålbehandling mot malignitet i prostata. Hypotetiskt skulle detta kunna leda till att strålskador på de organ som omger prostatan minskar eller undviks. Frågeställningen i denna rapport rör huruvida användande av hydrogel spacer ger färre och/eller lindrigare biverkningar från ändtarmen och urinorganen efter strålbehandling än om man inte använder spacer.

Vid genomgång av litteraturen identifierades två studier av medelhög studiekvalitet, en RCT och en kohortstudie. Dessa visade att injektion av hydrogel spacer är en säker behandling med få eller inga biverkningar. Det fanns inga belägg för att användande av hydrogel spacer påverkade de akuta strålskadorna, däremot gav behandlingen effekt på sena biverkningar av strålning på ändtarmen. Relativ risk för sena symtom var 0,4 (CI 0,20-0,79) vid behandling med spacer. Detta motsvarar en minskning med 208 (CI 73-277) patienter per 1000 som strålbehandlas. Den absoluta risken för ej behandlade patienter var 350 (CI 270-420) per 1000. Osäkerheten i denna skattning är dock betydande eftersom frekvensen biverkningar varierar mellan de ingående studiernas kontrollgrupper och den icke-randomiserade studien får en oproportionerligt stor inverkan på metaanalysen.

Nivån på det vetenskapliga underlaget bedöms som begränsat (⊕⊕○○). Bedömningen av den kliniskt relevanta nyttan av den skyddande effekten på rektum försvåras av att de flesta patienterna i de två ingående studierna upplevde lindriga besvär, enligt de skattnings-skalor som användes. Behandling med hydrogel spacer ger långsiktigt förbättrad livskvalitet i flera domäner, det vetenskapliga underlaget bedöms även här som begränsat (⊕⊕○○). Det vetenskapliga underlaget för positiv effekt på erektil funktion är otillräckligt (⊕○○○).

Rapporten visar att organisationen är väl förberedd för ett eventuellt införande av behandling med hydrogel spacer. Hälsoekonomiska analyser i litteraturen pekar på att spacer är kostnadseffektivt vid en förhållandevis hög betalningsvilja. De kortsiktiga kostnaderna för införande av hydrogel spacer i Region Skåne beräknas till cirka 3,8 - 4,5 miljoner kronor årligen, framför allt baserat på kostnaderna för produkten och arbetstid. Det saknas underlag om förekomst av biverkningar och deras omfattning i Region Skåne och Sverige för att kunna bedöma storleken på eventuella besparingar. Eftersom merparten av sen toxicitet som registrerades i studierna var av grad 1 är det möjligt att hälso- och sjukvårdens kostnader för detta idag är begränsade.

Möjligheterna att använda spacer vid förändrade behandlingsrutiner i framtiden är inte beaktade i denna rapport.

Frågeställare och projekt

Frågeställare

Silke Engelholm, verksamhetschef, VO hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus

Sakkunniga

Adalsteinn Gunnlaugsson, överläkare, VO hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus

Tove Lernvall, specialistläkare, VO hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus

Mathieu Moreau, specialistläkare, VO hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus

Resurspersoner

Kristina Arnebrant, informatiker, HTA Skåne

Göran Hollenby, informatiker, HTA Skåne

Folke Johnsson, överläkare, HTA Skåne

Anna Odenstad, överläkare, HTA Skåne

Katarina Steen Carlsson, hälsoekonom, HTA Skåne

Granskare¹

Jan Adolfsson, Docent i urologi, CLINTEC, Karolinska Institutet, Stockholm

Intressekonflikter och jäv

Mathieu Moreau har haft ett mindre avslutat uppdrag för Augmenix, tillverkare av SpaceOAR®. Uppdraget avslutades 2018-03-17.

Projekttid

Projektet påbörjades 2019-02-20 och avslutades 2020-03-11. Sista uppdatering av litteratursökningen gjordes 2020-01-07.

¹ I likhet med SBU anlitar HTA Skåne externa granskare av sina rapporter. De inkommer med värdefulla kommentarer, som i hög grad bidrar till att förbättra rapporterna. HTA Skåne kan dock inte tillgodose alla ändrings- eller tilläggsförslag från externa granskare. De externa granskarna står därför inte nödvändigtvis bakom samtliga slutsatser eller andra texter i rapporten.

Hälsoproblem

Aktuellt hälsoproblem

Cancer i blåshalskörteln, prostata, är den vanligaste cancerformen hos män och i Sverige drabbas årligen cirka 10 000 patienter. Det är främst äldre som drabbas, men sjukdomen förekommer även längre ner i åldrarna. Behandlingsmöjligheterna är operation, farmaka eller strålbehandling. Aktiv monitorering, det vill säga att enbart följa sjukdomsförloppet kan också vara aktuellt. För patienter med prostatacancer som genomgår strålbehandling föreligger risk för biverkningar från blåsa och tarm samt störd sexuell funktion. Orsaken är att organen ligger nära prostata och därmed riskerar att påverkas av strålbehandlingen (Dearnaley 2012). Försämrad funktion för blås- och tarmtömning, urin- och avföringsinkontinens samt nedsatt sexuell funktion har stor påverkan på patienters livskvalitet. Förbättrad diagnostik och bättre behandlingsresultat efter strålbehandling leder till att allt fler patienter i Sverige botas från sin prostatacancer vilket också innebär att antalet män som lever med biverkningar av strålbehandling ökar.

Tillståndets svårighetsgrad

Aktuellt hälsotillstånd risk för

- | | |
|--|--------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> lidande | <input type="checkbox"/> förtida död |
| <input checked="" type="checkbox"/> funktionsnedsättning | |
| <input checked="" type="checkbox"/> nedsatt livskvalitet | |

Tillståndets varaktighet

Långtidsbiverkningar efter strålbehandling drabbar cirka 10 - 20% av patienter med prostatacancer och kan vara signifikant förhöjda upp till 12 år efter behandling (Dearnaley 2012).

Sammanvägd svårighetsgrad

- | | |
|--|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> mycket stor | <input type="checkbox"/> måttlig |
| <input checked="" type="checkbox"/> stor | <input type="checkbox"/> liten |

Prevalens och incidens

I Sverige diagnosticeras cirka 10 000 patienter med prostatacancer per år och cirka 100 000 män lever med diagnosticerad prostatacancer. I Sverige genomgår cirka 1700 patienter/år strålbehandling som primär behandling (Regionalt cancercentrum 2018).

I Region Skåne är motsvarande siffror cirka 1500 diagnosticerade patienter/år och 15 000 som lever med diagnosen prostatacancer. Vidare får ca 350 patienter inom Region Skåne strålbehandling som primär behandling varje år.

Vårdkedja och väntetider

Patienter som ska erhålla kurativ strålbehandling för prostatacancer och är aktuella för hydrogel spacer utreds inom urologin och kommer på remiss till onkologen vid Skånes universitetssjukhus. Vid läkarbesök bedöms behovet av hydrogel spacer och patienten återkommer för injicering av hydrogel spacer samt de guldmarkörer som används för positionering vid behandling. Två veckor därefter genomgår patienten datortomografi samt magnetkamera-undersökning och baserat på dessa bildunderlag definieras området som ska strålbehandlas. Därefter sker dosplanering inför start av strålbehandling. Behandlingen inleds cirka en vecka efter röntgen. Väntetiden kan variera men är oftast under sex veckor.

Aktuellt projekt

Ärende: Användande av Hydrogel spacer vid strålbehandling av prostatacancer

- | | |
|-------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Prevention | <input type="checkbox"/> Avveckling |
| <input type="checkbox"/> Screening | <input type="checkbox"/> Införande |
| <input type="checkbox"/> Diagnostik | <input checked="" type="checkbox"/> Ny teknologi |
| <input type="checkbox"/> Behandling | <input type="checkbox"/> Organisatorisk förändring |
| <input type="checkbox"/> Omvårdnad | <input type="checkbox"/> Ny eller utvidgad indikation |
| <input type="checkbox"/> Annat | |

Beskrivning och bakgrundsinformation

Årligen behandlas 1700 patienter i Sverige med strålbehandling mot prostatacancer. Behandlingen innebär höga doser av antingen yttre strålning (extern strålbehandling) eller inre strålning (brachyterapi) mot prostata. Eftersom prostatakörteln ligger inbäddad mellan ändtarm, urinblåsa och genitalia är det svårt att undvika höga stråldoser även på dessa organ. Genom att bygga upp ett lager med hydrogel spacer (SpaceOAR®, Augmenix) skapas ett avstånd mellan prostata och kringliggande frisk vävnad. SpaceOAR® består av polyetylenglykol, ett ämne med hög vattenhalt som ofta används i medicinska och biologiska sammanhang. Substansen injiceras, vid ett tillfälle, via perineum och resorberas sedan gradvis under flera månader. Injektionen görs i lokalbedövning med ledning av ultraljud i samband med att guldmarkörer för strålfälten appliceras och tar cirka 10 minuter att genomföra.

Förväntad patientnytta och annat mervärde

Projektet kommer att bidra till ökad kunskap huruvida en stor patientgrupp kan få kurativ strålbehandling med minskad risk för långtidsbiverkningar. Projektet kommer även att bidra med kunskap kring vilken roll hydrogel spacer kan spela för att bidra till effektivare strålbehandling av prostatacancer genom att möjliggöra högre behandlingsdos och/eller färre behandlingstillfällen.

Fokuserad fråga för analys

Får patienter som behandlas med hydrogel spacer färre och/eller lindrigare biverkningar efter botande strålbehandling av prostatacancer jämfört med de patienter som ej behandlas med hydrogel spacer?

PICO

P	Män med primär prostatacancer
I	Hydrogel spacer vid extern strålbehandling mot prostata
C	Ingen hydrogel spacer
O	Skador på rectum, erektil dysfunktion, urininkontinens, livskvalitet

P= Patients, I= Intervention, C= Comparison, O=Outcome

Begränsningar

Språk: Engelska och de skandinaviska språken. Inga andra begränsningar har använts vid litteratursökningen.

Evidensprövning

Litteratursökning och urval

Systematiska litteratursökningar gjordes i följande databaser: Medline via Ovid, Embase via Ovid och Cochrane Library.

Följande HTA-organisationers webbsajter besöktes: SBU, VGR, Metodrådet SLL & Gotland, CAMTÖ, Regionala metodrådet Sydöstra sjukvårdsregionen, Folkehelseinstituttet FHI Norge, FinCCHTA Finland, Dacehta Dacehta/MTV, Cochrane, CRD York, NICE, CADTH, HCA USA, CTAF/ICER USA, DNebM/Tyskland, HAS/Frankrike, HIQA/Irland, KCE/Belgien (INAHTA), SHTAC/UK, AETSA/Spanien, AHQR/USA, CEBM/UK, EUnetHTA/Europa, EurScan, HTAi, INAHTA, IQWiG, NIHR/NIHR Signals, NIHR HTA programme.

Sökningarna gjordes i april 2019, och kompletterande litteratursökningar genomfördes i samma databaser 2019-12-19 och 2020-01-07. Sökstrategier, urval och referenslistor är sammanfattade i Appendix 1.

Litteratursökningar efter pågående kliniska studier gjordes 2019-04-16 i ClinicalTrials.gov och i WHO-databasen International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Uppdatering gjordes 2019-12-20. Sökstrategier och urvalsprocess är sammanfattade i Appendix 1.

I sökningarna identifierades 607 artiklar efter borttagning av dubletter. Ett första urval baserat på PICO:t samt primär gallring av abstracts gjordes av två informatiker oberoende av varandra. Meningsskiljaktigheter löstes genom konsensusförfarande eller hänfördes till sakkunniggruppen. Efter detta återstod 93 artiklar vars abstract i sin tur granskades av sakkunniggruppen. 20 artiklar som ansågs relevanta gick vidare till fulltextgranskning.

Relevans- och kvalitetsgranskning

Sakkunniggruppen relevans- och kvalitetsgranskade de 20 återstående artiklarna i fulltext, enligt den HTA-metodik som beskrivs i SBU:s metodbok (2017). Excel-formulär baserade på metodbokens mallar användes som hjälpmedel. Alla bedömningar gjordes av minst två sakkunniga från projektgruppen oberoende av varandra. I alla steg av processen löstes meningsskiljaktigheter genom konsensusförfarande. Två studier (6 artiklar) inkluderades i denna rapport. Såväl inkluderade som exkluderade artiklar återfinns i Appendix 1.

Beskrivning av inkluderade studier

RCT

En RCT av medelhög studiekvalitet identifierades. Studien genomfördes på 20 sjukhus i USA och har publicerats som fem separata artiklar, Mariados 2015, Pieczonka 2016, Hamstra 2017, Karsh 2017 samt Hamstra 2018. I studien ingick 222 patienter med låg - mellanrisk prostatacancer som erhöll extern strålbehandling i kurativt syfte. Dessa randomiserades mellan att antingen erhålla injektion av hydrogel spacer (SpaceOAR®) eller inte. Randomiseringen gjordes enligt 2:1 spacer/kontroll i samband med inläggning av markörer för strålbehandling och var blindad för patienterna och för tillämpliga delar av utvärderingen. I studien definierades två primära utfallsmått: (1) andelen patienter som uppnådde $\geq 25\%$ sänkning i stråldos till ändtarmen (en känd riskfaktor för ändtarmstoxicitet) och (2) andelen patienter som upplevde grad 1 eller högre toxicitet av behandlingen. Uppföljning, som också innehöll utvärdering av livskvalitet, gjordes efter 3, 6, 12, respektive 15 månader.

Mariados 2015

Studien visade att applikationen av spacer var säker, dock upplevde 10% av patienterna en tryckkänsla men inga allvarliga bieffekter rapporterades. I gruppen med spacer uppnådde 97,3% av fallen en $\geq 25\%$ sänkning av stråldos till ändtarmen och hade signifikant reducerad genomsnittlig stråldos jämfört med kontrollgruppen. Andelen patienter som upplevde akut toxicitet, \geq grad 1 efter 3 månader, skilde sig inte mellan grupperna. Däremot upplevde

gruppen med spacer en signifikant minskning av sen rektumtoxicitet (3-15 månader), (2% vs 7%, $p=0,044$). Bedömningen av livskvalitet uppvisade inga signifikanta skillnader mellan grupperna.

Pieczonka 2016

Denna publikation rapporterar samma fynd som Mariados 2015.

Hamstra 2017

Artikeln redovisar resultaten efter 3 års uppföljning där 63% av de 222 patienterna ingick i utvärderingen (=140 pat), lika i båda behandlingsarmarna. Studien visade att färre patienter i spacerarmen upplevde rektumtoxicitet \geq grad 1 jämfört med kontrollarmen (2,0% vs 9,2%, $p<0,03$). Andelen patienter som upplevde urininkontinens \geq grad 1 var också mindre i spacerarmen (4% vs 15%, $p=0,046$). Likaledes upplevde färre patienter i spacerarmen betydande nedgång i livskvalitet avseende miktions- eller tarmbesvär jämfört med kontrollgruppen, se Summary of included studies.

Karsh 2017

Denna publikation är en översiktsartikel av fynden i Mariados 2015, Hamstra 2017 och Hamstra 2018 och redovisar inga nya data.

Hamstra 2018

Artikeln redovisar resultaten rörande sexuell funktion efter 3 års uppföljning. 63% av de 222 patienterna ingick i utvärderingen ($n=140$ pat), lika i de båda behandlingsarmarna. Männerna i spacerarmen upplevde en betydande nedgång i sexuell livskvalitet, 53% jämfört med 75% i kontrollgruppen, denna skillnad var dock inte statistiskt signifikant, $p=0,06$. Av de som var potenta vid studiens ingång ($n=49$) hade fler patienter i spacerarmen kvar tillräcklig erektionsförmåga för att kunna genomföra samlag (66,7% vs 37,5%, $p=0,049$).

Kohortstudie

Whalley (2016) medelhög studiekvalitet

I denna australiensiska prospektiva studie inkluderades 30 patienter som behandlades med extern strålbehandling för intermediär- och högrisk prostatacancer efter att ha erhållit en hydrogel spacer mellan prostatan och ändtarmen. Kontrollgruppen bestod av en kohort av 110 patienter från en databas behandlade utan spacer men i övrigt på samma sätt. Median uppföljningstid var 28 månader för spacergruppen och 26 månader för kontrollgruppen. Inläggning av spacer misslyckades i ett fall av 30, men inga allvarliga postoperativa komplikationer noterades. Spacer minskade signifikativt stråldosen till rektum (V30Gy – V82Gy). Sen grad 1 rektal toxicitet minskades signifikativt i patientgruppen behandlad med spacer (16,6% vs 41,8%, $p=0,04$). Det var ingen skillnad mellan grupperna i akut toxicitet och sen grad 2 toxicitet.

Tabell I: RTOG, skattningsskala för rektala symtom i Whalley 2016

Late GI toxicity	
I	Excess bowel movements twice baseline or need for occasional antidiarrheal use
	Slight rectal discharge or bleeding not requiring pads
	Temporary steroids per suppositories or enemas for proctitis/ulceration of ≤ 1 mo
II	Regular antidiarrheal use
	Coagulations ≤ 2 for bleeding
	Steroids per suppositories or enema for proctitis/ulceration > 1 mo
	Mucous discharge requiring sanitary pads $< 2/d$
	Occasional narcotic for pain
III	Hospitalization for treatment-related dehydration
	One blood transfusion or > 2 coagulations for bleeding
	Hyperbaric oxygen treatment for ulceration or bleeding
	Sanitary pads $\geq 2/d$ for > 1 mo
	Regular narcotic use
IV	Fistula or obstruction requiring surgery
	More than 1 blood transfusion

Tabell II: CTCAE, skattningsskala för rektala symtom i Hamstra 2017

Rectal mucositis

I	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated
II	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL
III	Severe symptoms; limiting self care ADL
IV	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated

Summary of included studies

Author, (year) Ref. # Country	Study design Setting Randomization Blinding, Baseline	Patient characteristics Inclusion & exclusion Drop out Follow up Analyses (ITT/PP)	Results		Relevance Study quality Comments
			Intervention (I) Method Results	Comparison (C) Method Results	
Mariados (2015) USA	<p>Study design IMRT 79.2 Gy in 1.8-Gy fractions with or without hydrogel spacer RCT 2-arm study (I): IMRT with hydrogel spacer (C): IMRT without hydrogel spacer</p> <p>Setting 20 centers</p> <p>Randomization Spacer-to-control ratio 2:1 (I): n=149 (C): n=73</p> <p>Blinding Patient-blinded</p> <p>Baseline Similar between groups</p>	<p>Low- or intermediate-risk prostate cancer (I): n=149, mean age 66,4 (C): n=73 mean age 67,7</p> <p>Inclusion T1 or T2 prostate cancer, Gleason score ≤ 7, PSA ≤ 20 ng/mL, performance status 0-1.</p> <p>Exclusion Prostate volume ≥ 80 cm³, extraprostatic extension, >50% positive biopsy cores, previous or planned use of ADT, previous treatment of prostate cancer.</p> <p>Drop out 63% were evaluated in extended follow-up. (I): n=94 (C): n=46</p> <p>Follow up Weekly during treatment, at 3, 6, 12, 15 months. Extended follow-up at 3 years. Adverse events CTCAE EPIC QOL</p>	<p>I: IMRT with injection of hydrogel spacer.</p> <p>Results Acute rectal toxicity \geqgr1: 27,1% Late rectal toxicity \geqgr1: 2% QoL: No significant differences</p>	<p>C: IMRT alone without hydrogel spacer.</p> <p>Results Acute rectal toxicity \geqgr1: 32% Late rectal toxicity \geqgr1: 7%</p>	Relevant Medium quality

Author, (year) Ref. # Country	Study design Setting Randomization Blinding, Baseline	Patient characteristics Inclusion & exclusion Drop out Follow up Analyses (ITT/PP)	Results		Relevance Study quality Comments
			Intervention (I) Method Results	Comparison (C) Method Results	
Hamstra (2017) USA	<p>Study design IMRT 79.2 Gy in 1.8-Gy fractions with or without hydrogel spacer RCT 2-arm study (I): IMRT with hydrogel spacer (C): IMRT without hydrogel spacer</p> <p>Setting 20 centers</p> <p>Randomization Spacer-to-control ratio 2:1 (I): n=149 (C): n=73</p> <p>Blinding Patient-blinded</p> <p>Baseline Similar between groups</p>	<p>Patient characteristics Low- or intermediate-risk prostate cancer (I): n=149, mean age 66,4 (C): n=73 mean age 67,7</p> <p>Inclusion T1 or T2 prostate cancer, Gleason score ≤ 7, PSA ≤ 20 ng/mL, performance status 0-1.</p> <p>Exclusion Prostate volume ≥ 80 cm³, extraprostatic extension, >50% positive biopsy cores, previous or planned use of ADT, previous treatment of prostate cancer.</p> <p>Drop out 63% were evaluated in extended follow-up. (I): n=94 (C): n=46</p> <p>Follow up Weekly during treatment, at 3, 6, 12, 15 months. Extended follow-up at 3 years. Adverse events CTCAE EPIC QOL</p>	<p>Method I: IMRT with injection of hydrogel spacer.</p> <p>Results I: Late G1+ rectal toxicity (3-37 months) 2,0% Late G2+ rectal toxicity (3-37 months) 0% Late G1+ urinary incontinence (3-37 months) 4% Pts experiencing MID declines in bowel QOL (at 37 months) 14% Pts experiencing MID declines in urinary QOL (at 37 months) 17% Pts experiencing MID declines in all 3 QOL domains (bowel, urinary, sexual) (at 37 months) 2,5%</p>	<p>Method C: IMRT alone without hydrogel spacer.</p> <p>Results C. Late G1+ rectal toxicity (3-37 months) 9,2% Late G2+ rectal toxicity (3-37 months) 5,7% Late G1+ urinary incontinence (3-37 months) 15% Pts experiencing MID declines in bowel QOL (at 37 months) 41% Pts experiencing MID declines in urinary QOL (at 37 months) 30% Pts experiencing MID declines in all 3 QOL domains (bowel, urinary, sexual) (at 37 months) 20%</p>	Relevant Medium quality
Hamstra, (2018) USA	<p>Study design IMRT 79,2 Gy in 1.8-Gy fractions with or without hydrogel spacer RCT 2-arm study (I): IMRT with hydrogel spacer (C): IMRT without hydrogel spacer</p>	<p>Patient characteristics Low- or intermediate-risk prostate cancer (I): n=149, mean age 66,4 (C): n=73 mean age 67,7</p>	<p>Method I: IMRT with injection of hydrogel spacer.</p> <p>Results Pts experiencing MID declines in sexual QOL (at 37 months) 53%</p>	<p>Method C: IMRT alone without hydrogel spacer.</p> <p>Results Pts experiencing MID declines in sexual QOL (at 37 months) 75%</p>	Relevant Medium quality

Author, (year) Ref. # Country	Study design Setting Randomization Blinding, Baseline	Patient characteristics Inclusion & exclusion Drop out Follow up Analyses (ITT/PP)	Results		Relevance Study quality Comments
			Intervention (I) Method Results	Comparison (C) Method Results	
	<p>Setting 20 centers</p> <p>Randomization Spacer-to-control ratio 2:1 (I): n=149 (C): n=73</p> <p>Blinding Patient-blinded</p> <p>Baseline Similar</p>	<p>Inclusion T1 or T2 prostate cancer, Gleason score ≤7, PSA ≤20 ng/mL, performance status 0-1.</p> <p>Exclusion Prostate volume ≥80 cm³, extraprostatic extension, >50% positive biopsy cores, previous or planned use of ADT, previous treatment of prostate cancer.</p> <p>Drop out 63% were evaluated in extended follow-up. (I): n=94 (C): n=46</p> <p>Follow up Weekly during treatment, at 3, 6, 12, 15 months. Extended follow- up at 3 years. Adverse events CTCAE EPIC QOL</p>	<p>Potent men at baseline (n=33) retaining erections sufficient for intercourse (at 37 months) 66,7%</p>	<p>Potent men at baseline (n=16) retaining erections sufficient for intercourse (at 37 months) 37,5%</p>	
<p>Whalley. (2016) Australien</p>	<p>Study design Prospective cohort study IMRT 80 Gy in 40 fractions</p> <p>Setting Australian university hospital</p> <p>Randomization None, control group from local database</p> <p>Baseline Similar, only partially reported</p>	<p>Patient characteristics Intermediate or high-risk prostate cancer I: n=30 72 yrs (59-84) C: n=110 age not reported</p> <p>Inclusion T1-3 prostate cancer Eligible for radiotherapy Contemporary control group receiving identical treatment</p> <p>Drop out None</p>	<p>Results Acute rectal toxicity: 43%</p> <p>Late rectal toxicity: 20%</p>	<p>Results Acute rectal toxicity: 55,1%</p> <p>Late rectal toxicity: 45,4%</p>	<p>Relevant Medium quality</p>

Author, (year) Ref. # Country	Study design Setting Randomization Blinding, Baseline	Patient characteristics Inclusion & exclusion Drop out Follow up Analyses (ITT/PP)	Results		Relevance Study quality Comments
			Intervention (I) Method Results	Comparison (C) Method Results	
		Follow up Weekly in 3 months, then 6 months intervals, median follow up: I: 28 months, range 24-38, C: 26 months, range 18-40. Adverse events RTOG criteria			

CTCAE, common terminology criteria for adverse events; EPIC, expanded prostate cancer index; IMRT, intensity modulated radiotherapy; MID, minimally important difference; PSA, prostate-specific antigen; QOL, quality of life, RTOG, radiation therapy oncology group.

Systematiska översikter och HTA-rapporter

Litteratursökningen identifierade sex systematiska översikter. Två av dessa redovisas nedan Forero 2018 respektive Chao 2018, båda har vissa begränsningar i sökförfarande och redovisning av litteratur men bedöms ha tillfredsställande kvalitet enligt AMSTAR. Ytterligare två systematiska översikter, som inte redovisas här, har hittats: Lawrie (2018) är en Cochrane-rapport som tar upp alla interventioner som används för att minska gastrointestinala biverkningar av strålbehandling. Den tar endast upp uppföljningen efter 15 månader av den randomiserade studien. Mok (2014) är en systematisk översikt som bedöms som inaktuell eftersom den inte innehåller data från de senaste årens publicerade studier. Dessutom har en litteraturredovisning från NICE (2017) och en kort-rapport (product brief) från ECRI (2017) identifierats. ECRI är ett amerikanskt utvärderingsinstitut.

Forero 2018

HTA-rapport från McGill University i Montreal, Kanada. Baserat på en RCT och fem icke-randomiserade studier fann man att användande av hydrogel spacer resulterade i lägre stråldoser på rektum men att studierna inte visade några kliniskt viktiga skillnader i akut rektal toxicitet. De skillnader som påvisas i sen rektal toxicitet bedöms även de som ej kliniskt relevanta. Utvärdering av livskvaliteten visade en större negativ påverkan hos de som inte behandlats med spacer.

Chao 2018

En snabb-rapport (rapid response) från CADTH, kanadensisk HTA-myndighet. Baserat på delvis samma studier som Forero 2018 drog man likartade slutsatser. Användande av hydrogel spacer ger lägre stråldos på rektum men inga kliniskt viktiga skillnader det första året efter behandlingen. Uppföljning efter tre år visar bättre livskvalitet hos de som behandlats med spacer avseende sexuell funktion och tarm- och vattenkastningsfunktion. Skillnaden i sen rektal toxicitet tas ej upp i denna rapport.

Resultat från inkluderade studier

Skador på rektum

Akut toxicitet: Varken den randomiserade studien (Mariados 2015, Hamstra 2017) eller kohortstudien (Whalley 2016) påvisade någon skillnad i symtom på strålskador på rektum upp till tre månader.

Sen toxicitet: Resultaten i Hamstra 2017 och Whalley 2016 har syntetiserats i nedanstående metaanalys, då studierna har använt likartad behandling (stråldos och fraktionering) på jämförbara patientgrupper. Studierna har använt två olika skattningsskalor av symtomen, RTOG och CTCAE, Tabell I och II. Dessa bedöms som tillräckligt lika för att möjliggöra en metaanalys. Skalan har dikotomerats till symtom eller inga symtom. Endast enstaka patienter hade symtom överstigande grad 1. Metaanalysen visar att den relativa risken för de som behandlats med spacer är 0,4 (CI 0,20-0,79, $p=0,008$), och NNT 5 (CI 4-14).

Study or Subgroup	Spacer		Control		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	
Hamstra 2017	2	94	4	46	16.7%	0.24	[0.05, 1.29]	
Whalley 2016	6	30	50	110	83.3%	0.44	[0.21, 0.93]	
Total (95% CI)		124		156	100.0%	0.40	[0.20, 0.79]	
Total events	8		54					
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.40, df = 1 (P = 0.53); I ² = 0%								
Test for overall effect: Z = 2.65 (P = 0.008)								

Livskvalitet

Endast den randomiserade studien har rapporterat data om livskvalitet. Uppföljning efter 37 månader visar att fler patienter i kontrollgruppen har kliniskt relevant nedgång i livskvalitet än

de patienter som behandlats med spacer. Detta gäller för både tarm- och vattenkastningsfunktion. Även avseende sexuell funktion rapporteras skillnad mellan grupperna. Fler män i spacergruppen har kvarstående erektionsförmåga. Det sistnämnda gäller dock bara de som hade erektionsförmåga innan behandlingen och grupperna är därför små (n=33 resp. n=16).

Stråldos

Detta utfallsmått ingår inte i PICO och analyseras därför inte.

Prioriterade utfallsmått

Utfallsmått: skador på rektum									
Antal Studier (Patienter)	Studiedesign Prel.evidensstyrka	Studiekvalitet	Överensstämelse	Överförbarhet	Precision	Publiceringsbias	Effektstorlek	Dos-respons	Förväxlingsfaktorer
2 (280)	RCT+kohortstudie (⊕⊕⊕⊙)	-1	0	0	0	0	0	0	0
Utfallsmått: livskvalitet									
1 (140)	RCT (⊕⊕⊕⊕)	-1	-1	0	0	0	0	0	0

Evidensgradering

Effektmått	Studiedesign Antal pat. (antal studier)	Risk ratio [95% CI]	Risk Differens [95% CI]	Absolut effekt per 1000 patienter [95% CI]	NNT* [95% CI]	Vetenskapligt underlag GRADE	Kommentar
Skador på rektum	RCT+kohortstudie 280 pat (2 studier)	0,4 [0,2-0,79]	0,21 [0,07-0,27]	208 färre [73 till 277 färre]	5 [4-14]	⊕⊕⊕⊙	
Erektill funktion	RCT 49 pat (1 studie)	1,78 [0,9-3,5]	-0,29 [-0,58-0,01]	290 fler [10 till 580 fler]	4 [2-198]	⊕⊙⊙⊙	Endast de som hade erektill funktion vid studiestart
Livskvalitet – MID försämring tarmfunktion	RCT 140 pat (1 studie)	0,33 [0,18-0,62]	0,27 [0,12-0,43]	270 färre [120 till 430 färre]	4 [3-9]	⊕⊕⊕⊙	
Livskvalitet – MID försämring vattenkastningsfunktion	RCT 140 pat (1 studie)	0,56 [0,3-1,04]	0,13 [-0,02-0,29]	130 färre [20 fler till 290 färre]	8 [4-53]	⊕⊕⊕⊙	
Livskvalitet – MID försämring 3 domäner, tarm, vattenkastn, erektill	RCT 140 pat (1 studie)	0,11 [0,02-0,48]	0,17 [0,06-0,29]	170 färre [60 till 290 färre]	6 [4-18]	⊕⊕⊕⊙	

Beskrivning av kunskapsläget

Analysen av den tillgängliga litteraturen visar att injektion av hydrogel spacer är en säker behandling med få eller inga biverkningar. Det finns inga belägg för att användande av hydrogel spacer påverkade de akuta strålskadorna, däremot gav behandlingen effekt på sena biverkningar av strålning på ändtarmen. Relativ risk för sena symtom var 0,4 (CI 0,20-0,79) vid behandling med spacer. Detta motsvarar en minskning med 208 (CI 73-277) patienter per 1000 som strålbehandlas. Den absoluta risken för ej behandlade patienter var 350 (CI 270-420) per 1000. Osäkerheten i denna skattning är dock betydande eftersom frekvensen biverkningar varierar mellan de ingående studiernas kontrollgrupper och den icke-randomiserade studien får en oproportionerligt stor inverkan på metaanalysen.

Bedömningen av den kliniska nyttan av den skyddande effekten på rektum försvåras dessutom av att de flesta patienterna i de två ingående studierna hade lindriga besvär enligt skattnings-skalorna. Detta gör att man kan ifrågasätta betydelsen av den beskrivna effekten. Till detta kommer vida konfidensintervall. Vissa brister i studiekvalitet i den randomiserade studien, bortfall och oklarheter i blindning, gör att det vetenskapliga underlaget för den skyddande effekten på rektum blir begränsat (⊕⊕○○). Effekterna på livskvalitet fanns i flera domäner men baseras på resultat från endast en studie, även här bedöms det vetenskapliga underlaget som begränsat (⊕⊕○○). För erektil förmåga gör det stora bortfallet att underlaget bedöms som otillräckligt (⊕○○○).

Rekommendationer från myndigheter eller sakkunniga organisationer

1. NICE Interventional procedures guidance
23 August 2017

“Current evidence on the safety and efficacy of insertion of a biodegradable spacer to reduce rectal toxicity during radiotherapy for prostate cancer is adequate to support the use of this procedure provided that standard arrangements are in place for clinical governance, consent and audit.”

Etik

Etiska risker och påverkan

Etiska överväganden

Åtgärdens risk/nytta-profil?

Nyttan av hydrogel spacer är definierad enligt ovan. Patienter med prostatacancer har idag hög 5- och 10 års överlevnad efter kurativ strålbehandling. Patienter som är botade från sin cancer ska inte under lång tid behöva leva med strålbiverkningar som försämrar livskvaliteten. Hydrogel spacer medför en möjlighet för fler patienter att undvika dessa biverkningar. Risken med åtgärden är begränsad och inga allvarliga biverkningar har beskrivits (Mariados 2015). Det ingående materialet, polyetylenglykol, har under lång tid använts för andra applikationer inom hälso- och sjukvården. Risk/nytta profilen får därför anses som god.

Jämlik tillgång till vård?

Alla patienter i Region Skåne som genomgår strålbehandling av prostata behandlas på strålbehandlingen vid SUS, Lund och kan vid ett eventuellt införande erbjudas metoden.

Patientens möjlighet att fatta egna informerade beslut och vara delaktiga i dessa?

Patienter som diagnosticeras med prostatacancer och som behöver behandlas ställs inför valet mellan kirurgi och strålbehandling. Båda behandlingarna uppvisar likvärdig effekt på överlevnad men med något olika biverkningsprofil. När patienter i samråd med läkare fattar beslut om strålbehandling informeras de om hur förberedelser och genomförande av denna kommer att gå till. Vid samma tillfälle kan de då bli informerade om att de kommer att få en hydrogel spacer för att minska risken för strålrelaterade biverkningar, och vilka risker det medför att få en hydrogel spacer injicerad. Om patienten inte vill använda en hydrogel spacer finns den valmöjligheten.

Konsekvenser för anhöriga och andra utomstående?

Minskad sexuell funktion påverkar inte bara patienterna utan även deras partners och möjligheten till ett normalt samliv. Biverkningar i form av tarm- och urininkontinens kan minska patienternas motivation för att delta i normala sociala aktiviteter. Användning av hydrogel spacer minskar risken för denna typ av biverkningar.

Organisatoriska begränsningar?

För att kunna säkerställa användning av hydrogel spacer till uppskattad mängd patienter behöver minst två läkare vara tränade i proceduren vilket är möjligt inom verksamheten.

Skillnader i professionella värderingar av åtgärden?

Professionen är överens om att produkten medför minskad risk för biverkningar med god säkerhetsprofil.

Långsiktiga etiska konsekvenser?

Inom cancerbehandling går utvecklingen mot en mer individuellt anpassad behandling vilket innebär att färre patienter utsätts för onödiga behandlingar. Inom strålbehandling kan användningen av hydrogel spacer möjliggöra mer individuellt anpassad strålbehandling där den kurativa stråldosen optimeras.

Organisation

Interaktion med andra verksamheter

Prostatacancerpatienter strålbehandlas på strålbehandlingen i Lund inom VO hematologi, onkologi och strålningsfysik. Införandet av hydrogel spacer påverkar enbart verksamheten inom VO hematologi, onkologi och strålningsfysik och det kommer inte att behövas några förändringar i organisationen vid ett eventuellt införande. Det kommer att bli en viss ökning av tiden för varje guldkornsinsläggnig då spacer läggs in i samband med denna.

Personal

Hydrogel spacer injiceras transperinealt under lokalbedövning vid ordinarie strålförberedelser då guldmärkörer appliceras i prostatan. Detta sker idag i ett "Brachyrum" på strålbehandlingen i Lund. Baserat på erfarenheterna från berörd klinik, vid den tidigare genomförda kliniska studien med hydrogel spacer tar proceduren att injicera hydrogel spacer cirka 10 - 15 minuter när behandlande läkare har fått viss erfarenhet. Ingen extra personal behövs, samma läkare som applicerar guldmärkörer kan även injicera hydrogel spacer. De två sjuksköterskor som redan idag assisterar läkaren vid applicering av guldmärkörer assisterar även vid injektion av hydrogel spacer. För att få ett smidigt arbetsflöde bedöms att två läkare och fyra sjuksköterskor behöver utbildas i användning av hydrogel spacer.

Lokaler

Inga ytterligare lokaler behövs. Däremot behövs den schemalagda tiden per patient vid inplantering av guldkorn utökas med 15 minuter/patient.

Tidspekter

I litteraturen finns beskrivet att det är en s.k. "learning curve" för läkaren som ska injicera hydrogel spacer (Pinkawa 2013). Även utifrån erfarenheten från studien i Lund behöver en läkare genomföra injektion av hydrogel spacer till 5 -10 patienter för att uppnå en god färdighet. Det innebär att det krävs cirka två månaders inkörningsperiod innan användning av hydrogel spacer kan anses vara en rutin. Leverantören av produkten genomför träning av personal på plats i Lund och certifierar även läkare och sjuksköterskor efter genomförd träning och användning av hydrogel spacer till cirka 10 patienter.

Exklusivitet

Inom Region Skåne ges strålbehandling enbart i Lund inom VO hematologi, onkologi och strålningsfysik.

För VO kirurgi och gastroenterologi och VO urologi innebär det en minskad belastning då undersökning och behandling av rektal toxicitet minskar och även undersökning och behandling av erektil dysfunktion och urininkontinens troligen minskar. Även primärvården påverkas då färre patienter med långtidsbiverkningar söker vård efter strålbehandling.

Uppdrag

Genomförandet av projektet ligger inom ramen för VO hematologi, onkologi och strålningsfysiks befintliga ansvarsområde.

Ekonomi

Hälsoekonomiska analyser och en enkel kalkyl

Litteratursökningen identifierade tre hälsoekonomiska analyser med relevans för den aktuella frågeställningen. En nederländsk (Vanneste 2015) och en amerikansk (Levy 2019) studie beräknade kostnadseffektivitet för hydrogel spacer med hjälp av modellbaserade analyser. Dessa två studier jämförde kostnader med patientnytta mätt i kvalitetsjusterade levnadsår, QALY. Förutom kostnader för spacer inkluderades även kostnader och livskvalitetsminskning till följd av strålningsbiverkningar på kort och lång sikt (Vanneste 2015 och Levy 2019). De båda analyserna visar att kostnaden för hydrogel spacer har en avgörande betydelse för kostnadseffektiviteten. Den amerikanska studien redovisade analysresultat vid tre olika priser som hämtades från Medicaresystemets listor och berodde på vilken typ av vårdenhet som gör ingreppet. Dessa priser varierade mellan \$1757 och \$3879, det vill säga med mer än en faktor 2. Den nederländska studien räknade med att spacer kostade €1700, det vill säga på samma nivå som det lägsta priset i Medicares prislista.

Båda studierna drar slutsatsen att hydrogel spacer kan vara kostnadseffektivt vid en förhållandevis hög betalningsvilja. Den nederländska studien anger att spacer har 77% sannolikhet att vara kostnadseffektiv vid en betalningsvilja motsvarande €80 000. Den amerikanska studien rapporterade att mediankostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår var \$48 603 vid det lägsta Medicare-priset. Osäkerheten i skattningen var stor och 90% av modellskattningarna låg i intervallet \$14 846 – \$217 258.

Den tredje artikeln var en amerikansk studie (Hutchinson 2016) som endast analyserade kostnader. Den beräknade hur mycket risken för biverkningar måste minska för att interventionen skulle vara kostnadsneutral. Författarna beräknade att vid en minskning av strålningsskador av grad 2 och grad 3 med 86 procent så minskar framtida vårdkostnader så mycket att det motsvarar kostnaden för att använda spacer. I den amerikanska analysen räknade man med en kostnad på \$2850 per spacerbehandling.

I Sverige beräknas materialkostnaden vara omkring 12 000 kronor för en behandling med hydrogel spacer, därutöver tillkommer en administrationskostnad. Överförbarheten av resultaten i de amerikanska studierna (Levy 2019 och Hutchinson 2016) till svenska och skånska förhållande bedöms vara begränsad. Kostnadsnivån i den nederländska studien (Vanneste 2015) tycks likartad den svenska och nederländska studier bedöms i allmänhet vara överförbara till svenska förhållanden. Studien pekar på en måttlig till hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår för spacer.

I Region Skåne får årligen 350 män strålningsbehandling på grund av prostatacancer. Vid ett införande av metoden kan förmodas att 250-300 patienter årligen är aktuella för behandling med spacer. Om materialkostnad och administration tillsammans kostar 15 000 kronor per person skulle det motsvara en kostnad på 3,8 - 4,5 miljoner kronor per år. Minskade biverkningar på kort och lång sikt kan minska andra kostnader, men så som studierna ovan indikerar finns en betydande osäkerhet i hur stora dessa minskningar blir i praktiken.

Det ligger utanför ramarna för denna HTA - rapport att belysa eventuella framtida förändringar i behandlingsprogram eller justering av stråldoser till följd av en användning av hydrogel spacer.

Implementering

Checklista

Kontexten är förberedd?	<input type="checkbox"/> Nej	<input checked="" type="checkbox"/> Ja
Stöd finns från ledarskapet?	<input type="checkbox"/> Nej	<input checked="" type="checkbox"/> Ja
"Facilitators" är identifierade?	<input type="checkbox"/> Nej	<input checked="" type="checkbox"/> Ja
Uppföljningsplan finns?	<input type="checkbox"/> Nej	<input checked="" type="checkbox"/> Ja
Metoden är en strategisk satsning?	<input type="checkbox"/> Nej	<input checked="" type="checkbox"/> Ja

Kontext

Införande av metoden skulle endast innebära en marginell förändring i verksamhetens rutiner och är väl förberedd. Metoden har använts i en klinisk studie inom SUS.

Ledarskap

Ledningen inom onkologi stödjer införandet. Detta är en förutsättning för införande av metoden både vad gäller att organisera processen inom verksamheten och säkerställa finansiering.

"Facilitators"

Läkare och övrig personal är utbildade i användande av metoden.

Uppföljning

Införande av systematisk långtidsuppföljning av biverkningar efter strålbehandling pågår vid Skånes onkologiska klinik. En prospektiv registrering planeras av biverkningar hos patienter som har erhållit hydrogel spacer.

Kunskapsluckor

Identifierade kunskapsluckor

De beskrivna effekterna behöver konfirmeras och preciseras i flera randomiserade kontrollerade studier från olika sjukvårdssystem.

FoU projekt

Specifika projekt är för närvarande ej planerade.

Appendix 1

Search strategies

Medline (Ovid)

Search dates: 2019-04-16 and updated search 2019-12-19

Number of results: 431

Search	Query	Results
1	prostatic neoplasms/	121432
2	(Prostat* adj4 (Neoplasm* or Cancer* or Carcinom* or Adenocarcinom* or Tumour* or Tumor* or Malignan* or Lump* or Masses* or Sarcom* or Metastas*)).tw.	142532
3	1 or 2	163822
4	Hydrogel/	5289
5	hydrogel*.tw.	33007
6	hydrodissect*.tw.	511
7	(spacer* or spacing).tw.	55831
8	((perirect* or rect* or prostate-rectum or denonvillier* or transperineal*) adj4 space*).tw.	547
9	or/4-8	90067
10	3 and 9	430
11	spaceOAR*.tw.	31
12	10 or 11	431

Embase (Ovid)

Search dates: 2019-12-19 and updated 2019-12-19

Number of results: 528

Search	Query	Results
1	prostatic neoplasms/	10123
2	(Prostat* adj4 (Neoplasm* or Cancer* or Carcinom* or Adenocarcinom* or Tumour* or Tumor* or Malignan* or Lump* or Masses* or Sarcom* or Metastas*)).tw.	209038
3	exp prostate tumor/	233869
4	1 or 2 or 3	260388
5	Hydrogel/	38646
6	exp hydrogel organ spacer/	97
7	exp hydrogel/	38849
8	exp *hydrogel/	17882
9	5 or 6 or 8	38739
10	7 or 9	38925
11	hydrodissect*.ti,ab.	870
12	(spacer* or spacing).ti,ab.	55712
13	hydrogel*.ti,ab.	39204
14	((perirect* or rect* or prostate-rectum or denonvillier* or transperineal*) adj4 space*).ti,ab.	1111
15	10 or 11 or 12 or 13 or 14	101949
16	4 and 15	891

17	spaceOAR*.ti,ab.	102
18	16 or 17	908
19	limit 18 to conference abstracts	380
20	18 not 19	528

Cochrane Library

Search dates: 2019-04-16 and updated 2020-01-07

Number of results: 58

Search	Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	5118
#2	Prostate	20862
#3	#1 OR #2	20990
#4	Hydrogel	1549
#5	Spacer	1345
#6	#4 OR #5	2860
#7	spaceoar	16
#8	#6 OR #7	2861
#9	#3 AND #8	58

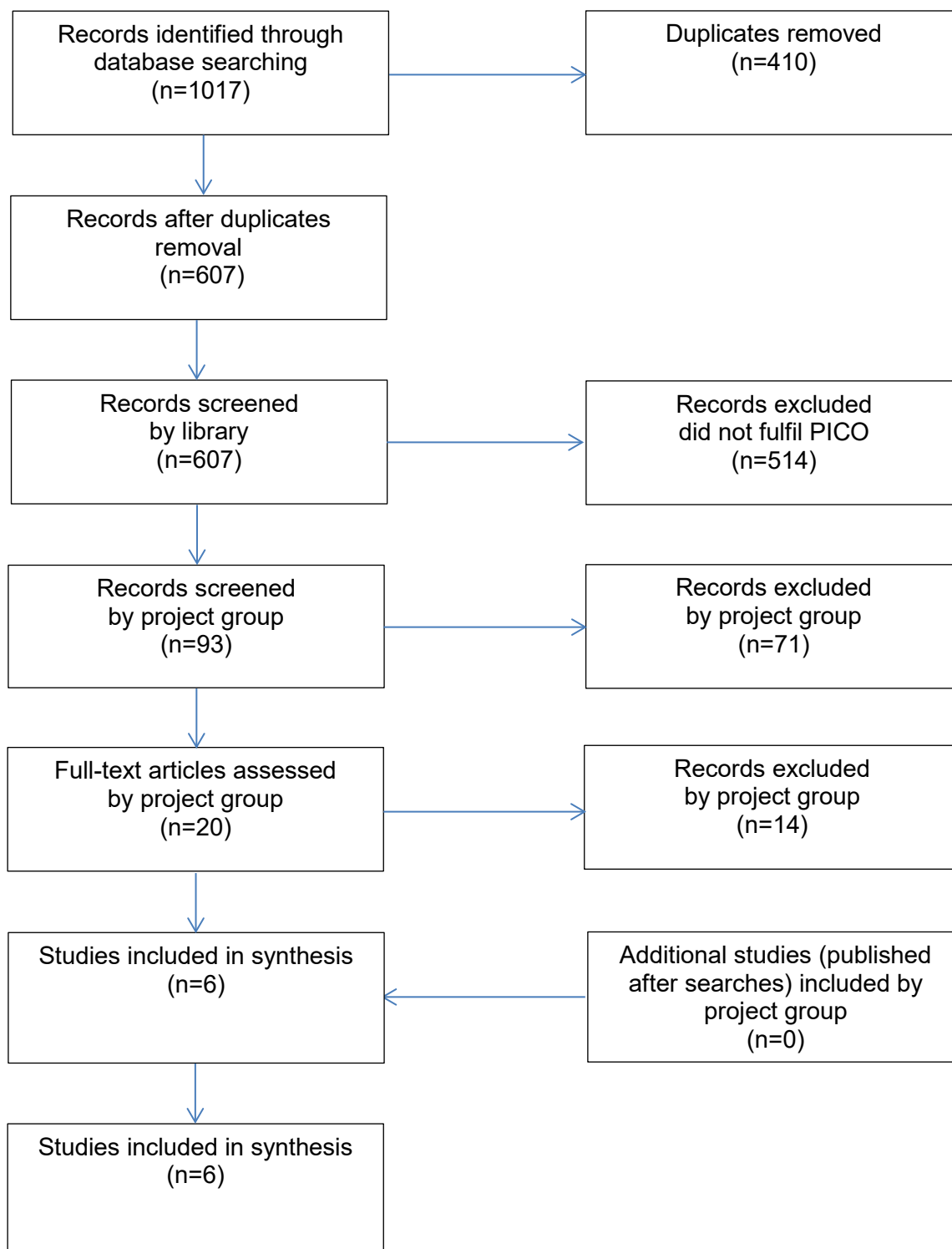
The following HTA-organisations websites were visited:

- SBU – Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
- Kunnskapssenteret (FHI), Norge
- TLV – Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination, University of York, UK
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Canada
- NICE - National Institute for Health and Care Excellence, UK
- HTA-centrum VGR – Västra Götalandsregionen
- Metodrådet SLL & Region Gotland
- CAMTÖ - Centrum för evidensbaserad medicin och utvärdering av medicinsk metodik, Region Örebro län
- Regionala metodrådet Sydöstra sjukvårdsregionen
- FinCCHTA Finland
- Cochrane
- National Guideline Clearinghouse
- HCA, USA
- CTAF/ICER, USA
- DNebM, Tyskland
- HAS, Frankrike
- HIQA, Irland
- INAHTA
- HTAi
- AETSA, Spanien
- KCE, Belgien

Search terms used: Spaceoar OR hydrogel spacer

Google was also searched for HTA reports. All together we found 7 relevant HTA-reports.

Selection process – flow chart



Included studies

Included studies Au (yrs)	Study quality Relevance Comments
<p>Hamstra 2017 Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J, Shah D, Karsh L, Hudes R, <i>et al.</i> Continued benefit to rectal separation for prostate radiation therapy: final results of a phase III trial. <i>International journal of radiation oncology, biology, physics.</i> 2017;97(5):976-985. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.12.024</p>	<p>Relevant medium study quality</p>
<p>Hamstra 2018 Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J, Shah D, Gross E, Hudes R, <i>et al.</i> Sexual quality of life following prostate intensity modulated radiation therapy (IMRT) with a rectal/prostate spacer: secondary analysis of a phase 3 trial. <i>Practical radiation oncology.</i> 2018;8(1):e7-e15. DOI: 10.1016/j.ppro.2017.07.008</p>	<p>Relevant medium study quality</p>
<p>Karsh 2018 Karsh LI, Gross ET, Pieczonka CM, Aliotta PJ, Skomra CJ, Ponsky LE, <i>et al.</i> Absorbable hydrogel spacer use in prostate radiotherapy: a comprehensive review of phase 3 clinical trial published data. <i>Urology.</i> 2018;115:39-44. DOI: 10.1016/j.urology.2017.11.016</p>	<p>Relevant medium study quality</p>
<p>Mariados 2015 Mariados N, Sylvester J, Shah D, Karsh L, Hudes R, Beyer D, <i>et al.</i> Hydrogel spacer prospective multicenter randomized controlled pivotal trial: dosimetric and clinical effects of perirectal spacer application in men undergoing prostate image guided intensity modulated radiation therapy. <i>International journal of radiation oncology, biology, physics.</i> 2015;92(5):971-977. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.04.030</p>	<p>Relevant medium study quality</p>
<p>Pieczonka 2016 Pieczonka CM, Mariados N, Sylvester JE, Karsh LI, Hudes RS, Beyer DC, <i>et al.</i> Hydrogel spacer application technique, patient tolerance and impact on prostate intensity modulated radiation therapy: results from a prospective, multicenter, pivotal randomized controlled trial. <i>Urology practice.</i> 2016;3(2):141-146. DOI: 10.1016/j.urpr.2015.04.002</p>	<p>Relevant medium study quality</p>
<p>Whalley 2016 Whalley D, Hruby G, Alfieri F, Kneebone A, Eade T. SpaceOAR hydrogel in dose-escalated prostate cancer radiotherapy: rectal dosimetry and late toxicity. <i>Clinical oncology (Royal College of Radiologists).</i> 2016;28(10):e148-154. DOI: 10.1016/j.clon.2016.05.005</p>	<p>Relevant medium study quality</p>

Excluded studies

Excluded studies Au (yrs)	Motif for exclusion
Berlin A, Di Tomasso A, Ballantyne H, Patterson S, Lam T, Sundaramurthy A, et al. Use of hydrogel spacer for improved rectal dose-sparing in patients undergoing radical radiotherapy for localized prostate cancer: first Canadian experience. Canadian urological association journal. 2017;11(12):373-375. DOI: 10.5489/cuaj.4681	Not relevant Wrong PICO
Chao M, Ow D, Ho H, Chan Y, Joon DL, Spencer S, et al. Improving rectal dosimetry for patients with intermediate and high-risk prostate cancer undergoing combined high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy with hydrogel spacer. Journal of contemporary brachytherapy. 2019;11(1):8-13. DOI: 10.5114/jcb.2019.82836	Not relevant
Chung, H, Polf J, Badiyan S, Biagioli M, Fernandez D, Latifi K, et al. Rectal dose to prostate cancer patients treated with proton therapy with or without rectal spacer. Journal of applied clinical medical physics. 2017;18(1):32-39. DOI: 10.1002/acm2.12001	Not relevant Wrong PICO (intervention and outcome)
Fischer-Valuck BW, Chundury A, Gay H, Bosch W, Michalski J, et al. Hydrogel spacer distribution within the perirectal space in patients undergoing radiotherapy for prostate cancer: impact of spacer symmetry on rectal dose reduction and the clinical consequences of hydrogel infiltration into the rectal wall. Practical radiation oncology. 2017;7(3);195-202. DOI: 10.1016/j.prro.2016.10.004	Not relevant
Hedrick SG, Fagundes M, Case S, Renegar J, Blakey M, Artz M, et al. Validation of rectal sparing throughout the course of proton therapy treatment in prostate cancer patients treated with SpaceOAR. Journal of applied clinical medical physics. 2017;18(1);82-89. DOI: 10.1002/acm2.12010	Not relevant Wrong PICO (outcome)
King RB, Osman SO, Fairmichael C, Irvine DM, Lyons CA, Ravi A, et al. Efficacy of a rectal spacer with prostate SABR: first UK experience. British journal of radiology. 2018;91:20170672. DOI: 10.1259/bjr.20170672	Not relevant
Klotz T, Mathers MJ, Lazar Y, Gagel B. Use of hydrogel as spacer in Denovier's space. Optimization of IMRT radiotherapy of localized prostate cancer. Urologe - Ausgabe A. 2013;52(12):1690-1697. DOI: 10.1007/s00120-013-3290-6	Not relevant
Leiker AJ, Desai NB, Folkert MR. Rectal radiation dose-reduction techniques in prostate cancer: a focus on the rectal spacer. Future oncology. 2018;14(26): 2773-2788. DOI: 10.2217/fon-2018-0286	Not relevant Wrong study design
Padmanabhan R, Pinkawa M, Song DY. Hydrogel spacers in prostate radiotherapy: a promising approach to decrease rectal toxicity. Future oncology. 2017;13(29):2697-2708. DOI: 10.2217/fon-2017-0073	Not relevant

Excluded studies Au (yrs)	Motif for exclusion
Pinkawa M, Piroth MD, Holy R, Escobar-Corral N, Caffaro M, Djukic V, et al. Quality of life after intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer with a hydrogel spacer. Matched-pair analysis. <i>Strahlentherapie und onkologie</i> . 2012;188(10):917-925. DOI: 10.1007/s00066-012-0172-6	Relevant Low study quality
Pinkawa M, Berneking V, Schlenter M, Krenkel B, Eble MJ. Quality of life after radiation therapy for prostate cancer with a hydrogel spacer: 5-year results. <i>International journal of radiation oncology, biology, physics</i> . 2017;99(2):374-377. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.05.035	Relevant Low study quality
Stavrev P, Ruggieri R, Stavreva N, Naccarato S, Alongi F. Applying radiobiological plan ranking methodology to VMAT prostate SBRT. <i>Physica medica</i> . 2016;32(4): 636-641. DOI:10.1016/j.ejmp.2016.03.019	Not relevant
te Velde BL, Westhuyzen J, Awad N, Wood M, Shakespeare TP. Can a peri-rectal hydrogel spaceOAR programme for prostate cancer intensity-modulated radiotherapy be successfully implemented in a regional setting? <i>Journal of medical imaging & radiation oncology</i> . 2017;61(4):528-533. DOI: 10.1111/1754-9485.12580	Relevant Low study quality
Vanneste BGL, Buettner F, Pinkawa M, Lambin P, Hoffmann AL. Ano-rectal wall dose-surface maps localize the dosimetric benefit of hydrogel rectum spacers in prostate cancer radiotherapy. <i>Clinical and translational radiation oncology</i> . 2019;14:17-24. DOI: 10.1016/j.ctro.2018.10.006	Not relevant

Ongoing studies

Ongoing studies
No relevant ongoing studies were found

Referenser

Chao YS, MacDougall D, de Nanassy A. Hydrogel spacers for patients with prostate cancer: a review of clinical- and cost-effectiveness. Ottawa: CADTH; Feb. 2019. (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal).

<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RC1069%20Space%20OAR%20Hydrogel%20Final.pdf>

Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G, Bidmead M, Bloomfield D, Clark C, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *Lancet oncology*. 2012;13(1):43-54.

DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70293-5

ECRI. SpaceOAR system (Augmenix, Inc.) hydrogel spacer for reducing exposure during prostate cancer radiation therapy. [Product brief, Health Technology Assessment Information Service.] Plymouth, Pennsylvania, USA: ECRI Institute; May 2017.

http://www.spaceoar.com/assets/SpaceOAR_ECRI_Augmenix.pdf

Forero DF, Almeida ND, Dendukuri N. Hydrogel Spacer to reduce rectal toxicity in prostate cancer radiotherapy: a health technology assessment. Montreal (Canada): Technology Assessment Unit (TAU) of the McGill University Health Centre (MUHC); April 2018. Report no. 82.

<https://muhc.ca/sites/default/files/users/user192/SpaceOAR%20Final%20May%2010%202018%20Updated%20Dec13.pdf>

Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J, Shah D, Karsh L, Hudes R, et al. Continued benefit to rectal separation for prostate radiation therapy: final results of a phase III trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2017;97(5):976-985.

DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.12.024

Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J, Shah D, Gross E, Hudes R, et al. Sexual quality of life following prostate intensity modulated radiation therapy (IMRT) with a rectal/prostate spacer: secondary analysis of a phase 3 trial. *Practical radiation oncology*. 2018;8(1):e7-e15.

DOI: 10.1016/j.prro.2017.07.008

Karsh LI, Gross ET, Pieczonka CM, Aliotta PJ, Skomra CJ, Ponsky LE, et al. Absorbable hydrogel spacer use in prostate radiotherapy: a comprehensive review of phase 3 clinical trial published data. *Urology*. 2018;115:39-44.

DOI: 10.1016/j.urology.2017.11.016

Lawrie TA, Green JT, Beresford M, Wedlake L, Burden S, Davidson SE, et al. Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiotherapy for primary pelvic cancers. *Cochrane database of systematic reviews*. 2018, issue 1. art. no.: CD012529.

DOI: 10.1002/14651858.CD012529.pub2

Levy JF, Khairnar R, Louie AV, Showalter TN, Mullins CD, Mishra MV. Evaluating the cost-effectiveness of hydrogel rectal spacer in prostate cancer radiation therapy. *Practical radiation oncology*. 2019;9(2):e172-e179.

DOI: 10.1016/j.prro.2018.10.003

Mariados N, Sylvester J, Shah D, Karsh L, Hudes R, Beyer D, et al, 2015. Hydrogel spacer prospective multicenter randomized controlled pivotal trial: dosimetric and clinical effects of perirectal spacer application in men undergoing prostate image guided intensity modulated

radiation therapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2015; 92(5):971-977.

DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.04.030

Mok G, Benz E, Vallee JP, Miralbell R, Zilli T. Optimization of radiation therapy techniques for prostate cancer with prostate-rectum spacers: a systematic review. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2014;90(2):278-288.

DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.044

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Interventional procedure overview of biodegradable spacer insertion to reduce rectal toxicity during radiotherapy for prostate cancer. IP 1316 [IPG590]. IP overview: Biodegradable spacer insertion to reduce rectal toxicity during radiotherapy for prostate cancer. August 2017.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg590/evidence/overview-final-pdf-4548777229>

Pieczonka CM, Mariados N, Sylvester JE, Karsh LI, Hudes RS, Beyer DC, et al. Hydrogel spacer application technique, patient tolerance and impact on prostate intensity modulated radiation therapy: results from a prospective, multicenter, pivotal randomized controlled trial. Urology practice.. 2016;3(2):141-146.

DOI: 10.1016/j.urpr.2015.04.002

Regionalt cancercentrum, Uppsala Örebro. Prostatacancer. Nationell kvalitetsrapport för 2017. Nationella prostatacancerregistret (NPCR), Regionala cancercentrum i samverkan. Uppsala: september 2018.

http://npcr.se/wp-content/uploads/2018/09/20180913_npcr_nationell_rapport_2017.pdf

SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: en handbok. 3 uppl. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2017.

<https://www.sbu.se/sv/var-metod/>

Vanneste BG, Pijls-Johannesma M, Van De Voorde L, van Lin EN, van de Beek K, van Loon J, et al. Spacers in radiotherapy treatment of prostate cancer: is reduction of toxicity cost-effective? Radiotherapy and oncology. 2015;114(2):276-281.

DOI: 10.1016/j.radonc.2015.01.005

Whalley D, Hruby G, Alfieri F, Kneebone A, Eade T. SpaceOAR hydrogel in dose-escalated prostate cancer radiotherapy: rectal dosimetry and late toxicity. Clinical oncology (Royal College of Radiologists). 2016;28(10):e148-154.

DOI: 10.1016/j.clon.2016.05.005