

Rekomendacja nr 75/2018

z dnia 2 sierpnia 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako świadczenia gwarantowanego, z zakresu leczenia szpitalnego, we wskazaniach:

- nowotwory wieku dziecięcego podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej: struniak i chrzestniakomięsak, (ICD-10: C41) - stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy,
- nowotwory wieku dorosłego o lokalizacji okołooonowej, podstawy czaszki i okolicy przykręgosłupowej: mięsaki tkanek miękkich i kości (ICD-10: C41 i C49),
- rak gruczołowo-torbielowy gruczołów ślinowych (kod ICD-10: C06) wymagający radioterapii w okolicy podstawy czaszki - stan po leczeniu operacyjnym, brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy,
- nawrót miejscowy nowotworów obszaru głowy i szyi po radykalnej radioterapii wymagający ponownego napromieniania z intencją radykalną (ICD-10: C07, C08, C09, C10, C11),

Jednocześnie, **Prezes Agencji nie rekomenduje** zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” do katalogu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, jako świadczenia gwarantowanego, we wskazaniach:

- nowotwory oczodołu: czerniak złośliwy, nerwiak węchowy zarodkowy, rak gruczołowo-torbielowy, rak śluzowonaskórkowy, rak niezróżnicowany, kody ICD-10: C69,6 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy),

- rak nosowej części gardła (ICD-10:C11) u pacjentów, u których jest wskazana dawka uzupełniająca promieniowania (boost) na obszar guza pierwotnego po zastosowaniu radioterapii fotonowej IMRT w przypadku naciekania lub przekraczania struktur podstawy czaszki.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe uważa za zasadne zakwalifikowanie wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego w tych wskazaniach dla których odnaleziono dowody naukowe i wskazują one na skuteczność protonoterapii.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono badania dla 4 z 6 wskazań zawartych w zleceniu Ministra Zdrowia, tj.:

- nowotwory wieku dziecięcego podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej: struniak i chrzęstniakomięsak, (ICD-10: C41) - stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy,
- nowotwory wieku dorosłego o lokalizacji okołooonowej, podstawy czaszki i okolicy przykręgosłupowej: mięsaki tkanek miękkich i kości (ICD-10: C41 i C49),
- rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych (kod ICD-10: C06) wymagający radioterapii w okolicy podstawy czaszki - stan po leczeniu operacyjnym, brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy,
- nawrót miejscowy nowotworów obszaru głowy i szyi po radykalnej radioterapii wymagający ponownego napromieniania z intencją radykalną (ICD-10:C07, C08, C09, C10, C11),

Jednakże podkreślić należy, że ich wiarygodność metodologiczna nie była wysoka, gdyż były to: opisy serii przypadków, retrospektywne badania z grupą kontrolną, retrospektywna analiza danych z rejestru.

Autorzy odnalezionych publikacji wskazują, że protonoterapia to skuteczna i bezpieczna metoda leczenia pacjentów. Jednakże większość z nich wskazuje na konieczność przeprowadzenia badań z dłuższym okresem obserwacji i większą populacją, aby w pełni ocenić kontrolę guza oraz częstość późno występujących zdarzeń niepożądanych.

Należy również wskazać, że zgodnie z autorami odnalezionych publikacji jak i opiniami ekspertów klinicznych omawiana interwencja może okazać się szczególnie odpowiednia u młodych pacjentów, u których redukcja dawki promieniowania na zdrowe tkanki jest ważna. Poprzez możliwość wybiórczej ochrony narządów krytycznych w określonym obszarze, zmniejszane jest ryzyko odległych następstw napromieniania.

Mając na uwadze szczegółowość i rzadkość wnioskowanych wskazań dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii wiązką protonów można ocenić jako umiarkowane. Brak randomizowanych badań klinicznych wysokiej jakości porównujących wnioskowaną technologię z technologiami alternatywnymi. Przy wnioskowaniu opartym na dowodach o niższej jakości, należy uwzględnić niepewność raportowanych wyników.

Nie odnaleziono natomiast jakichkolwiek dowodów na efektywność terapii wiązką protonów dla wskazań:

- nowotwory oczodołu: czerniak złośliwy, nerwiak węchowy zarodkowy, rak gruczołowo-torbielowy, rak śluzowonaskórkowy, rak niezróżnicowany, kody ICD-10: C30, C31 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy),
- rak nosowej części gardła (ICD-10:C11) u pacjentów, u których jest wskazana dawka uzupełniająca promieniowania (boost) na obszar guza pierwotnego po zastosowaniu radioterapii fotonowej IMRT w przypadku naciekania lub przekraczania struktur podstawy czaszki,

w związku czym finansowanie wnioskowanego leczenia ze środków publicznych w tych wskazaniach nie jest rekomendowane przez Prezesa Agencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego na podstawie art. 31 c ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2017 poz. 1938 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Nowotwory złośliwe kości: mięsaki kości, struniaki i chrzęstniakomięsaki

Mięsaki kości u dorosłych stanowią zróżnicowaną grupę nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. Występują rzadko — stanowią poniżej 0,5% nowych przypadków wszystkich nowotworów złośliwych. W części przypadków szczegółowa histogeneza nie jest znana. Pod względem klinicznym mięsaki kości dzielą się wrzecionowatokomórkowe oraz drobnokomórkowe.

Kostniakomięsak jest najczęściej umiejscowiony w okolicach przynasad kości długich — głównie okolica dystalnej części kości udowej (okolica stawu kolanowego — około 50%), proksymalna część kości piszczelowej lub ramiennej, głowa kości strzałkowej. Kostniakomięsak rozwija się najczęściej na podłożu zdrowej i szybko rosnącej kości (osoby młode), ale może również powstać w miejscu wcześniejszych zmian łagodnych (np. dysplazja włóknista, zawał kostny lub — u osób w starszym wieku — choroba Pageta).

Chrzęstniakomięsaki występują częściej w późniejszym okresie życia i często dotyczą kości różnokształtnych (miednica, obręcz barkowa) lub proksymalnej części kości udowej oraz mogą się rozwijać z istniejących wcześniej zmian (np. kostniakochrzęstniak).

Mięsaki Ewinga dotyczą najczęściej trzonu kości długich lub płaskich, kręgosłupa i miednicy.

Struniak to nowotwór rozwijający się z pozostałości struny grzbietowej, zazwyczaj u osób dorosłych, w obrębie podstawy czaszki lub w okolicy krzyżowo-ogonowej.

Wśród wrzecionowatokomórkowych nowotworów kości najczęściej występuje kostniakomięsak — w Polsce rozpoznawany rocznie u około 60–100 osób (2–3 na 1 000 000) i częstszy u mężczyzn (1,4 wobec 1) oraz osób młodych (około 80% zachorowań w 2. i 3. dekadzie i około 20% zachorowań na przełomie 6. i 7. dekady życia). Drugim pod względem częstości występowania wśród wrzecionowatokomórkowych mięsaków kości u osób dorosłych jest chrzęstniakomięsak, a inne (np. włókniakomięsak lub mięsak włóknisto-histiocytny) są znacznie rzadsze. Mięsaki drobnokomórkowe (np. mięsak Ewinga lub chrzęstniakomięsak mezenchymalny) zajmują 3. miejsce pod względem częstości występowania wśród pierwotnych nowotworów złośliwych kości

u dorosłych. Natomiast w 1. i 2. dekadzie życia mięsak Ewinga jest 2. — po kostniakomięsaku — pod względem częstości występowania (3 przypadki na 1 000 000 — około 40–60 zachorowań rocznie) pierwotnym nowotworem złośliwym kości (u około połowy chorych między 10. a 20. r.ż., dzieci poniżej 5. r.ż. rzadko, chłopcy częściej).

Mięsaki wrzecionowatokomórkowe (głównie kostniakomięsak i chrzęstniakomięsak) zwykle są odporne na napromienianie. Rokowanie chorych na mięsaki wrzecionowatokomórkowe różni się w zależności od stopnia złośliwości histologicznej i odpowiedzi na wstępną CTH, ale ogólnie przeżycia 5-letnie wynoszą około 70% lub więcej pod warunkiem prawidłowego rozpoznania i leczenia.

Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) stanowią bardzo heterogenną grupę nowotworów. Ponad 50% MTM zlokalizowanych jest na kończynach, a około 15% w przestrzeni zaotrzewnowej lub śródotrzewnowo.

System oceny stopni zaawansowania według UICC/AJCC obejmuje następujące typy mięsaków tkanek miękkich: mięsak pęcherzykowy, desmoplastyczny nowotwór drobnookrągłokomórkowy, włókniakomięsak guzowaty skóry; mięsak epitelioidny; mięsak jasnokomórkowy; chrzęstniakomięsak pozakostny; mięsak kościopochodny pozakostny; mięsak Ewinga/prymitywny nowotwór neuroektodermalny; włókniakomięsak; mięśniakomięsak gładkokomórkowy; tłuszczakomięsak, mięsak histiocytarny włóknisty; mięsak naczyń krwionośnych z pericytów; złośliwy nowotwór z osłonek nerwów obwodowych; mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy; mięsak maziówkowy, maziówczak złośliwy; naczyniakomięsak; mięsak niezróżnicowany.

W Polsce MTM stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych (1,5–2 zachorowania na 100 000; poniżej 1000 przypadków rocznie).

Następuje stały, choć powolny wzrost odsetka chorych na MTM z wieloletnimi przeżyciami (aktualny wskaźnik 5-letnich przeżyć w przypadku MTM o umiejscowieniu kończynowym wynosi 55–78%). Rokowanie w stadium uogólnienia jest nadal złe (mediana przeżycia: ok. 12 miesięcy).

Nowotwory głowy i szyi

Rak gruczołów ślinowych (ICD-10:C07: nowotwór ślinianki przyusznej); Rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych (ICD-10:C06: nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej):

W ostatnich latach raka z dużych gruczołów ślinowych rozpoznaje się w Polsce u około 340 chorych (ok. 0,3% nowotworów złośliwych) i stwierdza się około 190 zgonów z tego powodu. Częstość zachorowań u mężczyzn i kobiet jest podobna. Najczęstszą lokalizacją jest ślinianka przyuszna (rzadziej ślinianki podżuchwowe oraz małe gruczoły ślinowe błony śluzowej jamy ustnej, ustnej części gardła i zatok przynosowych). Nowotwory złośliwe gruczołów ślinowych charakteryzują się różnorodną budową histologiczną — wyróżnia się raki o niskim i wysokim stopniu złośliwości, co ma bezpośredni wpływ na wybór postępowania terapeutycznego. Wszystkie raki o wysokiej złośliwości cechuje duże ryzyko nawrotu po radykalnym leczeniu. Przykładem jest rak gruczołowo-torbielowaty, szerzący się wzdłuż przebiegu nerwów, którego ogniska mogą występować w znacznej odległości od guza pierwotnego. Nowotwory pochodzenia nienabłonkowego gruczołów ślinowych są rzadkie.

Rak gruczołowo-torbielowaty (ang. adenoid cystic carcinoma, ACC), inaczej oblak, jest rzadkim, wolno rosnącym złośliwym guzem wywodzącym się z tkanki gruczołowej, stanowiącym około 1% nowotworów złośliwych regionu głowy i szyi.

5-letnie przeżycie u chorych z oblakiem (ACC) głowy i szyi dotyczyło 44-48% chorych z obecnymi przerzutami regionalnymi do węzłów chłonnych szyi w porównaniu z 73-77% u pacjentów z cechą N0. Inni autorzy szacują natomiast 5-letnie przeżycie na 60-90%, natomiast 10-letnie przeżycie mieści się w granicach 40-50%. Dane dotyczące całkowitego przeżycia (overall survival, OS) są niespójne, jednak większość autorów jest zgodna, że wieloletnie przeżycia należą do rzadkości.

Rak ustnej części gardła (ICD-10: C10)

W ostatnich latach odnotowano w Polsce około 1000 nowych zachorowań na raka ustnej części gardła i około 560 zgonów z tego powodu. Pięciokrotnie częściej chorują mężczyźni. Zachorowalność na raka ustnej części gardła w ostatnich latach wykazuje tendencję wzrostową. Ponad 90% wszystkich nowotworów tej okolicy stanowi rak płaskonabłonkowy (zwykle średnio lub nisko zróżnicowany). Rzadziej występują raki gruczołowe z małych gruczołów ślinowych (najczęściej na podstawie języka). W obrębie migdałków, podniebienia miękkiego i tylnej ściany gardła dość często występują raki niezróżnicowane typu nosogardłowego. U części chorych (10–70% w zależności od opracowania) w etiopatogenezie odgrywa rolę infekcja HPV — przebieg nowotworów w tym przypadku jest mniej agresywny, a promieniowrażliwość wyższa niż w innych rakach.

Rak nosowej części gardła (ICD-10: C11)

W ostatnich latach stwierdzono w Polsce około 180 nowych zachorowań na raka nosowej części gardła i 130 zgonów z tego powodu. Nowotwór występuje niespełna 2-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet.

Alternatywna technologia medyczna

Na podstawie konsultacji z powołanym panelem eksperckim ustalono, że komparatorami dla ocenianej interwencji w rozpatrywanych wskazaniach będzie radioterapia fotonowa IMRT oraz w drugiej kolejności BSC (w przypadku pacjentów, u których radioterapia protonowa stanowi jedyną możliwość aktywnego leczenia). Również na podstawie konsultacji w powołanym panelu eksperckim, z uwagi na oceniane wskazania kliniczne, z grona komparatorów wykluczono brachyterapię.

Opis wnioskowanego świadczenia

Cechą charakterystyczną radioterapii protonowej (PT) jest możliwość precyzyjnego podania dużej dawki (terapeutycznej) w ograniczonej objętości tarczowej (PTV - *Planning Target Volume*), z równoczesną ochroną zdrowych tkanek i narządów krytycznych (poprzez ograniczenie dawki i objętości otrzymującej niską dawkę). Jest to możliwe z uwagi na właściwości fizyczne wiązki protonowej związane ze specyficznym z rozkładem dawki promieniowania w tkankach, charakteryzującym się:

- brakiem efektu narastania dawki w momencie wejścia wiązki w teren napromieniany;
- homogenicznie niską dawką na całym, początkowym przebiegu wiązki;
- ostro ograniczonym, nagłym wzrostem, a następnie równie nagłym spadkiem dawki na głębokości terenu napromienianego, zależnym od energii wiązki protonowej (pik Bragga - szerokość tego piku może być regulowana);
- praktycznie brakiem wiązki wyjściowej;
- niższym, w porównaniu z fotonami, rozproszeniem bocznym (przynajmniej do głębokości 15-16 cm).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej uwzględniono następujące badania :

- Nowotwory podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dziecięcego: struniak i chrzęstniakomięsak, kod ICD-10: C41 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy):
 - Rombi 2013 – seria przypadków (analiza retrospektywna), okres obserwacji wynosił 4,5 – 126 miesięcy. Włączono pacjentów ze struniakiem lub chrzęstniakomięsakiem w podstawie czaszki lub okolicy okołordzeniowej, N=26 (19 pacjentów ze struniakiem, 7 pacjentów z chrzęstniakomięsakiem)
 - Rutz 2008 – seria przypadków, okres obserwacji: 36 (zakres 8-77 miesięcy). Włączano pacjentów ze struniakiem lub chrzęstniakomięsakiem w podstawie czaszki lub okolicy okołordzeniowej, N=10 (6 pacjentów ze struniakiem, 4 pacjentów z chrzęstniakomięsakiem), w tym 7 dzieci z niecałkowitą resekcją nowotworu
- Mięśaki tkanek miękkich i kości wieku dorosłego, kod ICD-10: C41 i C49 (przypadki o lokalizacji okołooonowej, podstawy czaszki i okolicy okołooonowej):
 - Weber 2007 – seria przypadków, okres obserwacji (dot. pacjentów żyjących): mediana 48,1 (zakres 19,1–100,7 miesięcy). Włączano pacjentów z mięsakami tkanek miękkich bez przerzutów, N=13 (w tym blisko 50% pacjentów z nowotworem o lokalizacji przykręgosłupowej i 15% okolice głowy i szyi)

W ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa włączono wyniki badań, które nie spełniały wszystkich kryteriów włączenia do analizy głównej (w szczególności populacja lub interwencja nie odpowiadały w pełni kryteriom selekcji), jednak ze względu na brak, lub znacznie ograniczoną ilość innych dowodów naukowych zdecydowano się na skrótkowe przedstawienie ich wyników:

- Nowotwory podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dziecięcego: struniak i chrzęstniakomięsak, kod ICD-10: C41 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy):
 - Hug 2002 – seria przypadków, mediana okresu obserwacji wynosiła 40 miesięcy (zakres 13–92). Do publikacji włączono pacjentów z nowotworami podstaw czaszki, N=29 (w tym 10 pacjentów ze struniakiem, 3 pacjentów z chrzęstniakomięsakiem). U 13/29 pacjentów (45%) zastosowano wyłącznie radioterapię protonową, natomiast u 16 pacjentów (55%) skojarzenie fotono- i protonoterapii. W badaniu wyniki dla tych grup przedstawiono łącznie.
- Mięśaki tkanek miękkich i kości wieku dorosłego, kod ICD-10: C41 i C49 (przypadki o lokalizacji okołooonowej, podstawy czaszki i okolicy okołooonowej):
 - Ciernik 2011 – seria przypadków, mediana okresu obserwacji wynosiła 27 miesięcy. Do publikacji włączono pacjentów z mięsakami kości (N=55). U części pacjentów zastosowano wyłącznie radioterapię protonową (11 pacjentów, tj. 20%), natomiast u pozostałych skojarzenie fotono- i protonoterapii. W badaniu wyniki dla tych grup przedstawiono łącznie.
- Rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych wymagający radioterapii w okolicy podstawy czaszki, kody ICD-10: C06 (stan po leczeniu operacyjnym, brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy):

- Grant 2015 – retrospektywne z grupą kontrolną, mediana okresu obserwacji wynosiła odpowiednio dla:
 - Radioterapia protonowa (RTP): 92 (zakres: 2-218) m-cy;
 - terapii fotonami/elektronami: 8 (zakres: 2-48) m-cyDo publikacji włączono pacjentów z nowotworem gruczołów ślinowych, N=24 (w tym 20% pacjentów z rakiem gruczołowo-torbielowatym)
 - Grupa 1 Protonoterapia, N=13
 - Grupa 2 Terapia fotonami, N=11.
- Linton 2015 – seria przypadków, mediana okresu obserwacji wynosiła 25 miesięcy (zakres: 7-54). Do publikacji włączano pacjentów z rakiem gruczołowo-torbielowatym (ACC) regionu głowy i szyi, N=27 (w tym większość pacjentów z nowotworami gruczołów ślinowych). 25 pacjentów poddanych wyłącznie protonoterapii, 2 skojarzeniu protono/fotonoterapii.
- Romesser 2016a – retrospektywne badanie z grupą kontrolną, mediana okresu obserwacji wynosiła:
 - Ogółem: 8,7 miesiąca (zakres: 4,1–17,6 miesiąca)
 - Protonoterapia (PBRT): 4,7 miesiąca, (zakres: 1,6-7,9 miesiąca)
 - IMRT: 16,1 miesiąca (zakres: 8,7-24.4 miesiąca)Do publikacji włączano pacjentów po leczeniu chirurgicznym lub z nieoperacyjnym rakiem gruczołu ślinowego (35 os.) lub ślinianki podżuchwowej (6 os.):
 - Grupa 1 Protonoterapia, PBRT, N=18
 - Grupa 2 Terapia fotonami IMRT, N=23.
- Nawrót miejscowy nowotworów obszaru głowy i szyi po radykalnej radioterapii wymagający ponownego napromieniania z intencją radykalną (ICD-10: C07, C08, C09.C10,C11):
 - Romesser 2016b – retrospektywna analiza rejestrów danych z lat 2011-2014, mediana okresu obserwacji wynosiła 10,4 miesiąca (wszyscy pacjenci; wśród pacjentów żyjących: 13,3 mies.). Populację stanowili dorośli pacjenci z nawrotem nowotworów głowy i szyi, z przynajmniej 1 wcześniejszą teleterapią (EBRT): 17 pacjentów z nowotworem części ustnej gardła, 12 pacjentów z nowotworem nosa i zatok przynosowych, 12 pacjentów z nowotworem jamy ustnej, 11 pacjentów z nowotworem gruczołów ślinowych, 10 pacjentów z nowotworem krtani, 9 pacjentów z nowotworem części nosowej gardła i 21 pacjentów z innymi nowotworami. N=92 (w tym 40% pacjentów ze wskazaniem ujętym w zleceniu MZ).
 - McDonald 2016 – retrospektywna analiza danych z lat 2004- 2014, mediana okresu obserwacji wynosiła 15,2 miesiąca (wszyscy pacjenci; wśród pacjentów żyjących mediana wyn. 28,7 mies.). Populację stanowili dorośli pacjenci z nawrotem lub wtórnym nowotworem głowy i szyi, poddani ponownemu leczeniu w postaci protonoterapii z nowotworami: oczodołu - 11 pacjentów, 7 części nosowej gardła – 7 pacjentów, kości sitowej – 6 pacjentów, ślinianek przyusznych – 6 pacjentów, kości skroniowych – 5 pacjentów, dolnych obszarów podskokowych – 5 pacjenów, a także 21 pacjentów z innymi nowotworami. N=61 (w tym 21% pacjentów ze wskazaniem ujętym w zleceniu MZ).

- Phan 2016 – retrospektywna analiza danych z lat 2011- 2015, mediana okresu obserwacji wynosiła 13,6 miesiąca (zakres 0-50). Populację stanowili dorośli pacjenci z nawrotem nowotworów głowy i szyi, poddani ponownemu leczeniu w postaci protonoterapii: 15 pacjentów z nowotworem części ustnej gardła, 12 pacjentów z nowotworem nosa i zatok przynosowych, 9 pacjentów z nowotworem części nosowej gardła, 7 pacjentów z nowotworem ślinianek przyusznych, 18 pacjentów z innym nowotworem. N=60 (w tym 50% pacjentów ze wskazaniem ujętym w zleceniu MZ).

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi punktami końcowymi:

- DMFS – ang. *distant Metastases Free-Survival*, przeżycie wolne od przerzutów odległych
- LC – ang. *local control*, kontrola miejscowa;
- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite;
- PFS – ang. *progression free survival*, przeżycie wolne od progresji;
- ZN – zdarzenia nieporządane;

Skuteczność

Nowotwory podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dziecięcego: struniak i chrzęstniakomięsak

Zgodnie z wynikami publikacji Rombi 2013:

- 5- letnie OS odnotowano u:
 - 89% pacjentów ze struniakiem;
 - 75% pacjentów z chrzęstniakomięsakami;
- 5-letnią LC odnotowano u:
 - 81% pacjentów ze struniakiem;
 - 80% pacjentów z chrzęstniakomięsakami.

Nawrót miejscowy odnotowano u dwóch pacjentów ze struniakiem oraz u jednego pacjenta z chrzęstniakomięsakami.

Autorzy publikacji wskazują, że PT u pacjentów pediatrycznych ze struniakiem i chrzęstniakomięsakami wykazała doskonałe wyniki kliniczne z dopuszczalnymi wskaźnikami późnej toksyczności. Potrzebne są jednak badania z dłuższym okresem obserwacji i większą populacją, aby w pełni ocenić kontrolę guza oraz późno występujące następstwa leczenia.

Zgodnie z wynikami publikacji Rutz 2008 okres follow-up dla:

- OS wynosił 8–77 miesięcy (struniaki) oraz 11–66 miesięcy (chrzęstniakomięsaki).
- LC wynosił 8–67 miesięcy (struniaki) oraz 11–62 miesięcy (chrzęstniakomięsaki).

Zgodnie z wnioskami autorów pooperacyjna PT w połączeniu z IMPT lub bez u dzieci i młodzieży ze struniakiem/chrzęstniakomięsakami była ogólnie dobrze tolerowana, bez nieakceptowalnych ZN. Potrzebne są jednak badania z dłuższym okresem obserwacji i większą populacją, aby w pełni ocenić kontrolę guza oraz występowanie zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z wynikami publikacji Hug 2002:

- 3-letnie OS odnotowano u:
 - 60% pacjentów ze struniakami;
 - 100% pacjentów z chrzęstniakomięsakami;

- 3-letnią LC odnotowano u:
 - 60% pacjentów ze struniakami;
 - 100% pacjentów z chrzęstniakomięsakami.

Autorzy publikacji wskazują, że protonoterapia dla dzieci z agresywnie nawracającymi nowotworami po leczeniu chirurgicznym może stanowić dobrą perspektywę w zakresie kontroli guza i przeżycia. Konieczne są jednak dalsze badania z dłuższym okresem obserwacji, aby ocenić rzeczywistą wartość protonoterapii, w szczególności w odniesieniu do późniejszego wzrostu kości i wyników kosmetycznych.

Mięsaki tkanek miękkich i kości wieku dorosłego ICD-10 C41; ICD-10 C49

Zgodnie z wynikami publikacji Weber 2007:

- u 3 pacjentów (23%) wystąpił nawrót miejscowy (czas do wystąpienia nawrotu: 5; 10,1 oraz 18,1 miesiąca);
- 4-letnie OS wynosiło 82,5%;
- 4-letnia LC wynosiła 74,1%;
- 4-letnie DMFS wynosiło 84,6%.

Kontrolę przerzutów odległych uzyskano u wszystkich z wyjątkiem 2 pacjentów (przerzuty do płuc), z których u 1 wystąpił nawrót miejscowy.

Autorzy publikacji wskazują, że protonoterapia to skuteczna i bezpieczna metoda leczenia pacjentów z mięsakami w krytycznych lokalizacjach. Obserwowany poziom toksyczności/ występowania ZN określono jako na oczekiwanym poziomie.

Zgodnie z publikacją Ciernik 2011 LC 3-letnia i 5-letnia wynosiły odpowiednio 82% i 72%. Natomiast OS 5-letnie wynosiło 67%.

Autorzy publikacji wskazują, że radioterapia protonowa umożliwia miejscowe leczenie niektórych pacjentów z neresekcyjnym lub niecałkowicie usuniętym kostniakomięsakiem. Terapia protonowa jest szczególnie odpowiednia dla młodych pacjentów z kostniakomięsakiem, u których redukcja dawki promieniowania na zdrowe tkanki jest ważne, aby zminimalizować ryzyko prawidłowego rozwoju zdrowych tkanek i występowania wtórnych nowotworów.

Rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych wymagający radioterapii w okolicy podstawy czaszki

Zgodnie z wynikami publikacji Romesser 2016a 1-roczone OS wyniosło ogółem 89,4%. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie między grupami w zakresie:

- 1 rocznego OS – protonoterapia 83,3% vs fotonoterapia: 93,8%;
- 1 rocznej LC – PBRT 80% vs IMRT 95,5%;
- 1 rocznego DMFS – PBRT 83,3% vs IMRT 93,3%.

Wskazano, że u pacjentów, u których zastosowano protonoterapię nastąpiła istotna redukcja dawki promieniowania w narządach krytycznych (ang. Organ At Risk, OAR):

- pień mózgu, maksymalna dawka w obszarze OAR: IMRT 29,7 Gy versus PBRT 0,62 Gy (RBE);
- rdzeń kręgowy maksimum 36,3 Gy versus 1,88 Gy (RBE);
- jama ustna średnia dawka 20,6 Gy versus 0,94 Gy (RBE);
- ślinianka przyuszna 1,4 Gy versus 0,00 Gy (RBE);

- ślinianka podżuchwowa 4,1 Gy versus 0,00 Gy (RBE).

Zgodnie z publikacją Grant 2015 dla mediany czasu obserwacji 35 m-cy (zakres: 2 m-ce – 18 lat; mediany: 8 lat dla radioterapii tradycyjnej vs. 8 m-cy dla RTP) nie obserwowano zgonów.

Zgodnie z publikacją Linton 2015 2-letnie OS wyniosło 82% (95% CI:66-98), a 2-letnia LC=92% (95% CI,82- 100%). Autorzy publikacji wskazują, że wstępne wyniki są obiecujące, jednak potrzebne są dalsze obserwacje w celu oceny kontroli guza oraz oceny występowania dalszych działań niepożądanych

Nawrót miejscowy nowotworów obszaru głowy i szyi po radykalnej radioterapii wymagający ponownego napromieniania z intencją radykalną

Zgodnie z publikacją Romesser 2016b:

- 1-roczone OS wynosiło 65%;
- 1-roczone LC wynosiła 75%;
- 1-roczone DMFS wynosiło 84%.

Zgodnie z wnioskami autorów ponowne napromienianie z wykorzystaniem protonoterapii w nawrotach nowotworów głowy i szyi może zapewnić skuteczną kontrolę miejscową z akceptowalnym profilem toksyczności, prawdopodobnie ze względu na zmniejszenie dawki na otaczające zdrowe tkanki, choć wcześniej napromienionej, jednak potrzebna jest dalsza obserwacja w celu potwierdzenia.

Zgodnie z publikacją McDonald 2016:

- 2-letnie OS wynosiło 33%, a mediana OS=16,5 mies.;
- 2-letnie DMFS wynosiło 38%;
- 2-letnia LC wynosiła 20%.

Zgodnie z wnioskami autorów ponowne napromienianie za pomocą terapii protonowej, z lub bez chemioterapii pozwoliło zapewnić zadowalające efekty w zakresie kontroli choroby, profilu bezpieczeństwa i wyników dot. przeżycia.

Potrzebne są jednak dodatkowe dane, aby ustalić, którzy pacjenci najbardziej skorzystają z takiej terapii w celu uzyskania lokalnej kontroli choroby, oraz w celu oceny potencjalnych korzyści terapii protonowej w porównaniu z innymi metodami wykorzystywanymi do ponownego napromieniania.

Zgodnie z publikacją Phan 2016:

- OS wynosiło odpowiednio: 1-roczone - 84%, 2-letnie - 69%;
- PFS wynosiło odpowiednio: 1-roczone - 60%, 2-letnie - 48%;
- LC wynosiła odpowiednio: 1-roczone - 81%, 2-letnia - 73%;
- DMFS wynosiło odpowiednio: 1-roczone 75%, 2-letnie 64%.

Zgodnie z wnioskami autorów protonoterapia może być bezpieczną i skuteczną metodą leczenia w zakresie ponownego napromieniania, z dopuszczalnym poziomem występowania zdarzeń niepożądanych oraz trwałą kontrolą choroby.

Bezpieczeństwo

Nowotwory podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dziecięcego: struniak i chrząstniakomięsak, kod ICD-10: C41

Zgodnie z wynikami publikacji Rombi 2013 protonoterapia była ogółem dobrze tolerowana. Ostra toksyczność/ poważne zdarzenia niepożądane (ang. acute toxicity) stopnia 2. wystąpiły u 12/26

pacjentów (46%); nie zaobserwowano ZN wyższego stopnia. Późne ZN (ang. late toxicity) stopnia 2. wystąpiły u 5/26, natomiast ZN powyżej stopnia 3. nie odnotowano. Odnotowano 2 zgony w wyniku progresji choroby.

Zgodnie z wynikami publikacji Rutz 2008 jako ostrą toksyczność /ZN wskazywano reakcje skórne stopnia 1-3 oraz łysienie (stopień 1), tj. ZN w oczekiwanym zakresie. Późne zdarzenia niepożądane/późna toksyczność zgłaszano u trzech pacjentów i były to łagodne ZN (neurosensoryczne u jednego pacjenta, łysienie i niedosłuch u jednego pacjenta) oraz umiarkowane ZN (u 1 pacjenta wystąpiła niedoczynność przysadki stopnia 2, w ciągu 3 lat od zastosowanej protonoterapii). Wśród pacjentów otrzymujących dodatkowo IMRT (n=3) nie zgłaszano późnych zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z publikacją Hug 2002 u pacjentów stosujących wyłącznie protonoterapię nie odnotowano przerw w leczeniu. Ostra toksyczność/ zdarzenia niepożądane (ang. acute toxicity) podczas stosowania radioterapii mieściły się w oczekiwanym zakresie. U większości pacjentów zdarzenia niepożądane obejmowały czasową utratę owłosienia na obszarze poddanym leczeniu, rumień skóry, sporadyczne bóle głowy, zmęczenie i utratę apetytu. Ciężkie późne ZN (późna toksyczność) zaobserwowano u 2 (7%) z 29 pacjentów - jeden pacjent, z najbardziej agresywnym, szybko rozwijającym się struniakiem wymagał dwóch dodatkowych resekcji chirurgicznych. U drugiego pacjenta wystąpiło uszkodzenie płata skroniowego w ciągu 6 miesięcy po radioterapii.

Mięsaki tkanek miękkich i kości wieku dorosłego ICD-10 C41; ICD-10 C49

Odnotowano 2 zgony (18,4 mies. oraz 37,6 mies. po protonoterapii) związane z progresją nowotworu. Najczęstszymi przejściowymi ostrymi ZN były: rumień skóry (stopień 1-3) i dysfagia (stopień 2). Późne ZN/toksyczność zaobserwowano tylko u 2 pacjentów (15%) (stopnia 2.). U 3 pacjentów odnotowano wystąpienie wtórnego nowotworu.

Zgodnie z publikacją Ciernik 2011 u 30,1% pacjentów zaobserwowano ZN 3.-4. stopnia. 1 pacjent zmarł z powodu ostrej białaczki limfatycznej związanej z zastosowanym leczeniem oraz 1 z powodu wtórnego nowotworu szczęki.

Rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych wymagający radioterapii w okolicy podstawy czaszki

Zgodnie z publikacją Romesser 2016a protonoterapia vs IMRT powodowała istotnie statystycznie:

- niższe odsetki występowania:
 - ostrego zapalenia błony śluzowej stopnia ≥ 2 . – 16,7% vs 52,2%
 - nudności – 11,1% vs 56,5%;
 - zaburzeń smaku – 5,6% vs 65,2%
- wyższe odsetki występowania ostrego zapalenia skóry stopnia ≥ 2 – 100,0% vs 73,9%.

Nie odnotowano różnic w odsetku pacjentów wymagających przerwy w leczeniu (16,7% vs 21,7%) między PBRT i IMRT. Żaden pacjent nie wymagał zastosowania gastrostomii lub tracheostomii.

Zgodnie z publikacją Grant 2015 u istotnie statystycznie niższego odsetka pacjentów stosujących protonoterapię vs terapia fotonami występowała (ostra toksyczność wg CTCAE v. 4.0):

- dysfagia – 0% vs 27%;
- zapalenie śluzówki – 46% vs 91%.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania (ostra toksyczność wg CTCAE v. 4.0): zapalenia skóry, zapalenia ucha zewnętrznego.

Zgodnie z publikacją Linton 2015 ostra toksyczność obejmowała przemijające poradiacyjne zapalenie skóry maksymalnie stopnia 2. u 16 pacjentów, zapalenie błon śluzowych w stopniu maksymalnym 2. u 7 pacjentów oraz z surowicze zapalenie ucha stopnia 2. u 2 pacjentów. Późną toksyczność stopnia

0 lub 1 odnotowano u 17 pacjentów, stopnia 2. u 5, stopnia 3. u 2 (martwica popromienna żuchwy, oraz uszkodzenie struktur ucha wymagające rekonstrukcji błony bębenkowej, późną toksyczność stopnia 4. u 1 pacjenta (jednostronna utrata wzroku) oraz stopnia 5. u 1 pacjenta (pacjent poddany protonoterapii po IMRT; nastąpił wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, zapalenie opon mózgowych, co w konsekwencji przyczyniło się do śmierci pacjenta).

Nawrót miejscowy nowotworów obszaru głowy i szyi po radykalnej radioterapii wymagający ponownego napromieniania z intencją radykalną

Zgodnie z publikacją Romesser 2016b poważne ZN/ostra toksyczność (ang. acute toxicity) stopnia 3 lub wyższego obejmowały: zapalenie błon śluzowych (9,9%), dysfagię (9,1%), zapalenie przełyku (9,1%) i zapalenie skóry (3,3%). Późne powikłania stopnia 3. i wyżej odnotowano u 6 pacjentów (8,7%) – uszkodzenia skóry i dysfagię u 4 pacjentów (7,1%). U dwóch pacjentów wystąpiła toksyczność stopnia 5. z powodu krwawienia związanego z leczeniem. U 6 pacjentów wymagane było zastosowanie gastrostomii ze względu na ZN związane z terapią. Odnotowano 1 zgon z powodu postępu choroby.

Zgodnie z publikacją McDonald 2016 ogółem, toksyczność stopnia 3. odnotowano u 14,7% - ostra toksyczność i u 24,6% pacjentów – późne powikłania; odnotowano 3 zgony związane z zastosowanym leczeniem. Ostłą toksyczność (ang. acute toxicity) stopnia 2. odnotowano u 47,5%, stopnia 3. u 13,1%, oraz stopnia 5. u 1,6% pacjentów. Odnotowane ZN obejmowały: zapalenie błony śluzowej stopnia 3. (n = 2), zapalenie skóry stopnia 3. (n = 3), owrzodzenie tkanki miękkiej stopnia 3 (n = 3), ZN stopnia 5. - obrzęk pnia mózgu i krwiak (n = 1).

Późną toksyczność (ang. late toxicity; późne ZN) stopnia 2. odnotowano u 22,6%, stopnia 3. u 15,1%, stopnia 4. u 5,7%, oraz stopnia 5. u 3,8% pacjentów. Obejmowały one następujące ZN: owrzodzenie tkanki miękkiej stopnia 3 (n = 8), ZN stopnia 3. ze strony OUN (n = 1), oraz stopnia 4. (n=2); ZN stopnia 4. - martwica tkanek miękkich (n = 1); ZN stopnia 5. - wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, z zapaleniem opon mózgowych, prowadzące do śmierci.

Zgodnie z publikacją Phan 2016 ostrą toksyczność 3. stopnia odnotowano u 18 pacjentów (30%), u 1 pacjenta odnotowano ostrą toksyczność w stopniu 5. Obejmowała ona: dysfagia (n=3), zapalenie błony śluzowej (n = 6), odynofagia (n = 6), zapalenie skóry (n = 8), kserostomia (n = 2). Ogółem toksyczność 3. stopnia odnotowano u 30% pacjentów, w tym 22% pacjentów wymagało zastosowania żywienia dojelitowego w związku z powikłaniami radioterapii.

Późną toksyczność (późne ZN) stopnia 3. odnotowano u 12 pacjentów (20%). Nie odnotowano żadnego przypadku późnej toksyczności 4. stopnia, natomiast u dwóch pacjentów odnotowano późną toksyczność stopnia 5. prawdopodobnie związaną z leczeniem (odnotowano martwicę popromienną kości; obaj pacjenci zmarli, jednak nie wskazano dokładnej przyczyny zgonów).

Późne powikłania: dysfagia 3. stopnia (n = 1), kserostomia 3. stopnia (n = 1), osteoradioneekroza stopnia 4.- 5. (n = 2). Ogółem późne powikłania (ZN/ toksyczność) 3. stopnia odnotowano u 16,7%; odnotowano 3 zgony związane z zastosowanym leczeniem.

Ograniczenia analizy

Przeprowadzona ocena skuteczności wnioskowanego świadczenia gwarantowanego obarczona jest następującymi ograniczeniami:

- Brak badań RCT porównujących radioterapię protonową z radioterapią fotonową w zakresie wnioskowanych wskazań;
- W niektórych włączonych badaniach nie raportowano wyników dotyczących przeżycia całkowitego (Grant 2015);
- Większość badań stanowiły badania jednoramienne, przeprowadzane w ramach jednego ośrodka;

- Heterogeniczna populacja pomiędzy badaniami uniemożliwiająca przeprowadzenie agregacji wyników (analizy ilościowej wyników);
- Ze względu na wysoki stopień szczegółowości wskazań oraz ograniczoną w związku z tym ilość dowodów naukowych, w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa do analizy włączano publikacje, w których populacja (część pacjentów włączonych do badania ze wskazaniami spoza zakresu zlecenia MZ) oraz interwencja (część osób poddana terapii skojarzonej: fotonoterapia+protonoterapia) nie odpowiadały w pełni wskazaniom określonym w zleceniu MZ;
- Dla części wskazań nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych (nowotwory oczodołu: czerniak złośliwy, rak gruczołowo-torbielowaty, rak śluzowo-naskórkowy, rak nieodróżniony, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy; rak nosowej części gardła u pacjentów, u których występuje dodatek (boost) na obszar guza pierwotnego po zastosowaniu radioterapii fotonowej IMRT w przypadkach naciekania lub przekraczania struktur podstawy czaszki);
- W przypadku publikacji dotyczących mięsaków u dorosłych pacjentów, większość z nich włączała także pacjentów z chrząstniakomięsakiem – tj. wskazaniem obecnie refundowanym; publikacje te uwzględnione zostały w raporcie z 2015 r. W związku z tym wykluczano je z obecnego przeglądu;
- Dodatkowo ekspert wskazuje na stanowisko „European Particle Therapy Network (EPTN), (grupa robocza ESTRO (European Society for Radiotherapy & Oncology)), według którego „zespół kliniczny sugeruje konstruowanie randomizowanych badań klinicznych jedynie w sytuacji planowanej eskalacji dawki w ramieniu PBT (z zamiarem poprawy LC/OS) przy ekwiwalentnym poziomie toksyczności wobec EBRT. W pozostałych przypadkach (tożsame dawki PBT i EBRT, spodziewane obniżenie toksyczności) sugeruje się wykorzystanie modeli prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych i „auto-walidacja” ich w ramach badania. Wspomniane wyżej podejście, określane w literaturze jako Model-Based Approach jest coraz powszechniejsze i staje się szeroko akceptowalne jako uniwersalne przy kwalifikacji do radioterapii cząsteczkowej w obszarze głowy i szyi. Model ten zakłada wykonanie i porównanie potencjalnie najlepszych planów leczenia radioterapią fotonową i protonową, określenie korzyści dozymetrycznej (wynikającej z obniżenia dawek fizycznych w określonych strukturach anatomicznych) i odniesienia jej do tzw. modeli NTCP (Normal Tissue Complication Probability). W ten sposób możliwe jest oszacowanie obniżenia prawdopodobieństwa wystąpienia określonej toksyczności dla lepszej z metod.”

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w uzyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym

Ze względu na brak danych klinicznych analizę ekonomiczno-finansową oparto o panel ekspercki. W opinii ekspertów ze względu na heterogeniczność ocenianej populacji pacjentów, szczegółowość wskazań oraz fakt, że oceniane wskazania są chorobami rzadkimi, modelowanie ekonomiczne byłoby obciążone znaczną niepewnością. Z uwagi na powyższe jako metodę analizy ekonomicznej przyjęto analizę kosztów-konsekwencji.

Szacunkowy koszt ocenianego świadczenia (PRT) wyniósł w zależności od wskazania od 72,09 do 99,82 tys. zł. Szacunkowy koszt komparatora (IMRT) wyniósł w zależności od wskazania 29,23 tys. zł do 45,65 tys. zł.

Ze względu na krótki horyzont analizy, heterogeniczność populacji oraz ograniczoną dostępność opieki hospicyjnej odstępiono od szacowania kosztu BSC (obserwacja, łagodzenia bólu, opieka psychologiczna oraz opieka hospicyjna).

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym (lata 2019-2021) z perspektywy NFZ. Uwzględniono koszty PRT (w tym planowania), IMRT, hospitalizacji, zakwaterowania oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia. Nie uwzględniono późnej toksyczności z uwagi na krótki horyzont czasowy analizy, brak danych klinicznych oraz heterogeniczność odległych zdarzeń niepożądanych.

Populację docelową oszacowano w oparciu o opinie ekspertów klinicznych na 1045 pacjentów w 1 roku, 460 w 2 i 3 roku analizy.

Zakwalifikowanie wnioskowanego świadczenia jako gwarantowanego, tj. rozszerzenie wskazań, w których finansowana jest radioterapia protonowa w Polsce, wiązać się będzie ze zwiększeniem wydatków NFZ. Przewidywane inkrementalne koszty z perspektywy NFZ wyniosą 18,28 mln zł w pierwszym roku oraz 7,98 mln zł w kolejnych latach analizy. W tym wydatki na realizację radioterapii protonowej wyniosą 26,59 mln zł w pierwszym roku oraz 11,62 mln zł w kolejnych latach analizy.

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której przetestowano wszystkie parametry analizy różniące wnioskowaną interwencję i komparator. Nie testowano zmiany parametrów kosztowych, za wyjątkiem zmiany wyceny skojarzenia IMRT+PRT.

Największy wpływ na wyniki analizy miała zmiana odsetka BSC, tj. odsetka pacjentów, którzy nie kwalifikują się obecnie do IMRT, zatem PRT stanowi jedyną opcję terapeutyczną. Drugi największy wpływ na wynik analizy miała zmiana relacji kosztów skojarzenia IMRT+PRT do kosztów procedur IMRT i PRT wycenianych osobno. Pozostałe parametry nie wpływały w sposób istotny na wyniki analizy.

Ograniczenia analizy

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze ograniczenia przedstawionej analizy:

- model opiera się na opiniach eksperckich, jako najlepszym dostępnym źródle danych wobec: fragmentaryzacji informacji, braku wysokiej lub umiarkowanej jakości badań klinicznych, szczegółowości wskazań, faktu, że oceniane wskazania są chorobami rzadkimi, ograniczeniach organizacyjno-metodologicznych związanych z badaniami klinicznymi w dziedzinie radioterapii,
- analiza nie uwzględnia kosztów:
 - opieki terminalnej, w tym kosztów BSC (obserwacja, łagodzenia bólu, opieka psychologiczna oraz opieka hospicyjna),
 - z perspektywy pacjenta, np. kosztów dojazdu do ośrodka realizującego leczenie,
- model nie uwzględnia maksymalnej wydajności cyklotronu oraz stanowisk Gantry, rozumianych jako maksymalna liczba pacjentów możliwa do leczenia w ramach istniejącej infrastruktury,
- model nie uwzględnia zmian organizacyjnych w ośrodkach radioterapii protonowej wskutek zwiększonej liczby pacjentów – prawdopodobne jest, że zmiany takie będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych tych ośrodków oraz będą trwały w początkowym okresie analizy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do opisu świadczenia

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych odnoszące się do następujących wskazań:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018: nowotwory głowy i szyi, nowotwory kości, mięsaki tkanek miękkich;
- American Society of Radiation Oncology (ASTRO) 2012: nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, płuc, ukł. pokarmowego, czerniak oka, rak prostaty, nowotwory głowy i szyi, nowotwory u dzieci
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014: mięsaki kości
- ESMO 2018: mięsaki tkanek miękkich
- ESMO 2012: nowotwór nosogardzieli
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013: mięsaki kości: nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi, mięsaki tkanek miękkich

NCCN (2018) w przypadku nowotworów głowy i szyi (dot. zlecenia MZ - zaawansowane nowotwory głowy i szyi, nowotwory nosogardzieli i gruczołów ślinowych) zaleca zastosowanie IMRT (preferowane) lub radioterapię konformalną - 3D, aby zminimalizować dawkę promieniowania na narządy krytyczne. Protonoterapia może być rozważana, gdy radioterapia fotonowa nie spełni wymagań dotyczących ograniczenia dawki na obszar zdrowej tkanki (nieobjętej docelowo napromienianiem). Zaznaczono, że wobec braku wysokiej jakości porównawczych, prospektywnych badań, zbyt pochopne jest wyciąganie wniosku o wyższości terapii protonowej nad innymi nowoczesnymi technikami, takimi jak IMRT, szczególnie w odniesieniu do kontroli guza.

W przypadku mięsaków tkanek miękkich kończyn, tułowia, głowy i szyi, uznano, iż RTP można zastosować w celu zwiększenia efektu terapeutycznego. W terapii chrzestniakomięsaków, leczenie pooperacyjne z RTP (lub fotonoterapią) może być skuteczne w przypadku guzów w trudno dostępnej lokalizacji, szczególnie w podstawie czaszki czy kościach kręgosłupa i żeber.

ASTRO (2012) w przypadku raka głowy i szyi oraz nowotworów pediatrycznych spoza OUN uznano, iż RTP można stosować wyłącznie w ramach badań klinicznych. W wytycznych wskazano, że w terapii struniaków istnieją dowody świadczące o przewadze RTP nad terapią fotonową.

ESMO (2018) w przypadku mięsaków kości wskazuje przede wszystkim na leczenie chirurgiczne, natomiast zastosowanie terapii wiązką protonową/jonami węgla można rozważyć w ramach badań klinicznych, gdy leczenie chirurgiczne jest niemożliwe. W przypadku chrzestniakomięsaków podstawy czaszki w wytycznych wskazano na doskonałe wyniki podczas leczenia radioterapią wysokimi

dawkami, w tym włączając radioterapię protonową oraz jony węgla. W przypadku struniaków leczeniem z wyboru powinno być zastosowanie hadronów; zaawansowane technologie wykorzystujące fotony mogą być stosowane w przypadku braku dostępności technologii lub braku możliwości zastosowania protonów lub jonów węgla oraz w przypadkach kiedy wykazują podobny rozkład dawki na obszar celowany oraz obszarów krytycznych. W odniesieniu do mięsaków tkanek miękkich (ESMO 2018) jako standardowe leczenie wszystkich dorosłych pacjentów z MTM wskazano leczenie chirurgiczne – nie uwzględniono tu protonoterapii. Wnioskowanej terapii nie uwzględniają także wytyczne ESMO z 2012 dotyczące nowotworu nosogardzieli.

PTOK w terapii mięsaków kości (w tym struniaków) jako postępowanie z wyboru wskazuje radykalną resekcję chirurgiczną (rzadko możliwą), a obecnie lepsze wyniki wiążą się z zastosowaniem radioterapii protonowej lub radioterapii jonami węgla. W przypadku wytycznych dotyczących nowotworów głowy i szyi oraz mięsaków tkanek miękkich – nie uwzględniono protonoterapii.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do omawianej interwencji.

Na stronie australijskiego ministerstwa zdrowia odnaleziono informację dotyczącą refundacji protonoterapii w ramach programu *Medical Treatment Overseas Program*, umożliwiającego leczenie pacjentów za granicą. Wśród wskazań objętych programem znalazły się: strunowce szkieletu osiowego (obejmującego czaszkę, kręgosłup i miednicę), mięsaki szkieletu osiowego, mięsaki tkanek miękkich w bliskim sąsiedztwie szkieletu osiowego (w tym mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy); rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych i łzowych. Jednakże, odnaleziono także dokument wskazujący na plan wyposażenia ośrodka w Południowej Australii w akcelerator protonowy umożliwiający wykorzystywanie protonoterapii w określonych wskazaniach.

Dodatkowo odnaleziono dokument z 2017 r. wydany przez Amerykańskie Towarzystwo Radioterapii (American Society for Radiation Oncology, ASTRO) „Proton Beam Therapy (PBT). Model Policy”. Jest to aktualizacja zaleceń dotyczących ubezpieczenia medycznego w zakresie stosowania PBRT (zalecenia dla płatnika w zakresie wskazań klinicznych, odpowiednich do leczenia protonoterapią, które powinny być objęte ubezpieczeniem zdrowotnym).

W dokumencie tym wskazania podzielono na dwie kategorie 1) wskazania, w których finansowanie jest rekomendowane: zaawansowane i/lub nieresekcyjne nowotwory głowy i szyi; nowotwory zatok przynosowych i zatok obocznych nosa; nieresekcyjne mięsaki zaotrzewnowe; przypadki napromieniania, w których skumulowana dawka krytycznej struktury przekraczałaby dawkę tolerancji; rak wątrobowokomórkowy; nowotwory oka, nowotwory podstawy czaszki (włączając tu struniaki i chrzęstniakomięsaki); nowotwory pierwotne kręgosłupa lub guzy przerzutowe do kręgosłupa (m.in. w przypadku wcześniejszego napromieniania); nowotwory pierwotne lub łagodne guzy łite u dzieci; nowotwory u pacjentów z niektórymi zespołami genetycznymi 2) pokrycie kosztów ze środków ubezpieczenia zdrowotnego po spełnieniu określonych warunków, obejmuje niezaawansowane/resekcyjne; rak prostaty bez przerzutów; rak piersi; nowotwory złośliwe klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy.

Odnaleziono także informację, zgodnie z którą w Europie obecnie funkcjonują obecnie 64 ośrodki protonoterapii (dane z lipca 2017r., Particle Therapy Co-Operative Group): Austria Czechi, Anglia, Francja, Niemcy, Włochy, Polska, Rosja, Szwecja, Szwajcaria. Nie odnaleziono szczegółowych danych dotyczących refundacji protonoterapii w poszczególnych krajach, we wnioskowanych wskazaniach.

W przypadku Wielkiej Brytanii odnaleziono informację, że finansowanie protonoterapii odbywa się w ramach *NHS Proton Beam Therapy Service (od 2018 r.)* oraz w ramach programu umożliwiającego wysyłanie pacjentów za granicę - *Proton Overseas Programme (działający od 2008 r.)*.

Należy mieć na uwadze, że informacje przedstawione powyżej mogą nie wyczerpywać wszystkich mechanizmów finansowania świadczenia.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.07.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: OZG.7100.36.2015.JG), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej: „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku.” jako świadczenia gwarantowanego z leczenia szpitalnego, na podstawie art. 31 c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2018 z dnia 30 lipca 2018 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako świadczenia gwarantowanego

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2018 z dnia 30 lipca 2018 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako świadczenia gwarantowanego;
2. Raport nr AOTMiT-OT-430-7/2015 kontynuacja. Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku – rozszerzenie wskazań. Ocena świadczenia opieki zdrowotnej.