



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych
poza narządem wzroku – rozszerzenie wskazań
Ocena świadczenia opieki zdrowotnej**

Raport Nr: AOTMiT-OT-430-7/2015 kontynuacja

Warszawa, 26 lipca 2018

Wykaz skrótów

AOTMiT, Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASTRO - American Society of Radiation Oncology
CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
CGE – (ang. *Cobalt Grey equivalent*) Kobaltowy Równoważnik Greja, 1 Gy odpowiada 1,1 CGE
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CT – chemioterapia
CTC – (ang. Common Toxicity Criteria) - powszechne kryteria toksyczności
CTCAE – (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events) - powszechne kryteria terminologii zdarzeń niepożądanych
DMFS - (ang. distant Metastases Free-Survival) – przeżycie wolne od przerzutów odległych
EBRT - (ang. *External Beam Radiation Therapy*) – teleterapia
EMA - (ang. *European Medicines Agency*) – Europejska Agencja ds. Leków
EORTC QLQ – (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, quality of life questionnaire) - Europejska Organizacja ds. Badania i Leczenia Nowotworów, kwestionariusz jakości życia
ESMO - European Society for Medical Oncology
FDA – *Food and Drug Administration*
HAS – *Haute Autorité de Santé*
HRQoL – (ang. health-related quality of life) - jakość życia związana ze zdrowiem
ICIR (ang. *The International Classification for Intraocular Retinoblastoma*) – Międzynarodowa klasyfikacja siatkówczaka wewnątrzgałkowego
IGF - (ang. insulin-like growth factor) - Insulinopodobny czynnik wzrostu
IGRT (ang. Image-Guided Radiation Therapy) – radioterapia sterowana obrazem
IMRT (ang. Intensity-Modulated Radiation Therapy) – radioterapia z modulacją intensywności wiązki
IPCZD – Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
KPZ – karta problemu zdrowotnego
LC – (ang. local control) kontrola miejscowa
MOH – *Ministry of Health*
MZ – Ministerstwo Zdrowia
NCCN - National Comprehensive Cancer Network
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*
NZ – Nowa Zelandia
OAR - narząd krytyczny (ang. Organ at risk); narząd, który znajduje się w bliskim sąsiedztwie z obszarem napromienianym, a jego tolerancja na dawkę jest niższa niż dawka zadana na obszar kliniczny CTV (Clinical Target Volume)
OS – przeżycia całkowite (ang. overall survival)
OUN – ośrodkowy układ nerwowy
PBAC – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*
PBT/ PBRT - *protonoterapia*
PNET (ang. *peripheral primitive neuroectodermal tumor*) – prymitywny guz neuroektodermalny
PTAC – *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*
PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTV (ang. *Planning Target Volume*) – objętość tarczowa
RBE – (ang. Relative Biological Effectiveness) względna skuteczność biologiczna
RP – *Rzeczpospolita Polska*
RTOG – (ang. *Radiation Therapy Oncology Group*) - Grupa Onkologiczna Radioterapii
RTP – radioterapia protonowa
SMC – *Scottish Medicines Consortium*
SRT – (ang. stereotactic radiotherapy) - radioterapia stereotaktyczna
URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)
WHO (ang. *World Health Organisation*) – Światowa Organizacja Zdrowia

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o zleceniu	5
2.	Problem decyzyjny	7
2.1.	Problem zdrowotny	10
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	13
2.3.	Interwencja wnioskowana i komparatory	14
2.3.1.	Interwencja	14
2.3.1.1.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	15
2.3.2.	Komparatory	18
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanych wskazaniach	18
2.3.2.2.	Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję	18
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce	19
2.3.2.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce	19
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce	19
3.	Opinie ekspertów klinicznych oraz Prezesa NFZ	21
3.1.	Opinie ekspertów klinicznych	21
3.2.	Opinia Prezesa NFZ	25
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	26
4.1.	Rekomendacje kliniczne	26
4.3.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	30
4.3.1.	Refundacja protonoterapii w innych krajach	30
5.	Finansowanie ze środków publicznych	31
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	31
6.	Wskazanie dowodów naukowych	36
6.1.	Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo	36
6.1.1.	Metodyka	36
6.1.2.	Wyniki	37
7.	Efektywność ekonomiczna	45
8.	Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia	46
8.1.	Założenia analizy	46
8.2.	Oszacowanie populacji docelowej	47
8.3.	Wyniki analizy	49
8.4.	Analiza wrażliwości	51
8.5.	Ograniczenia analizy	53
9.	Podsumowanie	54
9.1.	Kluczowe informacje i wnioski z opracowania	54
10.	Piśmiennictwo	57
11.	Załączniki	60
11.1.	Załącznik 1. Strategie wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych	60

11.2. Załącznik 2. Schemat selekcji badań	63
11.3. Załącznik 3. Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego	64

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego:

2017-12-08, znak pisma PLG.50.7.2017.KoM
(Kontynuacja zlecenia z dnia 2015-07-30, znak pisma OZG.7100.36.2015.JG)

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku

Typ zlecenia:

- X zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji – na podstawie art. 31c Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
 - ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
 - x leczenia szpitalnego
 - opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
 - rehabilitacji leczniczej
 - świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
 - leczenia stomatologicznego
 - lecznictwa uzdrowiskowego
 - zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
 - ratownictwa medycznego
 - opieki paliatywnej i hospicyjnej
 - świadczeń wysokospecjalistycznych
 - programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Wnioskowana technologia medyczna:

Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku.

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

1. Nowotwory wieku dziecięcego podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej: struniak i chrząstniakomięsak, (ICD-10: C41) - stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy.
2. Nowotwory wieku dorosłego o lokalizacji okołoponowej, podstawy czaszki i okolicy przykręgosłupowej: mięsaki tkanek miękkich i kości (ICD-10: C41 i C49).
3. Nowotwory oczodołu: czerniak złośliwy, ~~nerwiak węchowy zarodkowy*~~, rak gruczołowo-torbielowy, rak śluzowo-naskórkowy, rak niezróżnicowany, ~~kody ICD-10: C30, C31**~~ (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy).
4. 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.
5. Nawrót miejscowy nowotworów obszaru głowy i szyi po radykalnej radioterapii wymagający ponownego napromieniania z intencją radykalną (ICD-10:C07, C08, C09, C10, C11).
6. Rak nosowej części gardła (ICD-10:C11) u pacjentów, u których występuje dodatek (boost) na obszar guza pierwotnego po zastosowaniu radioterapii fotonowej IMRT w przypadku naciekania lub przekraczania struktur podstawy czaszki.

*zgodnie z opinią ekspertów – prof. R.Dziadziuszko, KK w dziedzinie w dziedzinie radioterapii onkologicznej oraz dr hab. med. B. Sas-Korczyńskiej, COI Kraków – rozpoznanie histopatologiczne: **nerwiak węchowy zarodkowy nie jest pierwotną lokalizacją dla nowotworu oczodołu**

** zgodnie z opinią eksperta – dr hab. med. B. Sas-Korczyńskiej, COI Kraków rozpoznanie histopatologiczne w zleceniu MZ błędnie wskazano kody ICD-10; **prawidłowy kod ICD-10: C69.6**

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nie dotyczy

2. *Problem decyzyjny*

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” do katalogu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, **z uwzględnieniem dodatkowych wskazań**. Na kolejnej stronie przedstawiono zestawienie wskazań dotychczas refundowanych zgodnie z rozporządzeniem MZ w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, oraz wskazań uwzględnionych w przedmiotowym zleceniu.

Tryb zlecenia: art. 31 c ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938).

Źródło: zlecenie MZ, korespondencja, rozporządzenie MZ z dnia 6 czerwca 2016 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego

Tabela 1. Porównanie wskazań dotychczas refundowanych oraz uwzględnionych w zleceniu MZ

ID grupy na potrzeby modelu	NOWE DODATKOWE WSKAZANIA	DOTYCHCZASOWE WSKAZANIA
DZIECI 1	NOWOTWORY PODSTAWY CZASZKI I OKOLICY OKOŁORDZENIOWEJ WIEKU <u>DZIECIĘCEGO</u>: STRUNIAK I CHRZĘSTNIAKOMIĘSAK, kod ICD-10: C41 (Nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu)	NOWOTWORY PODSTAWY CZASZKI I OKOLICY OKOŁORDZENIOWEJ WIEKU <u>DOROSŁEGO</u>: STRUNIAK I CHRZĘSTNIAKOMIĘSAK, kod ICD-10: C41 (Nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu)
	- stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy	- stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy
DOROŚLI 2	MIĘSAKI TKANEK MIĘKKICH I KOŚCI WIEKU <u>DOROSŁEGO</u>, kod ICD-10: C41 (Nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu) C49 (Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich)	MIĘSAKI TKANEK MIĘKKICH I KOŚCI WIEKU <u>DZIECIĘCEGO</u>, kod ICD-10: C41 (Nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu) C49 (Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich)
	- Przypadki o lokalizacji okołooonowej, podstawy czaszki i okolicy przykręgosłupowej.	- Przypadki o lokalizacji okołooonowej, podstawy czaszki i okolicy przykręgosłupowej.
DOROŚLI 3	NOWOTWORY <u>OCZODOŁU</u>: CZERNIAK ZŁOŚLIWY, RAK GRUCZOŁOWO-TORBIELOWATY, RAK ŚLŪZOWO-NASKÓRKOWY, RAK NIEZRÓŻNICOWANY, kod ICD-10: C69.6 (Oczodół) - Stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy.	NOWOTWORY <u>ZATOK OBOCZNYCH NOSA</u>: CZERNIAK ZŁOŚLIWY, NERWIAK WĘCHOWY ZARODKOWY, RAK GRUCZOŁOWO-TORBIELOWATY, RAK ŚLŪZOWO-NASKÓRKOWY, RAK NIEZRÓŻNICOWANY, kod ICD-10: C30 (Nowotwór złośliwy jamy nosowej i ucha środkowego) C31 (Nowotwór złośliwy zatok przynosowych) - Stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy.
	RAK GRUCZOŁOWO-TORBIELOWATY GRUCZOŁÓW ŚLINOWYCH WYMAGAJĄCY RADIOTERAPII W OKOLICY PODSTAWY CZASZKI, kody ICD-10: C06 (Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej) - Stan po leczeniu operacyjnym, brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy	-
	-	NOWOTWORY WIEKU <u>DZIECIĘCEGO</u> wymagające napromieniowania osi mózgowo-rdzeniowej, kody ICD-10: C71 (Nowotwór złośliwy mózgu) Nowotwory zarodkowe: rdzeniak płodowy i inne PNET, szyszyniak zarodkowy, złośliwy wyściółczak z udokumentowanym rozsiewem do osi mózgowo-rdzeniowej, rak splotu naczyniówkowego WYSOKOZRÓŻNICOWANE GLEJAKI (WHO G1 i G2), kody ICD-10: C71 (Nowotwór złośliwy mózgu) Przypadki wymagające radioterapii o przewidywanej znaczącej korzyści oszczędzenia narządów krytycznych w stosunku do radioterapii fotonowej

ID grupy na potrzeby modelu	NOWE DODATKOWE WSKAZANIA	DOTYCHCZASOWE WSKAZANIA
NAWRÓT 5	NAWRÓT MIEJSCOWY NOWOTWORÓW OBSZARU GŁOWY I SZYI, kody ICD-10:	-
	C07 (<i>Nowotwór złośliwy ślinianki przyusznej</i>)	
	C08 (<i>Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych dużych gruczołów ślinowych</i>)	
	C09 (<i>Nowotwory złośliwe migdałka</i>)	
	C10 (<i>Nowotwór złośliwy części ustnej gardła (oropharynx)</i>)	
	C11 (<i>Nowotwór złośliwy części nosowej gardła (nasopharynx)</i>)	
	- Po radykalnej radioterapii wymagający ponownego napromieniania z intencją radykalną	
BOOST 6	RAK NOSOWEJ CZĘŚCI GARDŁA, kod ICD-10:	-
	C11 (<i>Nowotwór złośliwy części nosowej gardła (nasopharynx)</i>)	
	- U pacjentów, u których występuje dodatek (boost) na obszar guza pierwotnego po zastosowaniu radioterapii fotonowej IMRT w przypadkach naciekania lub przekraczania struktur podstawy czaszki	

2.1. Problem zdrowotny

Nowotwory złośliwe kości: mięsaki kości, struniaki i chrząstniakomięsaki

Definicja

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.

Epidemiologia

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 **chrząstniakomięsak**, a inne (np. włókniakomięsak lub mięsak włóknisto-histiocytny) są znacznie rzadsze. Mięsaki drobnokomórkowe (np. mięsak Ewinga lub chrząstniakomięsak 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. rż., dzieci poniżej 5. rż. rzadko, chłopcy częściej).

Leczenie

Pod względem strategii leczenia mięsaki kości można podzielić na 4 podstawowe grupy: mięsaki kościopochodne i inne, rzadsze, wrzecionowatokomórkowe, chrząstniakomięsaki, mięsaki drobnokomórkowe oraz guzy olbrzymiokomórkowe.

Postępowaniem leczniczym z wyboru w **chrząstniakomięsakiach** jest radykalny zabieg chirurgiczny bez leczenia okołoperacyjnego, gdyż w większości (wyjątek stanowią postaci mezenchymalna i odróżnicowana) występuje oporność na konwencjonalną CTH i RTH. W przypadku zmian niemożliwych do wycięcia można zastosować paliatywną RTH (zwłaszcza protonoterapię w nowotworach podstawy czaszki).

Struniaki są bardzo rzadkimi pierwotnymi nowotworami kości rozwijającymi się z reguły w obrębie kości krzyżowej lub podstawy czaszki. Postępowaniem z wyboru jest radykalna resekcja chirurgiczna (rzadko możliwa), a obecnie lepsze wyniki wiążą się z zastosowaniem RTH protonowej lub jonami węgla.

Rokowanie

Mięsaki wrzecionowatokomórkowe (głównie kostniakomięsak i chrząstniakomięsak) 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.

Źródło: PTOK 2013 – Mięsaki kości; PTOK 2013 – Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego.

Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych

Definicja

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 epithelioidny; mięsak jasnokomórkowy; chrząstniakomięsak 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; naczyńniakomięsak; mięsak niezróżnicowany.

Epidemiologia

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

Leczenie

W leczeniu chorych na MTM obowiązuje zasada wielospecjalistycznego zaplanowania terapii, z uwzględnieniem ewentualnego leczenia uzupełniającego (przed- lub pooperacyjnej RTH i/lub CTH), co stanowi o konieczności prowadzenia postępowania w wyspecjalizowanych ośrodkach przez zespoły diagnostyczno-terapeutyczne (składające się przynajmniej z patomorfologa, radiologa, chirurga onkologa, radioterapeuty, onkologa klinicznego i rehabilitanta).

Rokowanie

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).

Źródło: PTOK 2013 - Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych; Rutkowski 2009

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.

Leczenie

W przypadku raka gruczołów ślinowych Podstawową metodą leczenia chorych, niezależnie od lokalizacji, jest doszczętne wycięcie.

Raki z małych gruczołów ślinowych: Metody leczenia zależą od lokalizacji nowotworu; zawsze leczeniem pierwszego wyboru jest chirurgia (ewentualnie z uzupełniającą RTH).

Rokowanie

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.

Źródło: Piotrowska 2017; PTOK 2013 - Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi.

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.

Leczenie

Chorzy bez przerzutów odległych: T1–2N0 — radykalna RTH; T3–4N0 — radykalna CRTH niezależnie od stopnia zróżnicowania raka; T1–2N1 — radykalna CRTH lub leczenie chirurgiczne (zasady jak w T1–2N0) + CND + uzupełniająca RTH albo (z wyboru) uzupełniająca CRTH, zależnie od patomorfologicznych czynników rokowniczych; T1–2N2–3 — leczenie chirurgiczne (zasady jak w T1–2N1) + uzupełniająca RTH lub (z wyboru) CRTH, zależnie od patomorfologicznych czynników rokowniczych; T3–4N2–3 — postępowanie jak w T1–2N2–3. Chorych z przerzutami odległymi (cecha M1) poddaje się paliatywnej CTH lub RTH, lub leczeniu objawowemu. Decyzja jest podejmowana z uwzględnieniem indywidualnej sytuacji (np. stopień sprawności chorego, dolegliwości i zróżnicowanie raka). Chemioterapia stwarza możliwość uzyskania korzyści terapeutycznej u chorych w dobrym stopniu sprawności (szczególnie w przypadku raków nisko zróżnicowanych lub niezróżnicowanych).

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.

Leczenie

Chorzy bez przerzutów odległych: T1N0 — radykalna RTH; T2–4, każde N lub każde T, N1–3 (II i III WHO) — radykalna CRTH + uzupełniająca CTH; T2–4, każde N lub każde T, N1–3 (I WHO) — radykalna CRTH, z pominięciem uzupełniającej CTH. U chorych z przerzutami do narządów odległych (cecha M1) stosuje się CTH zawierającą cisplatynę (schematy PF, PF z docetaksem lub BEP — bleomycyna, epirubicyna, cisplatyna). Chorych w stopniu sprawności WHO III–IV poddaje się wyłącznie leczeniu objawowemu.

Źródło: PTOK 2013 – Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi.

Tabela 2. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert kliniczny	Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska, COI Kraków	<ul style="list-style-type: none"> poprawa tolerancji leczenia (częstość i stopień nasilenia objawów ubocznych) przeżycia: całkowite i bez progresji nowotworu (ocena odsetek przeżyć); poprawa jakości życia - przeżycie skorygowane o jakość (ocena z uwzględnieniem QALY a bo HYE, SAVE) 	Sposób realizacji procedury radioterapii, który jednak nie ma wpływu na stan zdrowia pacjenta.
prof. dr hab. n. med. Bożenna Dębowska-Bagińska IPCZD	Przeżycie bez progresji/ wznowy	Zmniejszenie liczby wznów/progresji. Zmniejszenie działań niepożądanych-następstw radioterapii.
dr hab. n. med. Rafał Dziaduszko Konsultant Krajowy w dziedzinie radioterapii onkologicznej	<ul style="list-style-type: none"> Kontrola miejscowa nowotworu Czas przeżycia wolnego od progresji Czas przeżycia 	10% Poprawa mediany czasu PFS o 6 miesięcy Poprawa mediany czasu OS o 6 miesięcy
Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Wyleczenie, nieobecność nawrotu, nieobecność zniszczeń tkanek i narządów nie zajętych procesem chorobowym.	Lepsza ochrona tkanek i narządów nie zajętych procesem chorobowym, w związku z tym lepsze ukierunkowanie radioterapii na miejsca zajęte procesem nowotworowym.
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie radioterapii – woj. mazowieckie oraz podkarpackie	<ol style="list-style-type: none"> Wyleczenie miejscowe Brak nasilonych późnych odczynów popromiennych 	Ad.1 Brak wyleczenia miejscowego równoznaczny z zagrożeniem życia. Ad.2 Nasilone późne odczyny popromienne skutkują ryzykiem utrwalonego kalectwa (utrata wzroku, ubytki neurologiczne) determinującego jakość życia

Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 3. Liczebność populacji - oszacowanie ekspertów klinicznych

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których jest stosowana oceniana technologia
Nowotwory podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dziecięcego: struniak i chrzęstniakomięsak (DZIECI 1)			
dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska, COI Kraków	100	70	30
prof. dr hab. n. med. Bożenna Dębowska-Bagińska IPCZD	b.d.	Kilku	1-2 rocznie
dr hab. n. med. Rafał Dziadziuszko Konsultant Krajowy w dziedzinie radioterapii onkologicznej	20	20	50
Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Pojedynczy pacjenci	Pojedynczy pacjenci	-
Prof. dr. hab.n.med. Andrzej Kawecki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie radioterapii – woj. mazowieckie oraz podkarpackie	Struniaki i chrzęstniakomięsaki u dzieci są rzadkimi nowotworami.	Nie ma wybiórczego rejestru epidemiologicznego dla tych rozpoznań.	Wskazania do radioterapii obejmują wszystkie przypadki
Mięsaki tkanek miękkich i kości wieku dorosłego (DOROŚLI 2)			
dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska, COI Kraków	80	60	60
dr hab. n. med. Rafał Dziadziuszko Konsultant Krajowy w dziedzinie radioterapii onkologicznej	40	40	50
Prof. dr. hab.n.med. Andrzej Kawecki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie radioterapii – woj. mazowieckie oraz podkarpackie	Zapewne ok. 20 - 30 przypadków.	Nie ma wybiórczego rejestru epidemiologicznego dla lokalizacji mięsaków	Wskazania obejmują wszystkie przypadki w określonej lokalizacji
Nowotwory oczodołu (DOROŚLI 3)			
dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska, COI Kraków	150	100	120
prof. dr hab. n. med. Bożenna Dębowska-Bagińska IPCZD	-	0,1	-
dr hab. n. med. Rafał Dziadziuszko Konsultant Krajowy w dziedzinie radioterapii onkologicznej	20	20	50
Prof. dr. hab.n.med. Andrzej Kawecki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie radioterapii – woj. mazowieckie oraz podkarpackie	Zapewne ok. 80 - 100 przypadków	nie ma wybiórczego rejestru epidemiologicznego dla lokalizacji wymienionych nowotworów.	Wskazania obejmują wszystkie przypadki w określonej lokalizacji, poza czerniakiem gałki ocznej (dotyczą tylko nawrotów zewnątrzgałkowych).
Rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych wymagający radioterapii w okolicy podstawy czaszki (DOROŚLI 4)			
dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska, COI Kraków	80	40	50
dr hab. n. med. Rafał Dziadziuszko Konsultant Krajowy w dziedzinie radioterapii onkologicznej	40	40	50
Prof. dr. hab.n.med. Andrzej Kawecki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie radioterapii – woj. mazowieckie oraz podkarpackie	Zapewne ok. 20 - 30 przypadków.	nie ma wybiórczego rejestru epidemiologicznego dla lokalizacji raka gruczołowo - torbielowatego.	Wskazania obejmują wszystkie przypadki w określonej lokalizacji.

Nawrót miejscowy nowotworów obszaru głowy i szyi (NAWRÓT 5)			
dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska, COI Kraków	300	250	10
dr hab. n. med. Rafał Dziadziuszko Konsultant Krajowy w dziedzinie radioterapii onkologicznej	50	50	40
Prof. dr. hab.n.med. Andrzej Kawecki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie radioterapii – woj. mazowieckie oraz podkarpackie	Zapewne ok. 40 - 50 przypadków.	Nie ma wybiórczego rejestru epidemiologicznego dla nawrotów raka głowy i szyi wymagających powtórnego napromieniania	Wskazania dotyczą większości przypadków, przy powtórnym napromienianiu zakres narządów definiowanych jako krytyczne ulega znaczącemu rozszerzeniu.
Rak nosowej części gardła (BOOST 6)			
dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska, COI Kraków	260	200	15
dr hab. n. med. Rafał Dziadziuszko Konsultant Krajowy w dziedzinie radioterapii onkologicznej	30	30	33,33333333
Prof. dr. hab.n.med. Andrzej Kawecki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie radioterapii – woj. mazowieckie oraz podkarpackie	Ok. 200 chorych w trakcie leczenia radykalnego.	202 nowe zachorowania w roku 2015.	Ok. 10% chorych odniesie wymierną korzyść z zastosowania wnioskowanej technologii.

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Celem teleradioterapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku jest trwałe wyleczenie chorego poprzez podanie precyzyjnie określonej, jednorodnej dawki, przy pomocy odpowiednio uformowanej wiązki protonowej na obszar poddany leczeniu, przy minimalnym uszkodzeniu otaczających tkanek zdrowych.

Całość postępowania medycznego związanego z radioterapią protonową nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku obejmuje następujące elementy:

- 1) konsyliarną kwalifikację pacjenta do radioterapii protonowej z uwzględnieniem protokołu terapeutycznego;
- 2) przygotowanie planu radioterapii protonowej (symulacja, wykonanie warstw tomografii komputerowej, przeniesienie danych z tomografu komputerowego do komputerowego systemu planowania leczenia, wykonanie planu leczenia z wykorzystaniem komputerowego systemu planowania leczenia, audyt i akceptacja planu leczenia);
- 3) resymulację (weryfikacja ułożenia pacjenta) i cyfrowy zapis obrazów rentgenowskich;
- 4) weryfikację planu leczenia (dozymetria, kontrola jakości) przed każdym seansem terapeutycznym w celu zapewnienia prawidłowego przebiegu teleradioterapii protonowej zgodnie z zaakceptowanym planem leczenia;
- 5) realizację teleradioterapii protonowej zgodnie z zaakceptowanym planem leczenia;
- 6) okresową kontrolę (ocena skuteczności i toksyczności) w czasie radioterapii protonowej oraz po jej zakończeniu;
- 7) opcjonalne wykonanie badań w razie potrzeby:
 - a) RM (rezonans magnetyczny),
 - b) TK (tomografia komputerowa),
 - c) RTG (rentgenografia),
 - d) USG (ultrasonografia),
 - e) PET (pozytonowa tomografia komputerowa),
 - f) badania laboratoryjne (biochemiczne i morfologiczne).

Źródło: Karta Problemu Zdrowotnej załączonej do zlecenia MZ z 2015 r.

2.3. Interwencja wnioskowana i komparatory

2.3.1. Interwencja

Właściwości fizyczne wiązki protonowej umożliwiają precyzyjne podanie dawki do objętości tarczowej (PTV - *Planning Target Volume*). Jednocześnie, dzięki szybkiemu spadkowi dawki poza PTV, można uzyskać

istotne ograniczenie dawki w obszarze zdrowych tkanek otaczających nowotwór oraz znajdujących się na drodze przebiegu wiązki, co wpływa na zmniejszenie częstości i stopnia nasilenia powikłań związanych z radioterapią. Ponadto, praktyczny brak dawki na wyjściu wiązki w przypadku użycia wiązki protonowej powoduje, że całkowita energia pochłonięta w ciele pacjenta (tzw. dawka integralna) jest 2-3 krotnie niższa w porównaniu z wiązką fotonową. To zmniejszenie dawki integralnej istotnie wpływa na ograniczenie ryzyka rozwoju późnych powikłań w tkankach zdrowych, w tym również wtórnych nowotworów, co jest szczególnie istotne w przypadku nowotworów wieku dziecięcego.

Zaletą radioterapii protonowej jest możliwość precyzyjnego podania dużej dawki (terapeutycznej) w ograniczonej objętości tarczowej, z równoczesną ochroną zdrowych tkanek i narządów krytycznych (poprzez ograniczenie dawki i objętości otrzymującej niską dawkę). Radioterapia protonowa umożliwia zatem bezpieczną eskalację dawki w PTV, co jest szczególnie istotne w przypadku nowotworów o niskiej promieniowrażliwości. Efektem klinicznym jest obserwowana poprawa wyników w zakresie wyleczenia lokoregionalnego, przy równocześnie bardzo dobrej tolerancji takiego leczenia – niskim odsetku objawów ubocznych oraz niewielkim stopniu nasilenia toksyczności leczenia. Efekty te są istotnymi czynnikami wpływającymi na jakość życia pacjenta.

Podstawową zaletą wiązki protonowej jest specyficzny rozkład dawki promieniowania charakteryzujący się:

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

Źródło: Karta Problemu Zdrowotnego dołączona do zlecenia MZ z 2015 r.

2.3.1.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku była już przedmiotem prac Agencji. Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko w sprawie finansowania wszystkich wskazań ujętych w zleceniu MZ z 2015 r., natomiast Prezes Agencji pozytywnie odniósł się do objęcia refundacją 4 z 6 wskazań, natomiast w przypadku wskazań: oponiaki złośliwe oraz rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych wskazał, że „wobec braku potwierdzenia, że radioterapia protonowa wpływa na wydłużenie życia pacjentów, finansowanie jej ze środków publicznych nie znajduje uzasadnienia, do czasu przeprowadzenia badań klinicznych w tej populacji chorych”. Szczegóły w tabeli poniżej:

Tabela 4. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacja Prezesa

Stanowisko RP/rekomendacja Prezesa	Treść stanowiska/rekomendacja wraz z uzasadnieniem
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 138/2015 z dnia 26 października 2015</p>	<p>Stanowisko</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako gwarantowanego, z zakresu leczenia szpitalnego we wskazaniach zawartych we wniosku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nowotwory podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dorosłego: struniak i chrzęstniakomięsak, kod ICD-10: C41 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy) oraz mięsaki tkanek miękkich i kości wieku dziecięcego, kod ICD-10: C41 i C49 (przypadki o lokalizacji okołooonowej, podstawy czaszki i okolicy okołooonowej). • Oponiaki złośliwe (WHO G2 i G3), kody ICD-10: C70 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy). • Nowotwory zatok obocznych nosa: czerniak złośliwy, nerwiak węchowy zarodkowy, rak gruczołowo-torbielowy, rak śluzowo-naskórkowy, rak niezróżnicowany, kody ICD-10: C30, C31 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy). • Rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych wymagający radioterapii w okolicy podstawy czaszki, kody ICD-10: C07, C08 (stan po leczeniu operacyjnym, brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy). • Nowotwory wieku dziecięcego wymagające napromieniowania osi mózgowo-rdzeniowej, kody ICD-10: C-71 (nowotwory zarodkowe: rdzeniak płodowy i inne PNET, szyszyniak zarodkowy, złośliwy wyściółczak z udokumentowanym rozsiewem do płyny mózgowo-rdzeniowego, rak splotu naczyniówkowego).

	<ul style="list-style-type: none"> Wysoko zróżnicowane glejaki (WHO G1 i G2) ICD: C71 (przypadki wymagające radioterapii o przewidywanej znacznej korzyści oszczędzenia narządów krytycznych w stosunku do radioterapii fotonowej) <p>Uzasadnienie</p> <p>Brak jest badań klinicznych wysokiej jakości, ale dostępne badania oraz eksperci kliniczni wskazują na lepszą, w porównaniu do wiązki fotonów, protekcję narządów krytycznych, przy zbliżonej skuteczności oddziaływania na komórki nowotworowe, co jest szczególnie istotne u dzieci, z uwagi na szybko rosnące zdrowe tkanki znajdujące się w polu napromieniania.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej należy traktować z ostrożnością, gdyż nie odnaleziono dowodów naukowych, na podstawie których można jednoznacznie stwierdzić przewagę radioterapii protonowej nad radioterapią fotonową aktualnie finansowaną w Polsce.</p> <p>W ramach analizy wpływu na budżet rozpatrywano kilka wariantów, różniących się kosztem radioterapii protonowej i populacją docelową. W zależności od przyjętego scenariusza, roczne wydatki inkrementalne mogą wynieść od kilkuset tysięcy do nawet ponad stu milionów zł. Omawiana populacja jest jednak znacznie zawężona i zdaniem eksperta nie powinna przekroczyć 150 chorych rocznie.</p> <p>Wydając niniejsze stanowisko, Rada wzięła pod uwagę, że dowody naukowe dla technologii nielekowych są często niższej jakości, niż w przypadku badań dotyczących produktów leczniczych. W związku z tym, konieczne jest prowadzenie ścisłych rejestrów i raportowanie efektów terapii.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 85/2015 z dn. 29 października 2015 r.</p>	<p>Rekomendacja</p> <p>Prezes Agencji <u>rekomenduje</u> zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku”, we wskazaniach obejmujących:</p> <ol style="list-style-type: none"> Nowotwory podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dorosłego: struniak i chrzestniakomięsak, kod ICD-10: C41 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy) oraz mięsaki tkanek miękkich i kości wieku dziecięcego, kod ICD-10: C41 i C49 (przypadki o lokalizacji okołooonowej, podstawy czaszki i okolicy okołooonowej). Nowotwory zatok obocznych nosa: czerniak złośliwy, nerwiak węchowy zarodkowy, rak gruczołowo-torbielowy, rak śluzowo-naskórkowy, rak niezróżnicowany, kody ICD-10: C30, C31 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy). Nowotwory wieku dziecięcego wymagające napromieniowania osi mózgowo-rdzeniowej, kody ICD-10: C-71 (nowotwory zarodkowe: rdzeniak płodowy i inne PNET, szyszyniak zarodkowy, złośliwy wyściółczak z udokumentowanym rozsiewem do płynu mózgowordzeniowego, rak splotu naczyniówkowego). Wysoko zróżnicowane glejaki (WHO G1 i G2) ICD: C71 (przypadki wymagające radioterapii o przewidywanej znacznej korzyści oszczędzenia narządów krytycznych w stosunku do radioterapii fotonowej). <p>jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, pod warunkiem obniżenia kosztów terapii poniżej poziomu wskazanego w Karcie Problemu Zdrowotnego, stanowiącej załącznik do zlecenia Ministra Zdrowia.</p> <p>Prezes Agencji <u>nie rekomenduje</u> zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku”, we wskazaniach obejmujących:</p> <ol style="list-style-type: none"> Oponiaki złośliwe (WHO G2 i G3), kody ICD-10: C70 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy). Rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych wymagający radioterapii w okolicy podstawy czaszki, kody ICD-10: C07, C08 (stan po leczeniu operacyjnym, brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy). <p>jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych radioterapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku w wyżej wymienionych wskazaniach.</p> <p>Wyniki odnalezionych badań (głównie opisy serii przypadków) porównane z danymi dot. przeżycia pacjentów dostępnymi w piśmiennictwie wskazują, że radioterapia protonowa wpływa na uzyskanie większego odsetka przeżyć pięcioletnich u pacjentów z mięsakami i nowotworami zatok obocznych nosa.</p> <p>W odniesieniu do: nowotworów podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dorosłego (struniak i chrzestniakomięsak), nowotworów zatok obocznych nosa (czerniak złośliwy, nerwiak węchowy zarodkowy, zarodkowy, rak gruczołowo-torbielowaty, rak śluzowonaskórkowy, rak niezróżnicowany), nowotworów wieku dziecięcego wymagających napromieniowania osi mózgowo-rdzeniowej (rdzeniak płodowy i inne PNET, szyszyniak zarodkowy, złośliwy wyściółczak z udokumentowanym rozsiewem do</p>

	<p>płyny mózgowordzeniowego, rak splotu naczyńkowego) oraz wysoko zróżnicowanych glejaków (WHO G1 i G2) wyniki odnalezionych badań dla radioterapii protonowej są obiecujące i wskazują na wysokie odsetki dla przeżycia całkowitego.</p> <p>Należy zaznaczyć, że w odnalezionych badaniach nie raportowano danych dot. przeżycia całkowitego dla wskazań: oponiaki złośliwe (WHO G2 i G3), rak gruczołowo-torbielowy gruczołów ślinowych wymagający radioterapii w okolicy podstawy czaszki. Wobec braku potwierdzenia, że radioterapia protonowa wpływa na wydłużenie życia pacjentów, finansowanie jej ze środków publicznych nie znajduje uzasadnienia, do czasu przeprowadzenia badań klinicznych w tej populacji chorych.</p> <p>Eksperti kliniczni, którzy przekazali Agencji swoją opinię, uznają za zasadne finansowanie tej terapii i wskazują na korzyści kliniczne z niej wynikające. Jeden z ekspertów wskazuje również na główne zastrzeżenia co do terapii protonowej, tj. brak publikacji wskazujących na istotną poprawę w zakresie lokalnej kontroli guza i/lub późnych powikłań w obrębie zdrowych tkanek, niepewność co do dokładności i powtarzalności określenia położenia piku Bragga dla danej wiązki oraz wciąż nieadekwatną wiedzę co do relatywnego efektu biologicznego (ze wskazaniem na współczynnik RBE określający efektywność stosowanego promieniowania w porównaniu do promieniowania elektromagnetycznego). Inny ekspert wskazuje także na konieczność wyjaśnienia przyczyn występowania martwicy popromiennej u pacjentów leczonych wiązką protonów.</p> <p>Należy mieć na uwadze, że dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii wiązką protonów są skąpe - brak jest randomizowanych badań klinicznych wysokiej jakości porównujących wnioskowaną technologię z technologiami alternatywnymi, co jest związane z nielekowym charakterem terapii. W takich przypadkach dopuszczalne jest wnioskowanie oparte na dowodach o niższej jakości, uwzględniając niepewność raportowanych wyników.</p> <p>W związku z tym, konieczne jest prowadzenie ścisłych rejestrów i raportowanie efektów terapii.</p> <p>Istnieje także niepewność co do rzeczywistego kosztu terapii oraz liczby pacjentów ze wskazaniami kwalifikującymi do jej przeprowadzenia. W ramach analizy wpływu na budżet rozpatrywano kilka wariantów, różniących się kosztem radioterapii protonowej i populacją docelową, wskazujących na duży rozrzut wyników w zależności od przyjętych danych wejściowych. Realna ocena kosztów powinna być przeprowadzona w ramach procesu taryfikacji świadczenia gwarantowanego</p>
--	--

2.3.2. Komparatory

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanych wskazaniach

Tabela 5. Interwencje stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanych wskazaniach wg ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert kliniczny	Interwencje stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanych wskazaniach
dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska, COI Kraków	<ul style="list-style-type: none"> • Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki (3D-IMRT) • Teleradioterapia 3D stereotaktyczna z modulacją intensywności dawki (3D-SIMRT) • Teleradioterapia 3D stereotaktyczna konformalna (3D-SCRT) • Teleradioterapia obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia (OMSCMRT) • Teleradioterapia stereotaktyczna promieniami gamma z wielu m kroźródeł
prof. dr hab. n. med. Bożenna Dębowska-Bagińska IPCZD	Dotyczy struniaków i chrzęstniakomięsaków u dzieci - przypis analityków Agencji); Zabieg chirurgiczny. Dzieci powinno kierować się do protonoterapii.
dr hab. n. med. Rafał Dziadziuszko Konsultant Krajowy w dziedzinie radioterapii onkologicznej	<ul style="list-style-type: none"> • radioterapia fotonowa techniką IMRT • radioterapia fotonowa stereotaktyczna (nawroty po radioterapii) • brachyterapia (nawroty po radioterapii) • leczenie objawowe – brak aktywnego leczenia (nawroty po radioterapii)
Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Radioterapia fotonowa samodzielnie lub w skojarzeniu z radioterapią stereotaktyczną metodą cyber-knife.
Prof. dr. hab.n.med. Andrzej Kawecki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie radioterapii – woj. mazowieckie oraz podkarpackie	Radioterapia fotonowa z modulowaniem intensywności wiązki (IMRT) i jej pochodne

2.3.2.2. Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję

Tabela 6. Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję wg ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert kliniczny	Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję
dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska, COI Kraków	<ul style="list-style-type: none"> • Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki (3D-IMRT) • Teleradioterapia obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna m korradioterapia (OMSCMRT) • Teleradioterapia stereotaktyczna promieniami gamma z wielu m kroźródeł <p>Zaznaczyć należy, że dotyczy to wybranych przypadków spośród wskazań wykazanych do oceny.</p>
prof. dr hab. n. med. Bożenna Dębowska-Bagińska IPCZD	Bd.
dr hab. n. med. Rafał Dziadziuszko Konsultant Krajowy w dziedzinie radioterapii onkologicznej	Technologie wymienione w pkt. 4 (patrz: Interwencje stosowane obecnie w Polsce – przypis analityków Agencji) powinny zostać zastąpione przez radioterapię protonową w przypadkach chorych kwalif kujących się do radykalnej radioterapii.
Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Radioterapia fotonowa (w zakresie limitowanym przez wskazania medyczne oraz dostępność do technologii)
Prof. dr. hab.n.med. Andrzej Kawecki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie radioterapii – woj. mazowieckie oraz podkarpackie	Radioterapia protonowa zastąpi obecnie stosowaną IMRT i jej pochodne

2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce

Tabela 7. Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce wg ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert kliniczny	Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce
dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska, COI Kraków	Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki (3D-IMRT)
prof. dr hab. n. med. Bożenna Dębowska-Bagińska IPCZD	Dotyczy struniaków i chrzęstniakomięsaków u dzieci przypis analityków Agencji): Nie dotyczy. Dziecko powinno być poddane leczeniu neurochirurgicznemu z następową protonoterapią
dr hab. n. med. Rafał Dziadziuszko Konsultant Krajowy w dziedzinie radioterapii onkologicznej	Radioterapia fotonowa techniką IMRT stanowi najczęściej stosowaną alternatywę dla radioterapii protonowej we wskazaniach zawartych we wniosku.
Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Radioterapia fotonowa
Prof. dr. hab.n.med. Andrzej Kawecki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie radioterapii – woj. mazowieckie oraz podkarpackie	Radioterapia fotonowa z modulowaniem intensywności wiązki (IMRT) i jej pochodne

2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce

Tabela 8. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce wg ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert kliniczny	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce
dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska, COI Kraków	<ul style="list-style-type: none"> • Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki (3D-IMRT) • Teleradioterapia obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna m kroradioterapia (OMSCMRT) • Teleradioterapia stereotaktyczna promieniami gamma z wielu mikroźródeł <p>Powyższe technologie umożliwiają precyzyjne podanie wysokiej dawki do objętości docelowej, a równocześnie umożliwiają ograniczenie dawki w narządach krytycznych. Jednak objętość tkanek otrzymujących niską dawkę jest znacząca, co skutkuje ryzykiem rozwoju pow kłań późnych w tych tkankach (ma to szczególne znaczenie u pacjentów w młodym wieku). Poza tym, w przypadku technologii <i>OMSCMRT</i> i <i>teleradioterapii stereotaktycznej promieniami gamma z wielu mikroźródeł</i> istnieją ograniczenia związane z objętością napromienianej zmiany</p>
prof. dr hab. n. med. Bożenna Dębowska-Bagińska IPCZD	Dotyczy struniaków i chrzęstniakomięsaków u dzieci przypis analityków Agencji): Zabieg chirurgiczny z następową radioterapią wiązką protonów.
dr hab. n. med. Rafał Dziadziuszko Konsultant Krajowy w dziedzinie radioterapii onkologicznej	Poza ujętą we wniosku radioterapią protonową, najskuteczniejszą terapią alternatywną stosowaną w większości przypadków w Polsce jest radioterapia fotonowa IMRT; w przypadku nawrotów po radioterapii nowotworów głowy i szyi stosuje się również radioterapię stereotaktyczną wiązką fotonową lub brachyterapię; w zaawansowanych przypadkach alternatywą jest leczenie objawowe.
Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Protonoterapia – największa skuteczność w kwestii ochrony struktur krytycznych głowy i szyi, limitujących podanie skutecznej dawki.
Prof. dr. hab.n.med. Andrzej Kawecki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie radioterapii – woj. mazowieckie oraz podkarpackie	Radioterapia wiązką protonów, która w porównaniu do IMRT charakteryzuje się wyższym indeksem terapeutycznym, dzięki ograniczeniu ryzyka nasilonych działań niepożądanych /późnych odczynów popromiennych. Wskazanie akceptowane w podręcznikach (m. in. polskich, Onkologia Kliniczna wyd. 2, 2015) i rekomendacjach terapeutycznych np. NCCN.

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce

Tabela 9. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce wg ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert kliniczny	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce
dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska, COI Kraków	<ul style="list-style-type: none"> • Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki (3D-IMRT) a w wybranych przypadkach (małe zmiany, dodatek czyli „boost”): • Teleradioterapia obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna m kroradioterapia (OMSCMRT) • Teleradioterapia stereotaktyczna promieniami gamma z wielu m kroźródeł
prof. dr hab. n. med. Bożenna Dębowska-Bagińska IPCZD	Zabieg chirurgiczny z następowym napromienianiem wiązką protonów jest zalecanym standardowym postępowaniem w/w (w ocenianych – przypis analityków Agencji) wskazaniach.
dr hab. n. med. Rafał Dziadziuszko Konsultant Krajowy w dziedzinie radioterapii onkologicznej	Radioterapia protonowa w powyższych wskazaniach jest ujęta częściowo w zaleceniach PTOK oraz w zaleceniach międzynarodowych, m. in. NCCN, PTCOG i innych
Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Protonoterapia – największa skuteczność w kwestii ochrony struktur krytycznych głowy i szyi, limitujących podanie skutecznej dawki.
Prof. dr hab.n.med. Andrzej Kawecki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie radioterapii – woj. mazowieckie oraz podkarpackie	Radioterapia wiązką protonów, która w porównaniu do IMRT charakteryzuje się wyższym indeksem terapeutycznym, dzięki ograniczeniu ryzyka nasilonych działań niepożądanych /późnych odczynów popromiennych. Wskazanie akceptowane w podręcznikach (m. in. polskich, Onkologia Kliniczna wyd. 2, 2015) i rekomendacjach terapeutycznych np. NCCN.

3. Opinie ekspertów klinicznych oraz Prezesa NFZ

3.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 10. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej

Ekspert kliniczny	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Opinia własna
dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska COI Kraków	Uzasadnieniem dla finansowania ze środków publicznych radioterapii protonowej w podanych wskazaniach jest to, iż radioterapia protonowa poprzez specyfikę rozkładu dawki na głębokości istotnie wpływa na redukcję ryzyka rozwoju objawów ubocznych i późnych powikłań (w tym wtórnych popromiennych nowotworów), co z kolei istotnie wpływa na zdrowotność społeczeństwa. Finansowanie świadczenia ze środków publicznych zapewnia obywatelom równy dostęp do wnioskowanego świadczenia (w zakresie określonych wskazań).	Z przyczyn medycznych - w podanych wskazaniach wnioskowane świadczenie powinno być finansowane, natomiast wątpliwości budzą koszty związane z jego realizacją	Wymienione wskazania precyzyjnie określają rozpoznania kliniczne uwzględniające kody ICD-10 i przypisane im histologiczne typy nowotworów. Jednak należy zwrócić uwagę na następujące kwestie: a) w pkt. 3*, gdzie wskazano nowotwory oczodołu, czyli kod ICD-10 C69.6, a omyłkowo podany został kod ICD-10, który dotyczy innej lokalizacji anatomicznej; b) w pkt. 3* wskazano typ nowotworu - nerwiak węchowy zarodkowy, dla którego wskazana lokalizacja anatomiczna (oczodoł) nie jest pierwotną lokalizacją, a poza tym nowotwór ten we właściwej lokalizacji został już uznany (Dz.U. 2016,poz. 855) jako wskazanie do zastosowania wnioskowanej technologii finansowanej ze środków publicznych; c) w pkt. 5** powinny zostać sprecyzowane warunki: (i) uzyskanie całkowitej remisji po radykalnej radioterapii oraz (ii) określony minimalny przedział czasu, po jakim od zakończenia pierwotnego radykalnego leczenia można podjąć ponowną radioterapię; d) natomiast w przypadku wskazania określonego w pkt.6^, uwzględniając doświadczenie własne w realizacji radioterapii protonowej, uważam, że powinno zostać jednoznacznie określone, że w przypadku ICD-10 C11 całe leczenie (tj. radioterapia fotonowa IMRT oraz dodatek „boost” z użyciem wiązki protonowej) powinny być prowadzone w jednym ośrodku radioterapeutycznym. Uzasadniają to: (i) konieczność uwzględnienia dawek jakie otrzymują narządy krytyczne w czasie całego leczenia oraz (ii) uniknięcie przerwy w leczeniu.
prof. dr hab. n. med. Bożenna Dębowska-Bagińska IPCZD	(...) W oparciu o doświadczenia światowe uważa się, że zastosowanie protonoterapii w dawce sumarycznej >70 Gy jest skuteczną i bezpieczną (zachowanie dawek tolerancji w sąsiadujących strukturach) metodą leczenia struniaka. (...) Podobnie jak w struniaku protonoterapia jest zalecaną skuteczną i w miarę bezpieczną metodą leczenia chondrosarcoma. Dotychczas większość dzieci z tym rozpoznaniem w Polsce była kierowana do ośrodków protonoterapii zagranicą. Wobec powyższych faktów protonoterapia w leczeniu struniaka i chrzęstniakomięsaka powinna być finansowana ze środków publicznych.	-	W oparciu o dostępne dane z piśmiennictwa oraz własne doświadczenia (niestety skromne) dotyczące stosowania napromieniania wiązką protonów w leczeniu struniaka i chrzęstniakomięsaka w lokalizacji podstawy czaszki i przyrdzeniowej uważam, że taki sposób postępowania jest wskazany i należy uznać jako standard.

Ekspert kliniczny	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Opinia własna
<p>dr hab. n. med. Rafał Dziadziuszko Konsultant Krajowy w dziedzinie radioterapii onkologicznej</p>	<p>Radioterapia protonowa jest standardowym leczeniem nowotworów zlokalizowanych w pobliżu narządów krytycznych, dla których istnieją wskazania do radykalnego napromieniania i dla których radykalna radioterapia fotonowa nie jest możliwa do zastosowania lub ryzyko jej zastosowania jest znaczące. Korzyść z zastosowania radioterapii protonowej jest w tych wskazaniach udokumentowana na podstawie badań klinicznych II fazy i badań kohortowych. Ze względu na rzadkie występowanie tych sytuacji klinicznych oraz brak możliwości bezpośrednich dowodów naukowych pochodzących z badań porównawczych III fazy, finansowanie procedur radioterapii protonowej ze środków publicznych powinno być selektywne i oparte na wiarygodnych danych pochodzących z badań II fazy oraz danych dotyczących oceny zysku terapeutycznego przy zastosowaniu wiązki fotonowej. W mojej opinii zaproponowane w niniejszym wniosku wskazania do radioterapii protonowej spełniają powyższe kryteria, stanowią złoty standard leczenia w innych krajach i powinny być finansowane ze środków publicznych</p>	-	<p>Radioterapia protonowa powinna być finansowana ze środków publicznych we wskazaniach ujętych w niniejszym wniosku, uzupełniającym dotychczasowe wskazania. Powyższe wskazania są powszechnie akceptowane w krajach dysponujących tą technologią oraz akceptowane przez międzynarodowe towarzystwa naukowe ze względu na silne przesłanki dozymetryczne (korzystny rozkład dawki radioterapii dla wiązek protonowych), dane kliniczne z badań II fazy i badań kohortowych.</p> <p>Uwagi do zaproponowanych wskazań:</p> <p>nowotwory wieku dorosłego o lokalizacji okołoponowej, podstawy czaszki i okolicy przykręgosłupowej: mięsaki tkanek miękkich i kości (ICD-10 C41, C49) – powinny być uzupełnione o kody ICD-10 C40 i C48 ze względu na możliwość występowania powyższych mięsaków w tych lokalizacjach.</p> <p>nowotwory oczodołu: czerniak złośliwy, nerwiak węchowy zarodkowy, rak gruczołowo-torbielowaty, rak śluzowo-naskórkowy, rak niezróżnicowany (ICD-10 C30, C31) – stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy – należy usunąć z tego punktu nerwiaka węchowego zarodkowego, który nie występuje w oczodole (jama nosowa i zatoki oboczne nosa – wskazanie ujęte w dotychczas obowiązującym wykazie)</p> <p>Dodatek (boost) radioterapii protonowej w przypadkach chorych leczonych z powodu raka nosogardła (leczenie mieszane z zastosowaniem wiązki fotonowej i protonowej) powinien być wyceniony osobno w zależności od liczby frakcji radioterapii protonowej. Leczenie musi być prowadzone w jednym ośrodku</p>
<p>Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej</p>	<p>W zakresie dziedziny reprezentowanej przez mnie - ONKOLOGII DZIECIĘCEJ - nowotwory znajdujące się u podstawy czaszki u dzieci (chordoma i chondrosarcoma), wymagają protonoterapii w tym rozpoznaniu, gdyż są to nowotwory o niskiej radiowrażliwości (szczególnie chordoma), w których należy podać dawkę co najmniej 70 Gy, co niestety jest niemożliwe przy radioterapii fotonowej ze względu na sąsiedztwo struktur krytycznych takich jak pień mózgu i rdzeń kręgowy limitujące podanie skutecznej dawki. Skończony zasięg wiązki protonów w przypadku tych wskazań jest bardzo pożądanym, gdyż pozwala na podanie wysokiej dawki napromieniania przy zachowaniu dawek tolerancji w sąsiadujących strukturach.</p> <p>Pozostałe wskazania (...) dotyczą głównie dorosłych pacjentów. Jeśli chodzi o nowotwory w zakresie oczodołu, u dzieci dotyczy to głównie mięsaków, które nie są wymienione. Uzasadnieniem zastosowania protonoterapii w wymienionych wskazaniach jest lokalizacja nowotworów w rejonie głowy i szyi, a więc sąsiedztwo struktur krytycznych limitujących podanie skutecznej dawki. Podobnie jest w przypadku leczenia nawrotu miejscowego nowotworów obszaru głowy i szyi po radykalnej radioterapii wymagającego ponownego napromieniania z intencją radykalną</p>	-	<p>W zakresie dziedziny reprezentowanej przez mnie - ONKOLOGII DZIECIĘCEJ – leczenie nowotworów podstawy czaszki, nowotworów oczodołu, jak również leczenie nawrotu miejscowego nowotworów obszaru głowy i szyi poradą kliniczną wymagającego ponownego napromieniania z intencją radykalną - metodą protonoterapii – powinno być finansowane ze środków publicznych.</p>

Ekspert kliniczny	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Opinia własna
Prof. dr. hab.n.med. Andrzej Kawecki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie radioterapii – woj. mazowieckie oraz podkarpackie	Korzyść z zastosowania radioterapii protonowej opiera się na możliwości wybiórczej ochrony narządów krytycznych w określonym obszarze, co umożliwia podanie odpowiednio wysokiej dawki całkowitej i zmniejsza ryzyko odległych następstw napromieniania. W takich sytuacjach, radioterapia protonowa cechuje się wyższym indeksem terapeutycznym (iloraz prawdopodobieństwa eradykacji nowotworu i ryzyka działań niepożądanych) w porównaniu do standardowych technik fotonowych, pomimo zbliżonej skuteczności przeciwnowotworowej. Kryterium wskazań do radioterapii protonowej nie jest patomorfologiczny typ nowotworu, a jego lokalizacja w bezpośrednim sąsiedztwie struktur krytycznych, która uniemożliwia lub znacząco ogranicza możliwość podania adekwatnej dawki przy zastosowaniu standardowego napromieniania fotonami. Wnioskowane technologie bez wyjątku spełniają to podstawowe kryterium, a mianowicie dotyczą nowotworów zlokalizowanych w obrębie podstawy czaszki i osi rdzenia kręgowego, gdzie w trakcie planowania i realizacji radioterapii zachodzi konieczność wybiórczej ochrony struktur krytycznych (przykładowo nerwy wzrokowe, pień mózgu, rdzeń kręgowy) warunkującej możliwość podania adekwatnej dawki całkowitej napromieniania.	Brak racjonalnych argumentów uzasadniających odmowę finansowania.	(Ekspert wskazał na opinię zawartą w części „Argumenty za finansowaniem”)

* wskazanie określone w zleceniu MZ: nowotwory oczodołu: czerniak złośliwy, nerwiak węchowy zarodkowy, rak gruczołowo-torbielowaty, rak śluzowo-naskórkowy, rak niezróżnicowany (ICD-10 C30, 31) - stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy

** wskazanie określone w zleceniu MZ: nawrót miejscowy nowotworów obszaru głowy i szyi po radykalnej radioterapii wymagający ponownego napromieniania z intencją radykalną (ICD-10 C07, C08, C09, C10, C11);

^ wskazanie określone w zleceniu MZ: rak nosowej części gardła (ICD-10 C11) u pacjentów, u których występuje dodatek (boost) na obszar guza pierwotnego po zastosowaniu radioterapii fotonowej IMRT w przypadku naciekania lub przekraczania struktur podstawy czaszki

Dodatkowo, ekspert, do którego Agencja zwróciła się z prośbą o opinię – prof. Piotr Milecki (Wielkopolskie Centrum Onkologii) przesłał następującą opinię dotyczącą wskazań do protonoterapii:

„Wskazanie do protonoterapii jako metody leczenia, które nie budzi zastrzeżeń odnośnie refundacji nadal pozostają ograniczone do następujących wskazań klinicznych:
- 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 które wymagają leczenia napromienianiem jako formy terapii samodzielnej lub w skojarzeniu z chemioterapią lub też jako leczenia pooperacyjnego.

Powyższe wskazanie pomimo, że nie jest poparte dowodami z klinicznych badań randomizowanych jest powszechnie akceptowane. Wynika to z tego, że to w onkologii dziecięcej nastąpiła największa poprawa wyników leczenia onkologicznego mierzona długością życia chorych po zakończonej terapii, co skutkuje dużą szansą na długoletnie przeżycie leczonych chorych. W związku z tym wystąpienie istotnych powikłań popromiennych znacząco negatywnie wpływa na jakość życia wyleczonych

chorych. Sytuacja taka przyczynia się do powstania istotnych kosztów pośrednich terapii, które w okresie nawet wielu lat po zakończonej radioterapii, a niekiedy aż do śmierci chorego wymaga kosztownego leczenia.

Kolejnym bardzo istotnym powikłaniem po leczeniu napromienianiem jest wyindukowanie nowotworu popromiennego. Właśnie w grupie dzieci ze względu na wiek oraz relatywnie dobre wyniki leczenia jest większe ryzyko wyindukowania nowotworu popromiennego. Terapia protonowa w tym względzie znacząco bezpieczniejsza aniżeli klasyczna radioterapia fotonowa. W oczywisty sposób nowotwór złośliwy znacząco wpływa na jakość życia oraz koszty bezpośrednie i pośrednie takiego leczenia. W podsumowaniu w mojej ocenie nie należy oczekiwać istotnych wyników z badań randomizowanych z tego względu, że komisje bioetyczne nie dają zgody na takie badanie z komparatorem jakim byłoby leczenie fotonowe. Z tego względu wskazania dla tej grupy chorych przedstawione przez ostatnie rekomendacje AOTiTM nie ulegną w dłuższej perspektywie istotnej zmianie. Niemniej należy monitorować wyniki leczenia prospektywnych badań w tej grupie chorych.”

W zakresie pozostałych wskazań, uwzględnionych w zleceniu MZ ekspert wskazał, że nowotwory te „stanowią relatywnie niewielki odsetek wszystkich chorych u których znajduje zastosowanie leczenie napromienianiem”. Ekspert dodatkowo określił szereg wskazań, w których zastosowanie ma protonoterapia, a wśród nich, część wskazań objętych zleceniem MZ, tj:

- „Nowotwory podstawy czaszki (np. chondroma, chondrosarcoma), których leczenie stanowi szczególne wyzwanie dla chirurga z tego względu, że możliwości ich doszczętnego usunięcia są zwykle bardzo ograniczone. Z kolei zastosowanie klasycznej radioterapii fotonowej ze względu na bliskość wielu narządów krytycznych (rdzeń kręgowy, pień mózgu, skrzyżowanie nerwów wzrokowych) niejednokrotnie uniemożliwiają podanie dużej dawki terapeutycznej.”
- „Guzy lite zlokalizowane w bliskości nerwów wzrokowych, rdzenia kręgowego. Uzasadnieniem do stosowania protonoterapii jest korzystniejszy rozkład dawki w tych lokalizacjach dla promieniowania protonowego.”
- „Powtórna radioterapia, zwłaszcza w przypadku lokalizacji nowotworu w ośrodkowym układzie nerwowym, głowy i szyi.”

3.2. *Opinia Prezesa NFZ*

W piśmie z dnia 13 lipca 2018 r., znak DSOZ.401.1250.2018.IP, Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia wskazał na zasadność rozszerzenia wskazań dla protonoterapii w określonym przez zlecenie MZ zakresie. Ponadto, Prezes NFZ w swojej opinii wskazał, że:

„Obserwacje kliniczne dotychczasowych przypadków pozwalają na pozytywną ocenę skuteczności radioterapii protonowej. Rozszerzenie wskazań dla radioterapii protonowej w odniesieniu do nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku pozwoli na leczenie większej niż dotychczas liczby pacjentów. Wskazania te są konkretne i precyzyjnie określone (rodzaj guza, jego lokalizacja, dotychczasowe leczenie). Należy zaznaczyć, że rozszerzone wskazania dotyczą pacjentów, w przypadku których zrealizowano już, kosztochłonne leczenie, nie przynoszące oczekiwanych rezultatów (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym; brak możliwości leczenia operacyjnego, stan po radykalnej radioterapii wymagający ponownej radioterapii).”

Dodatkowo, Prezes NFZ wskazał, że zastosowanie radioterapii protonowej, dodatkowo w odniesieniu do wskazań określonych w zleceniu MZ „zwiększy dostępność do świadczenia oraz pozwoli na leczenie ograniczone do obszarów nowotworowych, z uniknięciem nadmiernego napromienienia tkanek otaczających (w tym często narządów krytycznych dla zdrowia i życia pacjenta), co obniży prawdopodobieństwo powikłań po napromienianiu, (a tym samym koszty leczenia pacjentów, u których występują poważne działania niepożądane po leczeniu z zastosowaniem konwencjonalnej metody), bądź też pozwoli przy zachowaniu niskiego stopnia powikłań podwyższyć dawkę w obrębie guza i dzięki temu zwiększyć prawdopodobieństwo jego zniszczenia (większe prawdopodobieństwo długotrwałego przeżycia) oraz znacznie zmniejszy ryzyko wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych.

Ponadto, w odniesieniu do rekomendacji dla rozszerzenia wskazań dla świadczenia gwarantowanego „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” na podkreślenie zasługuje fakt, że pozostałe warunki wykonywania świadczenia (w tym personel medyczny oraz aparatura i sprzęt medyczny) nie ulegną zmianie, a tym samym nie wpłyną na koszty realizacji świadczenia.”

Źródło: korespondencja NFZ

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji klinicznych zostało przeprowadzone (data wyszukiwania: 19.07.2018 r.) w zasobach internetowych towarzystw medycznych związanych z onkologią, tj. ASTRO, NCCN, ESMO oraz PTOK. Dokonano przeglądu rekomendacji w obrębie wskazań przewidzianych w zleceniu. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych, opisano je w poniższej tabeli.

Tabela 11. Przegląd rekomendacji klinicznych dotyczących radioterapii protonowej we wnioskowanych wskazaniach.

Region	Organizacja, rok	Przedmiot wytycznych	Rekomendacja dotycząca wnioskowanej interwencji
Stany Zjednoczone	NCCN (National Comprehensive Cancer Network), 2018	Nowotwory głowy i szyi	<p><u>Poniżej przedstawiono wyłącznie części wytycznych odnoszące się do stosowania radioterapii we wnioskowanych wskazaniach:</u></p> <p>W przypadkach nieresekcyjnych lub gdy leczenie chirurgiczne nie jest wskazane, wytyczne zalecają zastosowanie radykalnej radioterapii i/lub terapię systemową /radioterapię. W przypadku radykalnej radioterapii zaleca się zastosowanie terapii fotonowej lub fotonowej/elektronami lub zaawansowane techniki z zakresu radioterapii.</p> <p>Wytyczne zalecają 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).</p> <p>Ścisłe sprecyzowanie dawki (na co pozwala PBRT) jest szczególnie ważne w przypadku pacjentów, których guzy pierwotne znajdują się w okolicy i/lub m.in. naciekają/przekraczają strukturę podstawy czaszki, orbitę, jamy zatok; i którzy są poddani radioterapii z intencją wyleczenia i /lub których oczekiwana długość życia po terapii jest znaczna.</p> <p>W części dotyczącej ponownego napromieniania wskazano na radioterapię konformalną 3-D, radioterapię stereotaktyczną, protonoterapię i IMRT.</p> <p>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. Wskazano na konieczność gromadzenia danych porównawczych w ramach badań RCT lub prospektywnych rejestrów.</p>
		Nowotwory kości	<p><u>Chrzęstniakomięsaki:</u></p> <p>Radioterapia protonowa i/lub fotonowa jest wskazywana jako korzystna opcja dla pacjentów z chrzęstniakomięsakami podstawy czaszki i okolicy okołokręgosłupowej, i z nieresekcyjnymi nowotworami w trudno dostępnej lokalizacji. Wskazano, że chrzęstniakomięsaki zazwyczaj są odporne na chemioterapię.</p> <p>W przypadku operacyjnych chrzęstniakomięsaków podstawy czaszki należy rozważyć pooperacyjną radioterapię wykorzystującą wysokospecjalistyczne techniki (takie jak IMRT, terapia wiązką protonów, jonów węgla lub innych ciężkich cząsteczek, radioterapia stereotaktyczna), pozwalające na podanie maksymalnej dawki z maksymalnym oszczędzaniem zdrowej tkanki.</p> <p>W przypadku nieresekcyjnych chrzęstniakomięsaków podstawy czaszki należy rozważyć radioterapię wykorzystującą ww. wysokospecjalistyczne techniki.</p> <p><u>Kostniakomięsaki:</u></p> <p>Leczenie chirurgiczne - szerokie wycięcie jest podstawowym leczeniem u pacjentów z kostniakomięsakami o niskim stopniu złośliwości, po której zaleca się zastosowanie chemioterapii; przedoperacyjna chemioterapia z szerokim wycięciem jest preferowaną opcją dla pacjentów z kostniakomięsakami o wysokim stopniu złośliwości.</p> <p>Radioterapię należy rozważyć w przypadku pierwotnego nowotworu, u pacjentów z dodatnim lub częściowym marginesem cięcia chirurgicznego, lub w przypadku pacjentów z nieresekcyjnym kostniakomięsakami.</p> <p>W wytycznych wskazano, że skojarzenie protono- i fotonoterapii lub wyłączna protonoterapia wykazały efektywność w zakresie kontroli guza u części</p>

Region	Organizacja, rok	Przedmiot wytycznych	Rekomendacja dotycząca wnioskowanej interwencji
			pacjentów z nieresekcyjnym lub niecałkowicie usuniętym kostniakomięsakiem. <u>Struniaki:</u> W przypadku operacyjnych struniaków podstawy czaszki należy rozważyć pooperacyjną radioterapię, podobnie jak w przypadku nieresekcyjnych struniaków - radioterapię wykorzystującą wysokospecjalistyczne techniki.
		Mięsaki tkanek miękkich	<u>Mięsaki tkanek miękkich kości podstawy czaszki</u> RTP można zastosować w celu zwiększenia efektu terapeutycznego.
	ASTRO (American Society of Radiation Oncology), 2012 (Allen 2012)	Nowotwory OUN, płuc, ukł. pokarmowego, czerniak oka, rak prostaty, nowotwory głowy i szyi, nowotwory u dzieci	Brak wystarczających danych , aby rekomendować stosowanie radioterapii protonowej (RTP) poza badaniami klinicznymi w raku płuc, <u>raku głowy i szyi</u> , układu pokarmowego (z wył. wątrobowokomórkowego) i nowotworów pediatrycznych spoza OUN. W przypadku struniaków, ASTRO wskazuje, iż istnieją dowody świadczące o przewadze protonoterapii nad terapią fotonową
Europa	ESMO (European Society for Medical Oncology), 2014	Mięsaki kości	<u>Kostniakomięsaki:</u> Ogółem, nie ma wskazań do stosowania radioterapii w leczeniu kostniakomięsaka, jednakże w niektórych przypadkach, w których niemożliwa jest całkowita resekcja, można rozważyć zastosowanie standardowej radioterapii lub nowych technik radioterapii, takich jak naświetlanie wiązką protonów/jonów węgla. W takich przypadkach radioterapia może być opcją na przedłużenie PFS. W przypadku zaawansowanych kostniakomięsaków okolicy czaszkowo-twarzowej leczenie powinno przebiegać w taki sam sposób, jak w kostniakomięsakach o wysokim stopniu złośliwości w innych lokalizacjach, chociaż brakuje dowodów z powodu braku badań klinicznych w tej populacji pacjentów. W ramach badań klinicznych można rozważyć zastosowanie terapii wiązką protonową /jonami węgla, gdy leczenie chirurgiczne jest niemożliwe <u>Chrzęstniakomięsaki:</u> Nieoperacyjne, miejscowo zaawansowane i przerzutowe chrzęstniakomięsaki o wysokim stopniu złośliwości mają złe rokowanie ze względu na oporność na konwencjonalne metody leczenia, takie jak radioterapia i chemioterapia. Rola radioterapii w leczeniu chrzęstniakomięsaków jest ograniczona, ale może być odpowiednia w wybranych przypadkach lub w leczeniu paliatywnym. W przypadku chrzęstniakomięsaków podstawy czaszki odnotowano doskonałe wyniki podczas leczenia radioterapią wysokimi dawkami, w tym włączając radioterapię protonową oraz jony węgla. <u>Struniaki:</u> W rekomendacjach wskazano, że hadrony, tj. protony o wysokiej dawce lub jony węgla, są lepsze od fotonów pod względem fizycznym i pod względem napromieniania zmian nieobjętych obszarem celowania, chociaż nie są dostępne żadne randomizowane badania porównujące korzyści z zastosowania hadronów w porównaniu z fotonami w leczeniu 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. Wskazaniami do radykalnej radioterapii są: brak możliwości leczenia operacyjnego lub brak akceptacji ze strony pacjenta. Zastosowanie adjuwantowej/neoadjuwantowej radioterapii powinno być omówione z każdym pacjentem; autorzy wskazują ponadto na potrzebę prowadzenia badań prospektywnych w tym zakresie.

Region	Organizacja, rok	Przedmiot wytycznych	Rekomendacja dotycząca wnioskowanej interwencji
	ESMO (European Society for Medical Oncology), 2018	Mięsaki tkanek miękkich	<p><u>W wytycznych nie uwzględniono protonoterapii.</u></p> <p>Mięsaki o zaawansowaniu miejscowym:</p> <p>Standardowym leczeniem wszystkich dorosłych pacjentów z MTM jest leczenie chirurgiczne. W przypadku głęboko położonych guzów o wysokim stopniu złośliwości, o wie kości >5 cm zazwyczaj wymagają zastosowania leczenia chirurgicznego i radioterapii.</p> <p>Uogólniona postać:</p> <p>Przed wszystkim stosuje się leczenie ogólnoustrojowe obejmujące chemioterapię oraz terapię celowaną. Niekiedy stosuje się leczenie chirurgiczne; radioterapia może być zastosowana w celu złagodzenia objawów i opanowania przerzutów^{4.2.}, zwłaszcza przerzutów do kości.</p> <p>W przypadkach nieresekcyjnych podstawę leczenia stanowi chemioterapia +/- radioterapia.</p>
	ESMO (European Society for Medical Oncology), 2012	Nowotwór nosogardzieli	<p><u>W wytycznych nie uwzględniono protonoterapii</u></p> <p>Radioterapia stanowi podstawę leczenia nowotworów nosogardzieli i jest istotnym elementem leczenia postaci nieuogólnionej. Radioterapia jako wyłączna forma leczenia stosowana jest w nowotworach o zaawansowaniu w stopniu I.; w przypadku kolejnych stopni zaawansowania tj. II, III, IVA, oraz IVB zalecana jest jednoczesna chemioterapia wraz z RT.</p> <p>W przypadku nawrotów miejscowych wybór najbardziej odpowiednich opcji terapeutycznych obejmuje leczenie chirurgiczne, brachyterapię, radioterapię stereotaktyczną, IMRT lub połączenie chirurgii i RT, z jednoczesną chemioterapią lub bez niej.</p>
Polska	PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej), 2013 (Rutkowski 2013)	Mięsaki kości	<p>Postępowaniem z wyboru jest radykalna resekcja chirurgiczna (rzadko możliwa), a obecnie lepsze wyniki wiążą się z zastosowaniem radioterapii protonowej lub jonami węgla.</p> <p>Postępowaniem leczniczym z wyboru w <u>chrzęstniakomięsakach</u> jest radykalny zabieg chirurgiczny bez leczenia okołoperacyjnego, gdyż w większości (wyjątek stanowią postacie mezenchymalna i odróżnicowana) występuje oporność na konwencjonalną CTH i RTH. W przypadku zmian niemożliwych do wycięcia można zastosować paliatywną RTH (zwłaszcza protonoterapię w nowotworach podstawy czaszki).</p> <p><u>Struniaki</u> są bardzo rzadkimi pierwotnymi nowotworami kości rozwijającymi się z reguły w obrębie kości krzyżowej lub podstawy czaszki. Postępowaniem z wyboru jest radykalna resekcja chirurgiczna (rzadko możliwa), a obecnie lepsze wyniki wiążą się z zastosowaniem RTH protonowej lub jonami węgla.</p>
		Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi	<p><u>W wytycznych nie uwzględniono protonoterapii.</u></p> <p>Rutynowymi metodami postępowania u chorych na raka narządów głowy i szyi we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego (I–II: cT1–2N0) jest leczenie chirurgiczne lub radioterapia (RTH). Często stosuje się kojarzenie obu metod.</p> <p>Obecnie rutynowo stosuje się RTH konformalną, opartą na trójwymiarowym planowaniu i realizacji leczenia, co umożliwia bezpieczne podanie wysokiej i jednorodnej dawki w objętości napromienianej z względną ochroną tkanek prawidłowych. Najbardziej zaawansowaną technologicznie formą konformalnej RTH jest napromienianie z modulacją intensywności wiązki (IMRT, intensity modulated radiation therapy), które ze względu na swoje zalety (lepsza ochrona zdrowych tkanek, możliwość równoczesnego podwyższania dawki w części napromienianej objętości) powinno być stosowane rutynowo, szczególnie w radykalnym leczeniu nowotworów nosowej i ustnej części gardła, masywu szczękowo-sitowego i podstawy czaszki. Z drugiej strony, nie ma dotychczas dowodów wskazujących na poprawę miejscowej wyleczalności i/lub przeżycia chorych dzięki zastosowaniu IMRT.</p> <p>Powtórne napromienianie:</p> <p>Powtórne radykalne napromienianie jest (...) możliwe jedynie w wybranych przypadkach. Objętość napromieniana musi być ograniczona i nie może obejmować narządów krytycznych. Istotną rolę odgrywa również czas, jaki upłynął od pierwotnego leczenia. Powtórne napromienianie jest oczywiście niecelowe bezpośrednio po niepowodzeniu RTH oraz we wczesnych nawrotach. Wydaje się, że skuteczność powtórnej RTH można zwiększyć przez skojarzenie z CTH lub, w wybranych przypadkach, wykorzystując brachyterapię. Powtórna RTH powinna być stosowana w wyspecjalizowanych ośrodkach, mających odpowiednie doświadczenie.</p>

Region	Organizacja, rok	Przedmiot wytycznych	Rekomendacja dotycząca wnioskowanej interwencji
		Mięsaki tkanek miękkich	<p><u>W wytycznych nie uwzględniono protonoterapii.</u></p> <p>Podstawowym celem w leczeniu mięsaków jest zapewnienie miejscowej kontroli choroby. Trwałe wyleczenie można osiągnąć tylko poprzez radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego, a w przypadku przerzutów — jedynie metodą ich radykalnego chirurgicznego usunięcia. Istotny postęp w leczeniu mięsaków tkanek miękkich (MTM), który dotyczy postępowania pierwotnego oraz stosowanego w przypadku nawrotu choroby, jest wynikiem prowadzenia w wyspecjalizowanych ośrodkach postępowania skojarzonego — połączenie leczenia chirurgicznego (metoda podstawowa) z radioterapią (RTH) i niekiedy chemioterapią (CTH) oraz rehabilitacją jest standardowym postępowaniem, które powinno być planowane i prowadzone przez wielospecjalistyczne zespoły.</p> <p>Uzupełniająca radioterapia:</p> <p>Zastosowanie leczenia skojarzonego w postaci szerokiego wycięcia MTM i uzupełniającej RTH pozwala na uzyskanie kontroli miejscowej nowotworu w 85–90% przypadków, a przeżycia chorych nie różnią się od uzyskanych w przypadku wykonania amputacji. Nie ma zgodności na temat sekwencji napromieniania i leczenia chirurgicznego, nie ustalono też ostatecznej metody RTH (tele- lub brachyterapia).</p>

Należy zauważyć, że wielu przypadkach wskazania ujęte w rekomendacjach są szersze, niż uwzględnione w zleceniu MZ.

NCCN (2018) w przypadku nowotworów głowy i szyi (dot. zlecenia MZ - zaawansowane nowotwory głowy i szyi, nowotwory nosogardła 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 chrzęstniakomięsaków, 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 chrzęstniakomięsaków 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 możliwa), 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.

4.3. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 24.07.2018 r. dokonano przeszukania stron internetowych zagranicznych agencji HTA oraz innych organizacji działających w ochronie zdrowia. Zastosowano słowa kluczowe *proton* i *hadron*. Dodatkowo dokonano niesystematycznego wyszukiwania w przeglądarce google.pl w celu wyszukania informacji o refundacji protonoterapii w innych krajach. Wyszukiwanie przeprowadzono na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono dokumentów właściwych dla rekomendacji refundacyjnych.

4.3.1. Refundacja protonoterapii w innych krajach

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 wskazaniach¹.

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 informacje, zgodnie z którymi w Europie funkcjonują obecnie 64 ośrodki protonoterapii (dane z lipca 2017r., Particle Therapy Co-Operative Group): Austria Czechy, 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.

¹ <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1455-public> (data dostępu: 24.07.2018 r.)

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W tabelach poniżej zaprezentowano produkty rozliczeniowe NFZ związane z realizacją świadczenia gwarantowanego „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” oraz wybranymi komparatorami. W Polsce działa jeden ośrodek radioterapii protonowej, Centrum Cyklotronowe Bronowice Instytutu Fizyki Jądrowej PAN, współpracujący z²:

- Centrum Onkologii - Instytutem im. Marii Skłodowskiej - Curie, Oddziałem w Krakowie,
- Uniwersyteckim Szpitalem Dziecięcym w Krakowie,
- Szpitalem Uniwersytecki - Kliniką Okulistyki i Onkologii Okulistycznej (dot. świadczenia radioterapii protonowej gałki ocznej).

Na radioterapię protonową składają się następujące produkty:

- zakwaterowanie lub hospitalizacja – w zależności od stanu pacjenta,
- planowanie – wycena zależna od wieku pacjenta,
- zabieg radioterapii,
- leczenie zdarzeń niepożądanych – produkt do łącznego wykazania wraz z hospitalizacją.

² <https://ccb.ifj.edu.pl/pl.kontakt.html>, dostęp 25.07.2018

Tabela 12. Zarządzenie nr 66/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, załącznik nr 1d

Lp.	Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Taryfa określona przez AOTMiT	wartość punktowa**	Zakresy świadczeń				Warunki wykonania		Uwagi
					teleradioterapia	brachyterapia	terapia izotopowa zlokalizowanych poza narządem wzroku	tryb ambulatoryjny	hospitalizacja		
1	2	3	4		6	7	8	9	10	11	12
2	5.07.01.0000012	Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki		17 252	X				X	X	cały cykl leczenia; zgodnie z wytycznymi określonymi w zał. Nr 3a i 3b; obejmuje procedury: - 92.246 Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki (3D-IMRT) — fotony - 92.292 Teleradioterapia 3D sterowana obrazem (IGRT) z modulacją intensywności dawki (3D-RotIMRT) - fotony - 92.291 Teleradioterapia 3D sterowana obrazem (IGRT) realizowana w oparciu o implanty wewnętrzne - fotony
25	5.07.01.0000048	Zakwaterowanie do teleradioterapii / protonoterapii		162	X			X	X		za osobodzień obejmuje zapewnienie transportu w przypadku zakwaterowania świadczeniobircy poza podmiotem działalności leczniczej
26	5.07.01.0000053	Planowanie leczenia radioterapii protonowej (dotyczy dorosłych)	327*	17 684				X	X	X	zgodnie z wytycznymi określonymi w zał. Nr 3a i 3b; obejmuje całość postępowania medycznego związanego z terapią protonową zgodnie z warunkami określonymi w lp. 35 załącznika nr 4 do rozporządzenia; obejmuje procedurę: - 92.288 Teleradioterapia hadronowa wiązką protonów
27	5.07.01.0000054	Planowanie leczenia radioterapii protonowej nowotworów wieku dziecięcego	577*	31 204				X	X	X	
28	5.07.01.0000055	Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku	827*	44 724				X	X	X	

(*) taryfa ustalona w obwieszczeniu Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 6 kwietnia 2016 r.

(**) 1 pkt = 1 zł, o ile nie wynegocjowano innych warunków finansowych

Tabela 13. Zarządzenie nr 66/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, załącznik nr 1b

Lp.	Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punktowa**	Tryb realizacji świadczeń		Uwagi
					tryb jednodniowy	hospitalizacja	
1	2	3	4		7		8
28	5.52.01.0001440	Hospitalizacja do teleradioterapii / terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku > 17 r.ż.		162		X	za osobodzień do rozliczenia wyłącznie w dniach związanych z planowaniem i leczeniem radioterapią
61	5.52.01.0001499	Hospitalizacja do teleradioterapii / terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku < 18 r.ż.- w oddziale onkologii i hematologii dziecięcej		270		X	- za osobodzień - do rozliczenia wyłącznie w dniach związanych z planowaniem radioterapii lub leczeniem radioterapią
(**) 1 pkt = 1 zł, o ile nie wynegocjowano innych warunków finansowych							

Tabela 14. Zarządzenie nr 66/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, załącznik nr 1c

Lp.	Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punktowa	Tryb realizacji świadczeń			Uwagi	Możliwość sumowania						
					tryb ambulatoryjny	tryb jednolitej hospitalizacji	hospitalizacja		kat. 1a	kat. 1b	produkty dedykowane do sumowania dla określonej JGP	produkty dedykowane do sumowania dla określonego produktu z katalogu 1b, 1c i 1d			
1	2	3			6			7	8	9	10			12	
54	5.53.01.0001001	Leczenie zdarzeń niepożądanych po teleradioterapii - 3 stopień		162,24			X	- za osobodzień, - do łącznego wykazywania z produktem Hospitalizacja do teleradioterapii /Hospitalizacja do chemioradioterapii > 18 r.ż. - produkt do rozliczenia wyłącznie w dniach hospitalizacji, w których wystąpiły takie epizody, - produkt należy sprawozdać zgodnie z wytycznymi zawartymi w załączniku nr 12 do zarządzenia							5.52.01.0001440 5.52.01.0001499 5.52.01.0001504
55	5.53.01.0001002	Leczenie zdarzeń niepożądanych po teleradioterapii - 4 stopień		216,32			X	- za osobodzień, - do łącznego wykazywania z produktem Hospitalizacja do teleradioterapii / Hospitalizacja do chemioradioterapii > 18 r.ż. - produkt do rozliczenia wyłącznie w dniach hospitalizacji, w których wystąpiły takie epizody, - produkt należy sprawozdać zgodnie z wytycznymi zawartymi w załączniku nr 12 do zarządzenia							5.52.01.0001440 5.52.01.0001499 5.52.01.0001504

(**) 1 pkt = 1 zł, o ile nie wynegocjowano innych warunków finansowych

Tabela 15. Oszacowanie kosztów PRT i IMRT na pacjenta w podziale na oceniane wskazania

ID grupy na potrzeby modelu	KOSZT NA PACJENTA		
	PRT	IMRT	BSC
DZIECI 1	99 823,68	45 645,94	0
DOROŚLI 2	72 087,95	29 228,79	0
DOROŚLI 3	72 087,95	29 228,79	0
DOROŚLI 4	72 087,95	29 228,79	0
NAWRÓT 5	74 507,94	32 222,99	0
BOOST 6	75 130,35	29 228,79	0

Główne założenia modelu zaprezentowano w rozdziale 8. *Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia.*

Szacunkowy koszt ocenianego świadczenia (PRT) wyniósł 72,09 tys. zł w przypadku wskazań z ID DOROŚLI 2-4, 74,51 tys. zł w przypadku wskazania z ID NAWRÓT 5, 99,82 tys. zł w przypadku wskazania z ID DZIECI 1 oraz 75,13 tys. zł w przypadku wskazań z ID BOOST 6.

Szacunkowy koszt komparatora (IMRT) wyniósł 29,23 tys. zł w przypadku wskazań z ID DOROŚLI 2-4 i 6, 32,22 tys. zł w przypadku wskazania z ID NAWRÓT 5 oraz 45,65 tys. zł w przypadku wskazania z ID DZIECI 1.

Ze względu na krótki horyzont analizy, heterogeniczność populacji oraz ograniczoną dostępność opieki hospicyjnej odstąpiono od szacowania kosztu BSC (obserwacja, łagodzenia bólu, opieka psychologiczna oraz opieka hospicyjna), przyjmując koszt równy 0.

Należy mieć na uwadze ograniczenia przedstawione w rozdziale 8. *Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia.*

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo

6.1.1. Metodyka

W dniu 29.06.2018 r. analityk Agencji przeprowadził przegląd systematyczny w celu określenia efektywności klinicznej radioterapii protonowej we wskazaniach przewidzianych w zleceniu MZ. Przegląd wykonano w bazach: Medline, Embase, Cochrane Library. Strategię wyszukiwania oparto na słowach kluczowych dotyczących populacji i interwencji. Nie stosowano ograniczeń czasowych.

Dodatkowo sprawdzono referencje odnalezionych badań oraz publikacje wskazane przez ekspertów klinicznych.

Selekcję prowadzono dwuetapowo, najpierw po tytułach i abstraktach, a następnie po pełnych tekstach publikacji. Proces selekcji badań przedstawiono w postaci diagramu PRISMA (Załącznik 2).

Do niniejszej analizy klinicznej włączano badania pierwotne z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności. W poniższej tabeli przedstawiono kryteria selekcji publikacji.

Tabela 16. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji do przeglądu systematycznego*.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>NOWOTWORY PODSTAWY CZASZKI I OKOLICY OKOŁORDZENIOWEJ WIEKU DZIECIĘCEGO: STRUNIAK I CHRZĘSTNIAKOMIĘSAK, kod ICD-10:</p> <p>C41 (Nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu)</p> <p>- stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy</p> <p>MIĘSAKI TKANEK MIĘKKICH I KOŚCI WIEKU DOROSŁEGO, kod ICD-10:</p> <p>C41 (Nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu)</p> <p>C49 (Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich)</p> <p>- Przypadki o lokalizacji okołoponowej, podstawy czaszki i okolicy przykręgosłupowej.</p> <p>NOWOTWORY OCZODOŁU: CZERNIAK ZŁOŚLIWY, RAK GRUCZOŁOWO-TORBIELOWATY, RAK ŚLIZOWO-NASKÓRKOWY, RAK NIEZRÓŻNICOWANY, kod ICD-10:</p> <p>C69.6 (Oczodół)</p> <p>- Stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy.</p> <p>RAK GRUCZOŁOWO-TORBIELOWATY GRUCZOŁÓW ŚLINOWYCH WYMAGAJĄCY RADIOTERAPII W OKOLICY PODSTAWY CZASZKI, kody ICD-10:</p> <p>C06 (Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej)</p> <p>- Stan po leczeniu operacyjnym, brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy</p> <p>NAWRÓT MIEJSCOWY NOWOTWORÓW OBSZARU GŁOWY I SZYI, kody ICD-10:</p> <p>C07 (Nowotwór złośliwy ślinianki przyusznej)</p> <p>C08 (Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych dużych gruczołów ślinowych)</p> <p>C09 (Nowotwory złośliwe migdałka)</p> <p>C10 (Nowotwór złośliwy części ustnej gardła (oropharynx))</p> <p>C11 (Nowotwór złośliwy części nosowej gardła (nasopharynx))</p> <p>- Po radykalnej radioterapii wymagający ponownego napromieniania z intencją radykalną</p> <p>RAK NOSOWEJ CZĘŚCI GARDŁA, kod ICD-10:</p> <p>C11 (Nowotwór złośliwy części nosowej gardła (nasopharynx))</p> <p>- U pacjentów, u których występuje dodatek (boost) na obszar guza pierwotnego</p>	Nowotwory inne niż określone w kryteriach włączenia

	po zastosowaniu radioterapii fotonowej IMRT w przypadkach naciekania lub przekraczania struktur podstawy czaszki	
Interwencja	Radioterapia protonowa stosowana samodzielnie**	Radioterapia protonowa stosowana łącznie z innymi metodami radioterapii
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> Fotonoterapia Brak komparatora 	Inne niż fotonoterapia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS) Liczba zgonów Jakość życia Profil bezpieczeństwa Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), Kontrola miejscowa (LC) Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS) 	wyniki z zakresu dozymetrii
Typ badania	Badania eksperymentalne: <ul style="list-style-type: none"> Badania z grupą kontrolną z randomizacją Badania z grupą kontrolną bez randomizacji Badania obserwacyjne z grupą kontrolną: <ul style="list-style-type: none"> Prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną Prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną Retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną Badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne) Badania opisowe: <ul style="list-style-type: none"> Seria przypadków ≥ 10 pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> Studium przypadku, opisy przypadków, seria przypadków < 10 pacjentów Plan leczenia

*ze względu na ograniczoną ilość dowodów naukowych, w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączano badania niespełniające wszystkich kryteriów selekcji do analizy głównej;

**w przypadku wskazania dotyczącego raka nosowej części gardła, do przeglądu włączano publikacje dotyczące zastosowania dodatku protonowego po radioterapii fotonowej (boost)

6.1.2. Wyniki

W wyniku przeglądu baz danych medycznych oraz bibliografii odnalezionych publikacji, do analizy głównej włączono 3 badania, stanowiące serie przypadków bez grupy kontrolnej. Ponadto, wyniki 8 badań (6 serii przypadków oraz 2 badania retrospektywne z grupą kontrolną) przedstawiono w ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa.

Analitycy Agencji dodatkowo przeszukali bazę clinicaltrials.gov, w kierunku badań oceniających stosowanie protonoterapii w mięsakach (w tym badania uwzględniające chrzęstniakomięsaki i kostniakomięsaki), struniakach oraz w nowotworach głowy i szyi. Większość badań oznaczono jako nadal rekrutujące pacjentów, część jako wycofane lub zawieszono. Biorąc pod uwagę szczegółowość wskazań uwzględnionych w zleceniu MZ – nie odnaleziono badań spełniających kryteria selekcji do przeglądu, których dostępne wyniki należałoby uwzględnić w niniejszym opracowaniu.

Ograniczenia analizy klinicznej oraz uwagi dotyczące pozostałych odnalezionych dowodów naukowych znajdują się w rozdziale 6.1.1. Ograniczenia analizy klinicznej.

Ostatecznie uwzględnione publikacje w zakresie wskazań uwzględnionych w zleceniu MZ przedstawiono poniżej:

- 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, Rutz 2008** oraz w ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa: badanie **Hug 2002**
- Mięsaki tkanek miękkich i kości wieku dorosłego, kod ICD-10: C41 i C49 (przypadki o lokalizacji okołooonowej, podstawy czaszki i okolicy okołooonowej) – **Weber 2007** oraz w ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa: **Ciernik 2011**
- Nowotwory oczodołu: czerniak złośliwy, rak gruczołowo-torbielowy, rak śluzowo-naskórkowy, rak niezróżnicowany, kody ICD-10: C69.6 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy) – **nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy głównej oraz dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa.**
- 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) – **badanie uwzględnione w ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa 3 badania: Grant 2015, Linton 2015, Romesser 2016a.**

5. Nawrót miejscowy nowotworów obszaru głowy i szyi po radykalnej radioterapii wymagający ponownego napromieniania z intencją radykalną (ICD-10: C07, C08, C09.C10,C11) – **badania uwzględnione w ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa: Romesser 2016b, McDonald 2016, Phan 2016**
6. Rak nosowej części gardła (ICD-10: C11) u pacjentów, u których występuje dodatek (boost) na obszar guza pierwotnego po zastosowaniu radioterapii fotonowej IMRT w przypadkach naciekania lub przekraczania struktur podstawy czaszki – **nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy głównej oraz dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa.**

Włączone badania włączone do analizy głównej opisano w Tabeli 17., natomiast badań uwzględnionych w analizie dodatkowej – w tabeli 4.

Tabela 17. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej przeglądu systematycznego

Badanie	Opis badania	Populacja	Interwencja
Nowotwory podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dziecięcego: struniak i chrzęstniakomięsak ICD-10: C41 <i>Stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy</i>			
Rombi 2013	Typ: seria przypadków (analiza retrospektywna) W latach 2000-2010 Okres obserwacji: 4,5 – 126 miesięcy	Pacjenci ze struniakiem lub chrzęstniakomięsakiem w podstawie czaszki lub okolicy okołordzeniowej, N=26 (19 pacjentów ze struniakiem, 7 pacjentów z chrzęstniakomięsakiem) Wiek, mediana: 13,2. (zakres: 3,7-20,8)	Protonoterapia (technika skanowania punktowego, ang. Spot-scanning proton radiation therapy) Całkowita dawka (średnia) w leczeniu struniaka: 74 Gy(RBE) (zakres: 73,8-75,6), w dawce 1,8 Gy/frakcję chrzęstniakomięsak: 66 Gy(RBE) (zakres: 54-72), w dawce 2,0 Gy/frakcję Dodatkowe leczenie: chemioterapia/ wcześniejsza operacja
Rutz 2008	Typ: seria przypadków W latach 2000-2005 Okres obserwacji: 36 (zakres 8-77 miesięcy)	Pacjenci 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 Wiek, mediana: 16 (zakres: 10-20)	Protonoterapia (technika skanowania punktowego, ang. Spot-scanning proton radiation therapy +/- IMPT (terapia protonowa z modulacją intensywności wiązki; w celu ochrony OAR) Całkowita dawka wyniosła 74,0 CGE-Gy (po 2,0 CGE/frakcję) dla struniaków i 63,2-66,0 CGE (po 1,8-2,0 CGE/frakcję) dla chrzęstniakomięsaka (mediana 66,0), w zależności od klasyfikacji histopatologicznej i tego, czy pacjent poddawany był jednocześnie chemioterapii.
Mięsaki tkanek miękkich i kości wieku dorosłego ICD-10 C41 ICD-10 C49 <i>Przypadki o lokalizacji okołooonowej, podstawy czaszki i okolicy przykręgosłupowej)</i>			
Weber 2007	Typ: seria przypadków W latach 1998-2005 Okres obserwacji (dot. pacjentów żyjących): mediana 48,1 (zakres 19,1–100,7 miesięcy)	Pacjenci z mięsakami tkanek miękkich bez przerzutów, N=13 (w tym blisko 50% pacjentów z nowotworem o lokalizacji przykręgosłupowej i 15% okolice głowy i szyi) Wiek, mediana: 41,1 (21,8–62,3)	Protonoterapia (technika skanowania punktowego, ang. Spot-scanning proton radiation therapy) w dawce, mediana: 69,4 CGE-Gy (zakres: 50.4–76.0 CGE-Gy).

Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo – wyniki analizy głównej**Tabela 18. Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa radioterapii protonowej we wnioskowanych wskazaniach**

Badanie	Wyniki: skuteczność	Wyniki: bezpieczeństwo [^]
Nowotwory podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dziecięcego: struniak i chrzęstniakomięsak ICD-10: C41 Stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy		
Rombi 2013	OS 5-letni: struniak – 89%, chrzęstniakomięsak – 75% LC 5-letni: struniak: 81%, chrzęstniakomięsak 80% Nawrót miejscowy odnotowano u dwóch pacjentów ze struniakiem oraz u jednego pacjenta z chrzęstniakomięsakiem . <u>Wnioski autorów:</u> PT u pacjentów pediatrycznych ze struniakiem i chrzęstniakomięsakiem wg autora 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.	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.
Rutz 2008	Okres follow-up dla OS wynosił 8–77 miesięcy (struniaki) oraz 11–66 miesięcy (chrzęstniakomięsaki). Okres follow-up dla LC wynosił 8–67 miesięcy (struniaki) oraz 11–62 miesięcy (chrzęstniakomięsaki). <u>Wnioski autorów:</u> Pooperacyjna PT w połączeniu z IMPT lub bez u dzieci i młodzieży ze struniakiem/chrzęstniakomięsakiem 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.	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 IMPT (n=3) nie zgłaszano późnych zdarzeń niepożądanych.
Mięsaki tkanek miękkich i kości wieku dorosłego ICD-10 C41 ICD-10 C49 Przypadki o lokalizacji okołoponowej, podstawy czaszki i okolicy przykręgosłupowej)		
Weber 2007	U 3 pacjentów (23%) wystąpił nawrót miejscowy (czas do wystąpienia nawrotu: 5; 10,1 oraz 18,1 miesięcy) 4-letni OS: 82,5%. LC 4-letni: 74,1% DMFS 4-letni: 84,6% Kontrolę przerzutów odległych uzyskano u wszystkich z wyjątkiem 2 pacjentów (przerzuty do płuc), z których u 1 wystąpił nawrót miejscowy. <u>Wnioski autorów:</u> Protonoterapia to skuteczna i bezpieczna metoda leczenia pacjentów z mięsakami w krytycznych lokalizacjach. Obserwowany poziom toksyczności/ występowania ZN wskazano jako na oczekiwanym poziomie.	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.

[^] toksyczność oceniano w skali Naional Cancer Institute (USA) Common Terminology Criteria for Adverse Event (wersja 3.0 lub 4.0), ostrą toksyczność definiowano jako ZN występujące podczas protonoterapii lub w ciągu 90 dni od zakończenia protonoterapii; późną toksyczność definiowano jako ZN pojawiające się później, niż 90 dni od zakończenia PBRT

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa:

W ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa w poniższej tabeli przedstawiono 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 skrótowne przedstawienie ich wyników.

W związku z powyższym, w tej części uwzględniono publikacje:

- **Hug 2002:** uwagi - u 45% pacjentów zastosowano wyłącznie radioterapię protonową, natomiast u 16 pacjentów (55%) skojarzenie foton- i protonoterapii. W badaniu wyniki dla tych grup przedstawiono łącznie.
- **Ciernik 2011:** uwagi - u 20 % pacjentów zastosowano wyłącznie radioterapię protonową, natomiast u pozostałych pacjentów skojarzenie foton- i protonoterapii. W badaniu wyniki dla tych grup przedstawiono łącznie.
- **Grant 2015:** uwagi - pacjenci pediatryczni z nowotworem gruczołów ślinowych (w tym 20% pacjentów z rakiem gruczołowo-torbielowatym); badanie retrospektywne z grupą kontrolną, uwzględnione w raporcie AOMTiT w 2015 r.
- **Romesser 2016a:** uwagi - dorośli pacjenci po leczeniu chirurgicznym lub z nieoperacyjnym rakiem gruczołu ślinowego lub ślinianki podżuchwowej (duże gruczoły ślinowe)
- **Linton 2015** uwagi - dorośli pacjenci po leczeniu chirurgicznym lub z nieoperacyjnym rakiem gruczołu ślinowego lub ślinianki podżuchwowej (duże gruczoły ślinowe)
- **Romesser 2016b:** uwagi - populację stanowili dorośli pacjenci z nawrotem nowotworów głowy i szyi z przynajmniej 1 wcześniejszą terapią EBRT; 40% pacjentów ze wskazaniami ujętymi w zleceniu MZ
- **McDonald 2016:** uwagi - populację stanowili dorośli pacjenci z nawrotem nowotworów głowy i szyi z przynajmniej 1 wcześniejszą terapią EBRT; 21% pacjentów ze wskazaniami ujętymi w zleceniu MZ
- **Phan 2016:** uwagi - populację stanowili dorośli pacjenci z nawrotem nowotworów głowy i szyi z przynajmniej 1 wcześniejszą terapią EBRT; 50% pacjentów ze wskazaniami ujętymi w zleceniu MZ

Tabela 19. Charakterystyka badań włączonych do dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Opis badania	Populacja, interwencja	Wyniki [^]
Nowotwory podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dziecięcego: struniak i chrzestniakomięsak ICD-10: C41 <i>Stan po niedoszczętym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy</i>			
Hug 2002	Typ: seria przypadków W latach 1992-1999 Okres obserwacji: mediana 40 miesięcy (zakres 13–92)	Pacjenci z nowotworami podstawy czaszki, N=29 (w tym 10 pacjentów ze struniakiem, 3 pacjentów z chrzestniakomięsakami) Wiek, średnia: 11 U 13/29 pacjentów (45%) zastosowano wyłącznie radioterapię protonową, natomiast u 16 pacjentów (55%) skojarzenie foton- i protonoterapii. W badaniu wynki dla tych grup przedstawiono łącznie.	Struniaki: OS 3-letni =60%, LC=60% Chrzestniakomięsaki: OS=100%, LC= 100% U 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. <u>Wnioski autorów:</u> 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 <i>Przypadki o lokalizacji okołooonowej, podstawy czaszki i okolicy przykręgosłupowej)</i>			
Ciernik 2011	Typ: seria przypadków W latach 1983-2009.	Pacjenci z mięsakami kości, N=55	LC 3-letni i 5-letni wynosił odpowiednio 82% i 72%. OS 5-letni wynosił 67%.

	Okres obserwacji: mediana 27 miesięcy (zakres 0-196)	Wiek, mediana: 26,9 (2-76) Średnia dawka wynosiła 68,4 Gy (+/- 5,4 Gy); 58% dostarczonej dawki promieniowania stanowiła protonoterapia U części pacjentów zastosowano wyłącznie radioterapię protonową (11 pacjentów, tj. 20%), natomiast u pozostałych skojarzenie foton- i protonoterapii. W badaniu wyniki dla tych grup przedstawiono łącznie.	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. <u>Wnioski autorów:</u> Radioterapia protonowa umożliwia miejscowe leczenie niektórych pacjentów z nieresekcyjnym 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 <i>ICD-10: C06</i> <i>Stan po leczeniu operacyjnym, brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy</i>																							
Romesser 2016a	Typ: retrospektywne z grupą kontrolną Mediana okresu obserwacji: ogółem 8,7 miesięcy (zakres: 4,1–17,6 miesięcy). PBRT: 4,7 miesiąca, (zakres: 1,6-7,9 miesiąca) IMRT 16,1 miesiąca; (zakres: 8,7-24,4 miesiący)	Pacjenci po leczeniu chirurgicznym lub z nieoperacyjnym rakiem gruczołu ślinowego (35 os.) lub ślinianki podżuchwowej (6 os.). N=41 Wiek, mediana: 60,9 lat Grupa 1 Protonoterapia, PBRT, N=18 Grupa 2 Terapia fotonami IMRTN=23 Dawka IMRT: 66,0 Gy; (zakres: 66,0–66,0 Gy) Dawka PBRT: 66,0 Gy (RBE) (zakres: 61,2–66,0 Gy (RBE)).	OS 1-roczyzny wyniósł ogółem 89,4%; brak IS różnic między grupami (protonoterapia 83,3% vs fotonoterapia: 93,8%, p=0,083). 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), P <0,001, rdzeń kręgowy maksimum 36,3 Gy versus 1,88 Gy (RBE), P <0,001, jama ustna średnia dawka 20,6 Gy versus 0,94 Gy (RBE), P <0,001; ślinianka przyuszna 1,4 Gy versus 0,00 Gy (RBE), P <0,001, oraz ślinianka podżuchwowa 4,1 Gy versus 0,00 Gy (RBE), P <0,001. Nie odnotowano IS różnic między grupami w zakresie rocznego LC (PBRT 80% vs IMRT 95,5%, p=0,473); oraz w zakresie DMFS (PBRT 83,3% vs IMRT 93,3%, p=0,662). Protonoterapia powodowała znacznie niższe odsetki występowania ostrego zapalenia błony śluzowej stopnia ≥ 2 . (16,7% vs 52,2%, p = 0,019), nudności (11,1% vs 56,5%, p= 0,003) i zaburzeń smaku (5,6% vs 65,2%, p <0,001). Odnotowano natomiast IS wyższe odsetki występowania ostrego zapalenia skóry stopnia ≥ 2 . w grupie PBRT w porównaniu do IMRT (100,0% vs 73,9%, p = 0,019). Nie odnotowano różnic w odsetku pacjentów wymagających przerwy w leczeniu (16,7% vs 21,7%, p = 0,684) między PBRT i IMRT. Żaden pacjent nie wymagał zastosowania gastrostomii lub tracheostomii.																				
Grant 2015	Typ: retrospektywne z grupą kontrolną Okres obserwacji: mediana RTP: 92 (zakres: 2-218) m-cy Mediana terapii fotonami/elektronami: 8 (zakres: 2-48) m-cy	Pacjenci z nowotworem gruczołów ślinowych, N=24 (w tym 20% pacjentów z rakiem gruczołowo-torbielowatym) Wiek, mediana: 14 (zakres: 6-18) lat Grupa 1 Protonoterapia, N=13 Grupa 2 Terapia fotonami, N=11	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. Ostra toksyczność wg CTCAE v. 4.0 (stopień 2/3), n (%) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (fotony /elektrony), n=11 (%)</th> <th>RTP, n=13 (%)</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zapalenie skóry</td> <td>6 (55)</td> <td>7 (54)</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>Dysfagia</td> <td>3 (27)</td> <td>0</td> <td>0.08</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie ucha zewnętrznego</td> <td>2 (18)</td> <td>1 (8)</td> <td>0.58</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie śluzówki</td> <td>10 (91)</td> <td>6 (46)</td> <td><0.05</td> </tr> </tbody> </table>		RT (fotony /elektrony), n=11 (%)	RTP, n=13 (%)	Wartość p	Zapalenie skóry	6 (55)	7 (54)	1.00	Dysfagia	3 (27)	0	0.08	Zapalenie ucha zewnętrznego	2 (18)	1 (8)	0.58	Zapalenie śluzówki	10 (91)	6 (46)	<0.05
	RT (fotony /elektrony), n=11 (%)	RTP, n=13 (%)	Wartość p																				
Zapalenie skóry	6 (55)	7 (54)	1.00																				
Dysfagia	3 (27)	0	0.08																				
Zapalenie ucha zewnętrznego	2 (18)	1 (8)	0.58																				
Zapalenie śluzówki	10 (91)	6 (46)	<0.05																				
Linton 2015	Typ: seria przypadków Okres obserwacji: mediana: 25 miesięcy (zakres: 7-54)	Pacjenci 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	Ogółem, 2-letni OS wyniósł 82% (95% CI:66-98); 2-letni LC=92% (95% CI,82- 100%). 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																				

		protono/fotonoterapii	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). <u>Wnioski autorów:</u> 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 <i>ICD-10: C07, C08, C09.C10,C11</i>			
Romesser 2016b	Typ: seria przypadków; retrospektywna analiza rejestrów danych z lat 2011-2014; wieloośrodkowe Okres obserwacji: mediana: 10,4 miesiące (wszyscy pacjenci; wśród pacjentów żyjących: 13,3 mies.)	Populację stanowili dorośli pacjenci z nawrotem nowotworów głowy i szyi z przynajmniej 1 wcześniejszą terapią EBRT: <u>17 pacjentów z nowotworem części ustnej gardła</u> , 12 nosa i zatok przynosowych, 12 jamy ustnej, <u>11 gruczołów ślinowych</u> , 10 krtani, <u>9 części nosowej gardła</u> i 21 inne nowotwory N=92 (w tym 40% pacjentów ze wskazaniem ujętym w zleceniu MZ) Wiek, mediana: 63 lata (zakres 51,5-70,0) Interwencja: Protonoterapia (passive) w dawce (mediana, zakres) 60,6 Gy(RBE) (50-66,1) po uprzedniej fotonoterapii Czas od uprzedniej RT, mediana: 34 mies.	OS 1-roczyzny wynosił 65%; LC 1-roczyzny 75% DMFS 1-letni 84% Poważne ZN/ostra toksyczność (ang. acute toxicity) stopnia 3 lub wyższego obejmowały: zapalenie błon śluzowych (9,9%), dysfagię (9,1%), zapalenie przetyku (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. Odnutowano 1 zgon z powodu postępu choroby. <u>Wnioski autorów:</u> 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.
McDonald 2016	Typ: seria przypadków; retrospektywna analiza danych z lat 2004-2014 Okres obserwacji: mediana: 15,2 miesiące (wszyscy pacjenci; wśród pacjentów żyjących mediana wyn. 28,7 mies.)	Dorośli pacjenci z nawrotem lub wtórnym nowotworem głowy i szyi, poddani ponownemu leczeniu w postaci protonoterapii: 11 pacjentów z nowotworem oczodołu, <u>7 część nosowa gardła</u> , 6 kości sitowej, <u>6 ślinianek przyusznych</u> , 5 kości skroniowych, 5 dolnych obszarów podskokowych, 21 innych N=61 (w tym 21% pacjentów ze wskazaniem ujętym w zleceniu MZ) Wiek, mediana: pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym 62,5 (zakres: 33-85); pacjenci z rakiem niepłaskonabłonkowym: 53 (zakres: 26-92) Interwencja: Protonoterapia (technika rozproszeniowa (passive scattering) w dawce (mediana, zakres) 70 Gy (RBE) (36-75,6) po uprzedniej fotonoterapii Czas od uprzedniej RT,	OS 2-letni wynosił 33%; mediana OS=16,5 mies. DMFS 2-letni 38% LC 2-letni 20% Ogółem, toksyczność stopnia 3. odnotowano u 14,7% - ostra toksyczność i u 24,6% pacjentów – późne powikłania; odnotowano 3 zgony związane z zastosowanym leczeniem. Ostrą toksyczność (ang. acute toxicity) stopnia 2. Odnotowano u 47,5%, stopnia 3. u 13,1%, oraz stopnia 5. u 1,6% pacjentów. Odnutowane 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. <u>Wnioski autorów:</u> 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

		mediana: 23 mies.	potencjalnych korzyści terapii protonowej w porównaniu z innymi metodami wykorzystywanymi do ponownego napromieniania.
Phan 2016	<p>Typ: seria przypadków; retrospektywna analiza danych z lat 2011-2015</p> <p>Okres obserwacji: mediana: 13,6 miesiący (zakres 0-50)</p>	<p>Dorośli pacjenci z nawrotem nowotworów głowy i szyi, poddani ponownemu leczeniu w postaci protonoterapii: <u>15 pacjentów z nowotworem części ustnej gardła</u>, 12 nosa i zatok przynosowych, <u>9 części nosowej gardła</u>, <u>7 ślinianek przyusznych</u>, 18 inne nowotwory</p> <p>N=60 (w tym 50% pacjentów ze wskazaniem ujętym w zleceniu MZ)</p> <p>Wiek, mediana: pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym 66 (zakres: 29-80); pacjenci z rakiem niepłaskonabłonkowym: 60,5 (zakres: 26-81)</p> <p>Interwencja: Protonoterapia (75% scanning) w dawce 61,5 Gy (50–70) po uprzedniej fotonoterapii Czas od uprzedniej RT, mediana: 47,1 (zakres:7,3-438,2).</p>	<p>OS 1-roczyzny wynosił 84% PFS 1-roczyzny 60% LC 1-roczyzny 81% DMFS 1-roczyzny 75%</p> <p>OS 2-letni wynosił 69% PFS 2-letni wynosił 48% LC 2-letni 73% DMFS 2-letni 64%</p> <p>Ostrą toksyczność 3. stopnia odnotowano u 18 pacjentów (30%), u 1 pacjenta odnotowano ostrą toksyczność w stopniu 5.</p> <p>Ostra toksyczność: stopnia 3.: 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.</p> <p>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).</p> <p>Późne powikłania: dysfagia 3. stopnia (n = 1), kserostomia 3. stopnia (n = 1), osteoradonekroza stopnia 4.- 5. (n = 2). Ogółem późne powikłania (ZN/ toksyczność) 3. stopnia odnotowano u 16,7%; odnotowano 3 zgony związane z zastosowanym leczeniem.</p> <p><u>Wnioski autorów:</u> Protonoterapia może być bezpieczną i skuteczną metodą leczenia w zakresie ponownego napromieniania, z dopuszczalnym poziomem występowania zdarzeń niepożądanych oraz trwałą kontrolą choroby.</p>

[^] w badaniach Grant 2015, Linton 2015, Romsser 2016a, Romesser 2016b oraz McDOnald 2016 toksyczność oceniano w skali National Cancer Institute (USA) Common Terminology Criteria for Adverse Event (wersja 3.0 lub 4.0), ostrą toksyczność definiowano jako ZN występujące podczas protonoterapii lub w ciągu 90 dni od zakończenia protonoterapii; późną toksyczność definiowano jako ZN pojawiające się później, niż 90 dni od zakończenia PBRT.; w badaniu Phan 2016 ostrą toksyczność definiowano jako ZN występujące podczas leczenia, oceniane podczas cotygodniowych wizyt; późną toksyczność definiowano jako ZN występujące lub utrzymujące się przez 2 miesiące po zakończeniu protonoterapii; w badaniach Hug 2002 oraz Ciernik 2011 nie zdefiniowano pojęcia ostrej i późnej toksyczności.

6.1.1. Ograniczenia analizy klinicznej

- 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); dodatkowo często kryteria selekcji pacjentów nie były jasno określone;
- Większość badań stanowiły badania jednoramienne, przeprowadzane w ramach jednego ośrodka;
- Heterogeniczna populacja pomiędzy badaniami uniemożliwiająca przeprowadzenie agregacji wyników (analizy ilościowej wyników);
- Jak wskazano wcześniej, 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 niezróżnicowany, 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 chrzęstniakomięsakiem – tj. wskazaniem obecnie refundowanym; publikacje te uwzględnione zostały w raporcie z 2015 r. W związku z tym wykluczano je z obecnego przeglądu (szczegóły w Załączniku 3. Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego).
- Wskazane przez eksperta, prof. P. Mileckiego – Wielkopolskie Centrum Onkologii, trwające obecnie badanie, którego wyniki mogą okazać się „cenne i obiecujące”, tj. badanie NCT 018933307 (randomizowane, otwarte badanie, status: trwa rekrutacja pacjentów; IMPT vs IMRT stosowane w leczeniu zaawansowanego raka ustnej części gardła) ze względu na kryteria wyłączenia, tj. brak wcześniejszej radioterapii pierwotnych nowotworów błony śluzowej obszaru głowy i szyi w ciągu ostatnich 5 lat, jednostronne napromienianie szyi) może nie obejmować pacjentów uwzględnionych w zleceniu MZ (tj. nawrót miejscowy nowotworów głowy i szyi po radykalnej radioterapii, wymagający ponownego napromieniania z intencją radykalną (ICD-10:C07,C08,C09,C10,C11)).
- Należy zwrócić uwagę, co również podkreśla ekspert - prof. P. Milecki – Wielkopolskie Centrum Onkologii, na trudność metodologiczną w konstrukcji randomizowanych badań w zakresie chorób, jakie obejmuje zlecenie MZ. Ekspert wskazuje, że „W przypadku rzadkich typów nowotworów (jak struniak czy chrzęstniakomięsak) problem stanowi liczebność możliwych do zebrania grup pacjentów, (...) wysoka heterogeniczność porównywanych grup, związana z jednostkową anatomią pacjenta, umiejscowieniem nowotworu, czy – w przypadku powtórnego napromieniania – zastosowanym pierwotnie leczeniem. Dodatkowo, PBT ze względu na unikalny, wysoce konformalny rozkład dawek, pozostaje jedyną opcją leczenia dla pacjentów ze wznową w obrębie głowy i szyi, u których dawki kumulatywne uzyskane przy zastosowaniu radioterapii fotonowej przekraczają akceptowalne ryzyko ciężkich powikłań, np. ze strony pnia mózgu czy rdzenia kręgowego. W takim przypadku możliwość konstrukcji badania w formie head-to-head jest ograniczona.”

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.”

- Ze względu na ograniczenia czasowe oraz organizacyjne, nie przeprowadzono przeglądu systematycznego w celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo fotonoterapii.

7. Efektywność ekonomiczna

Ze względu na brak danych klinicznych analizę ekonomiczno-finansową oparto o panel ekspercki w składzie:

- prof. dr hab. n. med. Rafał Dziadziuszko, Konsultant Krajowy w dziedzinie radioterapii onkologicznej, Klinika Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
- prof. dr hab. n. med. Beata Sas-Korczyńska, p.o. Kierownik Kliniki Onkologii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie
- prof. dr hab. n. med. Piotr Milecki, Ordynator Oddziału Radioterapii Onkologicznej I, Kierownik Zakładu Radioterapii I, Wielkopolskie Centrum Onkologii

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. Informacje szczegółowe znajdują się w opiniach eksperckich oraz dokumentacji panelu eksperckiego.

Z uwagi na powyższe jako metodę analizy ekonomicznej przyjęto analizę kosztów-konsekwencji. Analiza kosztów jednostkowych znajduje się w rozdziale 5.1. *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce*, natomiast analiza konsekwencji zdrowotnych w rozdziałach 3.1. *Opinie ekspertów klinicznych* i 6. *Wskazanie dowodów naukowych*.

8. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

8.1. Założenia analizy

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.

Ze względu na krótki horyzont analizy, heterogeniczność populacji oraz nieznaną dostępność opieki hospicyjnej w omawianych wskazaniach, odstąpiono od szacowania kosztu BSC (obserwacja, łagodzenia bólu, opieka psychologiczna oraz opieka hospicyjna), przyjmując koszt równy 0.

W tabeli poniżej przedstawiono parametry analizy wpływu na budżet NFZ. Konstrukcja modelu, zakres oraz wartości parametrów ustalono w oparciu o panel ekspercki omówiony w rozdziale 7. *Efektywność ekonomiczna.*

Tabela 20. Założenia analizy wpływu na budżet – scenariusz podstawowy oraz scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości

Nazwa parametru	MIN	BC	MAX	Uwagi
Łączna liczba dni zakwaterowania i hospitalizacji	42	56	65	obejmuje planowanie, naświetlanie bez leczenia ZN
Odsetek hosp. IMRT	20%	40%	60%	
Odsetek hosp. PRT	60%	100%	80%	
Zdarzenia niepożądane 3. stopnia IMRT	25%	33%	40%	wymaga hospitalizacji
Zdarzenia niepożądane 4. stopnia IMRT	15%	18%	20%	wymaga hospitalizacji
Dni hosp. 3. stopnia IMRT	10	15	20	
Dni hosp. 4. stopnia IMRT	15	20	25	
Zdarzenia niepożądane 3. stopnia PRT	10%	13%	15%	wymaga hospitalizacji
Zdarzenia niepożądane 4. stopnia PRT	0%	0%	5%	wymaga hospitalizacji
Dni hosp. 3. stopnia PRT	10	15	20	wymaga hospitalizacji
Dni hosp. 4. stopnia PRT	15	20	25	wymaga hospitalizacji
Wydłużenie hosp. DZIECI 1	0%	50%	75%	wydłużenie hosp. dzieci w stosunku do hosp. standardowej
Wydłużenie hosp. NAWRÓT 5	0%	25%	50%	wydłużenie hosp. pacjentów z nawrotem w stosunku do hosp. standardowej
Odsetek BSC	10%	30%	50%	odsetek pacjentów niekwalifikujących się do IMRT nie dotyczy BOOST 6
Koszt BOOST vs. standardowa PRT	50%	80%	100%	koszt skojarzenia IMRT+PRT (do wyceny przez Taryfikację)

8.2. Oszacowanie populacji docelowej

Populację docelową oszacowano w oparciu o opinię prof. dr hab. n. med. Dziadziuszko, Konsultanta Krajowego w dz. radioterapii onkologicznej, oraz prof. dr. hab. n. med. Beaty Sas-Korczyńskiej, p.o. Kierownik Kliniki Onkologii COI Kraków. Opinie pozostałych ekspertów nie zostały uwzględnione z uwagi na znacząco niższe oszacowania populacji docelowej, deklarowany brak doświadczenia klinicznego z ocenianymi typami rzadkich nowotworów i/lub udzielenie odpowiedzi cząstkowych.

Tabela 21. Oszacowanie populacji pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku

Wariant analizy	Rok analizy		
MIN	2019	2020	2021
DZIECI 1	40	20	20
DOROŚLI 2	80	40	40
DOROŚLI 3	40	20	20
DOROŚLI 4	80	40	40
NAWRÓT 5	100	50	50
BOOST 6	60	30	30
SUMA	400	200	200
Wariant analizy	Rok analizy		
MAX	2019	2020	2021
DZIECI 1	170	70	70
DOROŚLI 2	140	60	60
DOROŚLI 3	250	100	100
DOROŚLI 4	120	40	40
NAWRÓT 5	550	250	250
BOOST 6	460	200	200
SUMA	1690	720	720
Wariant analizy	Rok analizy		
BC	2019	2020	2021
DZIECI 1	105	45	45
DOROŚLI 2	110	50	50
DOROŚLI 3	145	60	60
DOROŚLI 4	100	40	40
NAWRÓT 5	325	150	150
BOOST 6	260	115	115
SUMA	1045	460	460

Tabela 22. Oszacowanie populacji pacjentów, u których będzie stosowana wnioskowana technologia (PRT)

Wariant analizy	Rok analizy		
MIN	2019	2020	2021
DZIECI 1	12	6	6
DOROŚLI 2	40	20	20
DOROŚLI 3	8	4	4
DOROŚLI 4	40	20	20
NAWRÓT 5	10	5	5
BOOST 6	9	5	5
SUMA	119	60	60
Wariant analizy	Rok analizy		
MAX	2019	2020	2021
DZIECI 1	85	35	35
DOROŚLI 2	84	36	36
DOROŚLI 3	125	50	50
DOROŚLI 4	60	20	20
NAWRÓT 5	220	100	100
BOOST 6	153	67	67
SUMA	727	308	308
Wariant analizy	Rok analizy		
BC	2019	2020	2021
DZIECI 1	42	18	18
DOROŚLI 2	61	28	28
DOROŚLI 3	51	21	21
DOROŚLI 4	50	20	20
NAWRÓT 5	81	38	38
BOOST 6	63	28	28
SUMA	347	152	152

8.3. Wyniki analizy

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet - wydatki inkrementalne [zł]

Wariant analizy	Rok analizy		
MIN	2019	2020	2021
DZIECI 1	814 458,25	407 229,12	407 229,12
DOROŚLI 2	2 065 111,88	1 032 555,94	1 032 555,94
DOROŚLI 3	413 022,38	206 511,19	206 511,19
DOROŚLI 4	2 065 111,88	1 032 555,94	1 032 555,94
NAWRÓT 5	519 518,46	259 759,23	259 759,23
BOOST 6	413 114,04	206 557,02	206 557,02
SUMA	6 290 336,88	3 145 168,44	3 145 168,44
Wariant analizy	Rok analizy		
MAX	2019	2020	2021
DZIECI 1	5 769 079,24	2 375 503,22	2 375 503,22
DOROŚLI 2	4 336 734,95	1 858 600,69	1 858 600,69
DOROŚLI 3	6 453 474,63	2 581 389,85	2 581 389,85
DOROŚLI 4	3 097 667,82	1 032 555,94	1 032 555,94
NAWRÓT 5	11 429 406,18	5 195 184,63	5 195 184,63
BOOST 6	7 038 239,20	3 060 104,00	3 060 104,00
SUMA	38 124 602,01	16 103 338,32	16 103 338,32
Wariant analizy	Rok analizy		
BC	2019	2020	2021
DZIECI 1	2 850 603,86	1 221 687,37	1 221 687,37
DOROŚLI 2	3 123 481,72	1 419 764,42	1 419 764,42
DOROŚLI 3	2 620 110,70	1 084 183,74	1 084 183,74
DOROŚLI 4	2 581 389,85	1 032 555,94	1 032 555,94
NAWRÓT 5	4 221 087,51	1 948 194,23	1 948 194,23
BOOST 6	2 884 148,02	1 275 680,86	1 275 680,86
SUMA	18 280 821,66	7 982 066,55	7 982 066,55

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet – wydatki na finansowanie radioterapii protonowej we wnioskowanych wskazaniach [zł]

Wariant analizy	Rok analizy		
MIN	2019	2020	2021
DZIECI 1	1 197 884,10	598 942,05	598 942,05
DOROŚLI 2	2 883 518,00	1 441 759,00	1 441 759,00
DOROŚLI 3	576 703,60	288 351,80	288 351,80
DOROŚLI 4	2 883 518,00	1 441 759,00	1 441 759,00
NAWRÓT 5	745 079,38	372 539,69	372 539,69
BOOST 6	676 173,15	338 086,58	338 086,58
SUMA	8 962 876,23	4 481 438,11	4 481 438,11
Wariant analizy	Rok analizy		
MAX	2019	2020	2021
DZIECI 1	8 485 012,38	3 493 828,63	3 493 828,63
DOROŚLI 2	6 055 387,80	2 595 166,20	2 595 166,20
DOROŚLI 3	9 010 993,75	3 604 397,50	3 604 397,50
DOROŚLI 4	4 325 277,00	1 441 759,00	1 441 759,00
NAWRÓT 5	16 391 746,25	7 450 793,75	7 450 793,75
BOOST 6	11 519 987,00	5 008 690,00	5 008 690,00
SUMA	55 788 404,18	23 594 635,08	23 594 635,08
Wariant analizy	Rok analizy		
BC	2019	2020	2021
DZIECI 1	4 192 594,35	1 796 826,15	1 796 826,15
DOROŚLI 2	4 361 320,98	1 982 418,63	1 982 418,63
DOROŚLI 3	3 658 463,46	1 513 846,95	1 513 846,95
DOROŚLI 4	3 604 397,50	1 441 759,00	1 441 759,00
NAWRÓT 5	6 053 769,92	2 794 047,66	2 794 047,66
BOOST 6	4 720 690,33	2 087 997,64	2 087 997,64
SUMA	26 591 236,53	11 616 896,03	11 616 896,03

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 [min 6,29; max 38,12] mln zł w pierwszym roku oraz 7,98 [min 3,15; max 16,10] mln zł w kolejnych latach analizy. W tym wydatki na realizację radioterapii protonowej wyniosą 26,59 [min 8,96; max 55,79] mln zł w pierwszym roku oraz 11,62 [min 4,48; max 23,59] mln zł w kolejnych latach analizy.

8.4. Analiza wrażliwości

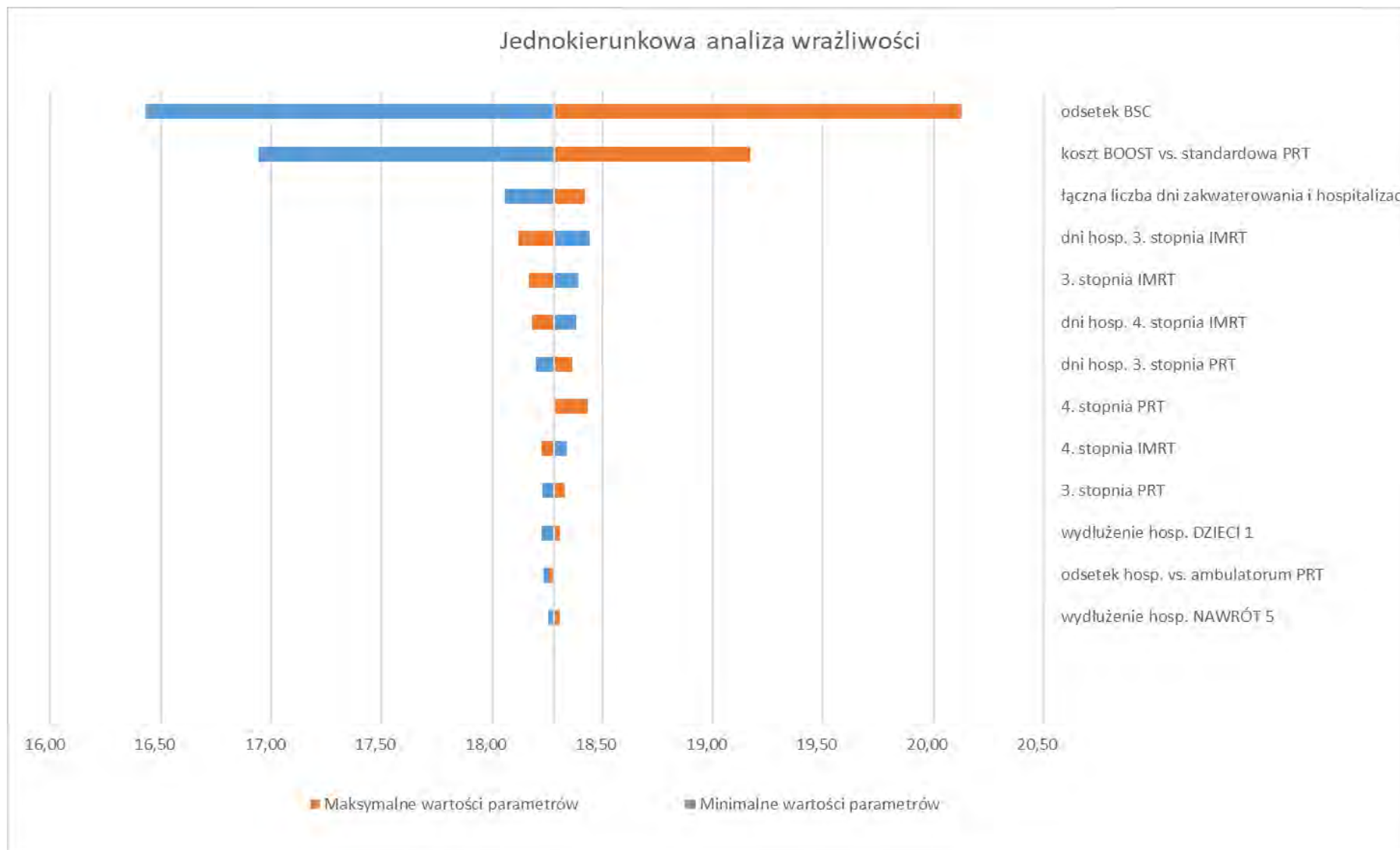
Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której przetestowano wszystkie parametry analizy różniące wnioskowaną interwencję i komparator. Nie testowano zmiany parametrów kosztowych, za wyjątkiem zmiany wyceny skojarzenia IMRT+PRT.

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.

W przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania i zakwalifikowania skojarzenia IMRT+PRT jako gwarantowanego, **wycena procedury powinna być przedmiotem osobnych prac AOTMiT.**

Tabela 25. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [mln zł]

Badane parametry	MIN	BC	MAX	Suma zmian
wydłużenie hosp. NAWRÓT 5	18,25	18,28	18,31	0,05
odsetek hosp. vs. ambulatorium PRT	18,24	18,28	18,26	0,07
wydłużenie hosp. DZIECI 1	18,22	18,28	18,31	0,08
3. stopnia PRT	18,23	18,28	18,33	0,10
4. stopnia IMRT	18,34	18,28	18,22	0,11
4. stopnia PRT	18,28	18,28	18,43	0,15
dni hosp. 3. stopnia PRT	18,20	18,28	18,36	0,17
dni hosp. 4. stopnia IMRT	18,38	18,28	18,18	0,20
3. stopnia IMRT	18,39	18,28	18,17	0,22
dni hosp. 3. stopnia IMRT	18,44	18,28	18,12	0,32
łącznie liczba dni zakwaterowania i hospitalizacji	18,06	18,28	18,42	0,36
koszt BOOST vs. standardowa PRT	16,94	18,28	19,17	2,23
odsetek BSC	16,43	18,28	20,13	3,70



Rysunek 1. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - wykres tornado [mln zł]

8.5. Ograniczenia analizy

Należy mieć na uwadze ograniczenia przedstawionej analizy:

- analiza nie uwzględnia późnej toksyczności radioterapii z uwagi na krótki horyzont analizy (3 lata), brak danych klinicznych w tym zakresie oraz heterogeniczność odległych zdarzeń niepożądanych;
- model opiera się na opiniach eksperckich, jako najlepszym dostępnym źródle danych wobec:
 - fragmentaryzacji informacji,
 - braku wysokiej lub umiarkowanej jakości badań klinicznych,
 - szczegółowości wskazań,
 - fakt, że oceniane wskazania są chorobami rzadkimi,
 - ograniczeniach organizacyjno-metodologicznych związanych z badaniami klinicznymi w dziedzinie radioterapii (patrz 6.1.1 *Metodyka*),
- 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 w Krakowie,
 - z perspektywy społecznej, w tym kosztów pośrednich definiowanych jako koszty utraconej produktywności pacjentów i ich opiekunów nieformalnych,
- 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.

9. Podsumowanie

9.1. Kluczowe informacje i wnioski z opracowania

Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, z uwzględnieniem dodatkowych wskazań. Na kolejnej stronie przedstawiono zestawienie wskazań dotychczas refundowanych zgodnie z rozporządzeniem MZ w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, oraz wskazań uwzględnionych w przedmiotowym zleceniu.:

1. 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.
2. Nowotwory wieku dorosłego o lokalizacji okołooonowej, podstawy czaszki i okolicy przykręgosłupowej: mięsaki tkanek miękkich i kości (ICD-10: C41 i C49).
3. Nowotwory oczodołu: czerniak złośliwy, ~~nerwiak węchowy zarodkowy*~~, rak gruczołowo-torbielowy, rak śluzowo-naskórkowy, rak niezróżnicowany, ~~kody ICD-10: C30, C31**~~ (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy).
4. 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.
5. Nawrót miejscowy nowotworów obszaru głowy i szyi po radykalnej radioterapii wymagający ponownego napromieniania z intencją radykalną (ICD-10:C07, C08, C09, C10, C11).
6. Rak nosowej części gardła (ICD-10:C11) u pacjentów, u których występuje dodatek (boost) na obszar guza pierwotnego po zastosowaniu radioterapii fotonowej IMRT w przypadku naciekania lub przekraczania struktur podstawy czaszki.

*zgodnie z opinią ekspertów – prof. R.Dziadziuszko, KK w dziedzinie w dziedzinie radioterapii onkologicznej oraz dr hab. med. B. Sas-Korczyńskiej, COI Kraków rozpoznanie histopatologiczne: **nerwiak węchowy zarodkowy nie jest pierwotną lokalizacją dla nowotworu oczodołu**

** zgodnie z opinią eksperta – dr hab. med. B. Sas-Korczyńskiej, COI Kraków rozpoznanie histopatologiczne w zleceniu MZ błędnie wskazano kody ICD-10; **prawidłowy kod ICD-10:C69.6**

Tryb zlecenia toart. 31 c ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938).

Alternatywne technologie medyczne

Ankietowani eksperci kliniczni wskazywali, że alternatywnymi dla radioterapii protonowej technologiami są zaawansowane metody radioterapii fotonowej, najczęściej wymieniano IMRT Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki, wskazywana również jako najskuteczniejsza terapia stosowana we wnioskowanych wskazaniach i obecnie refundowana w Polsce. W przypadku nawrotów po radioterapii nowotworów głowy i szyi ekspert Konsultant Krajowy, prof. R. Dziadziuszko wskazał także radioterapię stereotaktyczną wiązką fotonową lub brachyterapię; w zaawansowanych przypadkach alternatywą jest leczenie objawowe.

Ocena skuteczności terapii

W wyniku przeglądu baz danych medycznych oraz bibliografii odnalezionych publikacji, do analizy głównej włączono 3 publikacje, stanowiące serie przypadków bez grupy kontrolnej. Ponadto, wyniki 8 badań (6 serii przypadków oraz 2 badania retrospektywne z grupą kontrolną) przedstawiono w ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Badania te nie spełniały wszystkich kryteriów włączenia do analizy głównej, jednak ze względu na brak, lub znacznie ograniczoną ilość innych dowodów naukowych zdecydowano się na skrótowe przedstawienie ich wyników. Nie odnaleziono badań w zakresie nowotworów oczodołu, oraz w przypadku raka nosowej części gardła u pacjentów, u których występuje dodatek radioterapii (boost). Szczegółowe informacje w rozdziale 6. Wskazanie dowodów naukowych.

Na podstawie włączonych badań możemy stwierdzić, iż, w wyniku zastosowania interwencji wnioskowanej, w przypadku:

- nowotworów podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dziecięcego (struniak i chrzestniakomięsak), OS 5-letni wyniósł w przypadku struniaka – 89%, chrzestniakomięsak – 75 %. W badaniu, gdzie część pacjentów (45%) poddana była leczeniu skojarzonemu 3-letni OS w przypadku struniaka wyniósł 60%, w przypadku chrzestniakomięsaka 100%.
- mięsaków tkanek miękkich i kości wieku dorosłego: OS 4-letni wyniósł 83%, W badaniu, gdzie większość pacjentów (80%) poddana była leczeniu skojarzonemu OS 5-letni wyniósł 67%.
- raka gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych (w badaniu uczestniczyli pacjenci w większości z rakiem dużych gruczołów ślinowych) wymagający radioterapii w okolicy podstawy czaszki: w badaniu Romesser 2016 z grupą kontrolną - ogółem, OS 1-roczyzny wyniósł 89,4%; brak IS różnic między grupami (protonoterapia 83,3% vs fotonoterapia: 93,8%, p=0,083). Dodatkowo wskazano, że u pacjentów, u których zastosowano protonoterapię nastąpiła istotna redukcja dawki promieniowania w narządach krytycznych. Wyniki serii przypadków (brak grupy kontrolnej) wskazują na 2-letni OS wynoszący 82% (95% CI:66-98), co jest zgodne z wynikami badania Romesser 2016.
- nawrót miejscowy nowotworów obszaru głowy i szyi po radykalnej radioterapii wymagający ponownego napromieniania z intencją radykalną: OS 1-roczyzny wyniósł 65%-84%; OS 2-letni wyniósł 33%.

Należy mieć na uwadze, iż wyżej zaprezentowane wyniki odnoszą się jedynie do grupy pacjentów, gdzie stosowano radioterapię protonową. Brak wyników dla komparatorów oraz brak odpowiednich, wysokiej jakości badań uniemożliwia porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa interwencji.

Bezpieczeństwo terapii

Wyniki podano dla populacji, w których stosowano wyłącznie protonoterapię: ogółem, autorzy publikacji wskazują na dobrą tolerancję protonoterapii ze strony pacjentów; ZN mieściły się w oczekiwanym zakresie. Ostra toksyczność najczęściej występowała w zakresie 2. Stopnia ciężkości i były to najczęściej: reakcje skórne oraz łysienie. Późna toksyczność: najczęściej odnotowywano toksyczność 2. stopnia, rzadziej 3. ZN 4. I 5. stopnia odnotowywano sporadycznie i były to martwica tkanek miękkich, wyciek płynu mózgowo- rdzeniowego.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych.

NCCN (2018) w przypadku nowotworów głowy i szyi 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, uznało, 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 uznało, 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.

PTOK w terapii mięsaków kości (w tym struniaków) jako postępowanie z wyboru wskazuje radykalną resekcję chirurgiczną (rzadko możliwa), a obecnie lepsze wyniki wiążą się z zastosowaniem radioterapii protonowej lub radioterapii jonami węgla.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących ocenianego świadczenia.

Efektywność ekonomiczna i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

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 72,09 tys. zł w przypadku wskazań z ID DOROŚLI 2-4, 74,51 tys. zł w przypadku wskazania z ID NAWRÓT 5, 99,82 tys. zł w przypadku wskazania z ID DZIECI 1 oraz 75,13 tys. zł w przypadku wskazań z ID BOOST 6. Szacunkowy koszt komparatora (IMRT) wyniósł 29,23 tys. zł w przypadku wskazań z ID DOROŚLI 2-4 i 6, 32,22 tys. zł w przypadku wskazania z ID NAWRÓT 5 oraz 45,65 tys. zł w przypadku wskazania z ID DZIECI 1.

Ze względu na krótki horyzont analizy, heterogeniczność populacji oraz ograniczoną dostępność opieki hospicyjnej odstąpiono od szacowania kosztu BSC (obserwacja, łagodzenia bólu, opieka psychologiczna oraz opieka hospicyjna), przyjmując koszt równy 0. Należy mieć na uwadze ograniczenia przedstawione w rozdziale 8. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia.

Analiza wpływu na budżet

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 [min 6,29; max 38,12] mln zł w pierwszym roku oraz 7,98 [min 3,15; max 16,10] mln zł w kolejnych latach analizy. W tym wydatki na realizację radioterapii protonowej wyniosą 26,59 [min 8,96; max 55,79] mln zł w pierwszym roku oraz 11,62 [min 4,48; max 23,59] mln zł w kolejnych latach analizy.

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 8. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia.

10. Piśmiennictwo

- Aibe N. et al. Outcomes of Patients With Primary Sacral Chordoma Treated With Definitive Proton Beam Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Mar 15;100(4):972-979. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.12.263. Epub 2017 Dec 21
- AlMefty O., Skull base chordomas: a management challenge. *J Neurosurg.* 1997 Feb;86(2):182-9.
- Almefty, K.P., 2007. Chordoma and chondrosarcoma: Similar, but quite different, skull base tumors. *CANCER* 110, 2457–2467.
- Amichetti M. 2009 Proton therapy in chordoma of the base of the skull: a systematic review. *Neurosurg Rev.* 2009 Oct;32(4):403-16. doi: 10.1007/s10143-009-0194-4. Epub 2009 Mar 25.
- Amichetti M. 2010 A systematic review of proton therapy in the treatment of chondrosarcoma of the skull base. *Neurosurg Rev* (2010) 33:155–165
- Ares, C., Hug, E.B., Lomax, A.J., Bolsi, A., Timmermann, B., Rutz, H.P., Schuller, J.C., Pedroni, E., Goitein, G., 2009. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first long-term report. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 75, 1111–1118. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.12.055
- Beccaria K. et al. 2018 Pediatric Chordomas: Results of a Multicentric Study of 40 Children and Proposal for a Histopathological Prognostic Grading System and New Therapeutic Strategies. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2018 Mar 1;77(3):207-215. doi: 10.1093/jnen/nlx118.
- Benk V. et al. 1995 Base of skull and cervical spine chordomas in children treated by high-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Feb 1;31(3):577-81.
- Blanchard P. 2016 Intensity-modulated proton beam therapy (IMPT) versus intensity-modulated photon therapy (IMRT) for patients with oropharynx cancer – A case matched analysis. *Radiotherapy and Oncology* 120 (2016) 48–55
- Blanchard P. et al 2018 Proton Therapy for Head and Neck Cancers. *Semin Radiat Oncol.* 2018 Jan;28(1):53-63. doi: 10.1016/j.semradonc.2017.08.004.
- Chen, Y.-L., Liebsch, N., Kobayashi, W., Goldberg, S., Kirsch, D., Calkins, G., Childs, S., Schwab, J., Hornicek, F., DeLaney, T., 2013. Definitive high-dose photon/proton radiotherapy for unresected mobile spine and sacral chordomas. *Spine* 38, E930–936.
- Chung, C.S.Y., 2013. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 87, 46–52.
- Combs SE et al 2010 Heide berg Ion Therapy Center (HIT): Initial clinical experience in the first 80 patients. *Acta Oncol.* 2010 Oct;49(7):1132-40. doi: 10.3109/0284186X.2010.498432
- Combs SE et al 2012 Treatment of pediatric patients and young adults with particle therapy at the Heidelberg Ion Therapy Center (HIT): establishment of workflow and initial clinical data. *Radiat Oncol.* 2012 Oct 17;7:170. doi: 10.1186/1748-717X-7-170.
- Combs, S.E.E., 2010. Heide berg Ion Therapy Center (HIT): Initial clinical experience in the first 80 patients. *Acta Oncol.* 49, 1132–1140.
- Ciernik, I.F., Niemierko, A., Harmon, D.C., Kobayashi, W., Chen, Y.-L., Yock, T.I., Ebb, D.H., Choy, E., Raskin, K.A., Liebsch, N., Hornicek, F.J., Delaney, T.F., 2011. Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma. *Cancer* 117, 4522–4530. doi:10.1002/cncr.26037
- Curtis 2016 Outcomes of patients with loco-regionally recurrent or new primary squamous cell carcinomas of the head and neck treated with curative intent reirradiation at Mayo Clinic. *Radiation Oncology* (2016) 11:55
- DeLaney, T.F., Liebsch, N.J., Pedlow, F.X., Adams, J., Dean, S., Yeap, B.Y., McManus, P., Rosenberg, A.E., Nielsen, G.P., Harmon, D.C., Spiro, I.J., Raskin, K.A., Suit, H.D., Yoon, S.S., Hornicek, F.J., 2009. Phase II study of high-dose photon/proton radiotherapy in the management of spine sarcomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 74, 732–739. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.08.058
- DeLaney, T.F., Liebsch, N.J., Pedlow, F.X., Adams, J., Weyman, E.A., Yeap, B.Y., Depauw, N., Nielsen, G.P., Harmon, D.C., Yoon, S.S., Chen, Y.-L., Schwab, J.H., Hornicek, F.J., 2014. Long-term results of Phase II study of high dose photon/proton radiotherapy in the management of spine chordomas, chondrosarcomas, and other sarcomas. *J. Surg. Oncol.* 110, 115–122. doi:10.1002/jso.23617
- Demizu, Y., Fujii, O., Terashima, K., Mima, M., Hashimoto, N., Niwa, Y., Akagi, T., Daimon, T., Murakami, M., Fuwa, N., 2014. Particle therapy for mucosal melanoma of the head and neck. A single-institution retrospective comparison of proton and carbon ion therapy. *Strahlenther. Onkol. Organ Dtsch. Röntgenges. Al* 190, 186–191. doi:10.1007/s00066-013-0489-9
- Demizu, Y.M., 2009. Analysis of Vision Loss Caused by Radiation-Induced Optic Neuropathy After Particle Therapy for Head-and-Neck and Skull-Base Tumors Adjacent to Optic Nerves. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 75, 1487–1492.
- Deraniyagala, R.L., Yeung, D., Mendenhall, W.M., Li, Z., Morris, C.G., Mendenhall, N.P., Okunieff, P., Malyapa, R.S., 2014. Proton therapy for skull base chordomas: an outcome study from the university of Florida proton therapy institute. *J NeurolSurgB SkullBase* 75, 53–57.
- DiMaio 2011 Current comprehensive management of cranial base chordomas: 10-year meta-analysis of observational studies. *J Neurosurg* 115:1094–1105, 2011
- Eakers D.B.P. et al. 2016 Benefit of particle therapy in re-irradiation of head and neck patients. Results of a multicentric in silico ROCOCO trial. *Radiotherapy and Oncology* 121 (2016) 387–394
- Frank, S.J.C., 2014. Multifield optimization intensity modulated proton therapy for head and neck tumors: A translation to practice. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 89, 846–853.
- Frank SJ. 2018 Comparing Intensity-Modulated Proton Therapy With Intensity-Modulated Photon Therapy for Oropharyngeal Cancer: The Journey From Clinical Trial Concept to Activation. *Semin Radiat Oncol.* 2018 Apr;28(2):108-113. doi: 10.1016/j.semradonc.2017.12.002.
- Fuji, H.N., 2011. Feasibility of proton beam therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base. *Skull Base* 21, 201–206.
- Fuvert L. et al. 2016 Efficacy and Safety of Adjuvant Proton Therapy Combined With Surgery for Chondrosarcoma of the Skull Base: A Retrospective, Population-Based Study. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 95, No. 1, pp. 312e321, 2016
- Grant, S.R., Grosshans, D.R., Bilton, S.D., Garcia, J.A., Amin, M., Chambers, M.S., McGovern, S.L., McAleer, M.F., Morrison, W.H., Huh, W.W., Kupferman, M.E., Mahajan, A., 2015. Proton versus conventional radiotherapy for pediatric salivary gland tumors: Acute toxicity and dosimetric characteristics. *Radiother.Oncol.*
- Greene D.P. et al. 2014 Cutaneous Melanoma Metastatic to the Orbit: Review of 15 Cases. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2014;30:233–237
- Guttmann D.M. et. Al. 2017 A prospective study of proton reirradiation for recurrent and secondary soft tissue sarcoma. *Radiotherapy and Oncology* 124 (2017) 271–276

- Habrand, J.L., Mammari, H., Ferrand, R., Pontvert, D., Bondiau, P.Y., Kalifa, C., Zucker, J.M., 1999. Proton beam therapy (PT) in the management of CNS tumors in childhood. *Strahlenther. Onkol.* 175 Suppl 2, 91–94.
- Habrand, J.-L., Schneider, R., Alapetite, C., Feuvret, L., Petras, S., Datchary, J., Grill, J., Noel, G., Helfre, S., Ferrand, R., Bolle, S., Sainte-Rose, C., 2008. Proton therapy in pediatric skull base and cervical canal low-grade bone malignancies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 71, 672–675. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.02.043
- Hayashi Y. et al. 2017 Re-irradiation using proton beam therapy combined with weekly intra-arterial chemotherapy for recurrent oral cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2017; 13: e394–e401
- Hoch B.L. et al. 2006 Base of skull chordomas in children and adolescents: a clinicopathologic study of 73 cases. *Am J Surg Pathol.* 2006 Jul;30(7):811-8.
- Holliday, E.B., Mitra, H.S., Somerson, J.S., Rhines, L.D., Mahajan, A., Brown, P.D., Grosshans, D.R., 2015. Postoperative proton therapy for chordomas and chondrosarcomas of the spine: adjuvant versus salvage radiation therapy. *Spine Phila Pa* 1976 40, 544–549.
- Hug, E.B., Lored, L.N., Slater, J.D., DeVries, A., Grove, R.I., Schaefer, R.A., Rosenberg, A.E., Slater, J.M., 1999. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J. Neurosurg.* 91, 432–439.
- Hug, E.B., Sweeney, R.A., Nurre, P.M., Holloway, K.C., Slater, J.D., Munzenrider, J.E., 2002. Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 52, 1017–1024.
- Husak A. 2016 Proton therapy in craniospinal irradiation: a systematic review. *Journal of Radiotherapy in Practice* (2016) 15, 196–202
- Igaki, H.T., 2004. Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 60, 1120–1126.
- Indelicato, D.J., et al. 2016 A Prospective Outcomes Study of Proton Therapy for Chordomas and Chondrosarcomas of the Spine. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 95, No. 1, pp. 297e303, 2016
- Jägersberg 2017 Clival chordoma: a single-centre outcome analysis. *Send to Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Oct;159(10):1815-1823. doi: 10.1007/s00701-017-3163-7. Epub 2017 May 7.
- Linton, O.R., Moore, M.G., Brigance, J.S., Summerlin, D.-J., McDonald, M.W., 2015. Proton therapy for head and neck adenoid cystic carcinoma: initial clinical outcomes. *Head Neck* 37, 117–124.
- Leroy R. 2016 Proton Therapy in Children: A Systematic Review of Clinical Effectiveness in 15 Pediatric Cancers. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 95, No. 1, pp. 267e278, 2016
- Lewis G.D. et al. 2015 Intensity-modulated proton therapy for nasopharyngeal carcinoma: Decreased radiation dose to normal structures and encouraging clinical outcomes. *Head Neck.* 2016 Apr;38 Suppl 1:E1886-95. doi: 10.1002/hed.24341. Epub 2015 Dec 26.
- Lin R. et al. 1999 Nasopharyngeal carcinoma: repeat treatment with conformal proton therapy—dose-volume histogram analysis. *Radiology.* 1999 Nov;213(2):489-94.
- Linton OR. et al. 2014 Proton therapy for head and neck adenoid cystic carcinoma: Initial clinical outcomes. *Head Neck.* 2015 Jan;37(1):117-24.
- Lodge M. 2007 A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer. *Radiotherapy and Oncology* 83 (2007) 110–122.
- Matloob SA 2016 Proton beam therapy in the management of skull base chordomas: systematic review of indications, outcomes, and implications for neurosurgeons. *Br J Neurosurg.* 2016 Aug;30(4):382-7. doi: 10.1080/02688697.2016.1181154. Epub 2016 May 13.
- McDonald, M.W., Linton, O.R., Calley, C.S.J., 2015. Dose-volume relationships associated with temporal lobe radiation necrosis after skull base proton beam therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 91, 261–267.
- McDonald 2016c Influence of Residual Tumor Volume and Radiation Dose Coverage in Outcomes for Clival Chordoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 95, No. 1, pp. 304e311, 2016
- McDonald W. et al. 2016 Reirradiation of Recurrent and Second Primary Head and Neck Cancer With Proton Therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 96, No. 4, pp. 808e819, 2016
- McDonald W. et al. 2016b Acute toxicity in comprehensive head and neck radiation for nasopharynx and paranasal sinus cancers: cohort comparison of 3D conformal proton therapy and intensity modulated radiation therapy. *Radiation Oncology* (2016) 11:32
- Mizomuto M. et al. 2017 Long-term follow-up after proton beam therapy for pediatric tumors: a Japanese national survey. *Cancer Sci* 108 (2017) 444–447
- Mizomuto M. et al. 2016 Proton beam therapy for pediatric malignancies: a retrospective observational multicenter study in Japan. *Cancer Medicine* 2016; 5(7):1519–1525
- Morimoto, K., Demizu, Y., Hashimoto, N., Mima, M., Terashima, K., Fujii, O., Otsuki, N., Murakami, M., Fuwa, N., Nbu, K.-I., 2014. Particle radiotherapy using protons or carbon ions for unresectable locally advanced head and neck cancers with skull base invasion. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 44, 428–434.
- Munzenrider, J.E., 1999. Temporal lobe (TL) damage following surgery and high-dose photon and proton irradiation in 96 patients affected by chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 41, 59–68
- Noel G. et al. 2003 Radiation Therapy for Chordoma and Chondrosarcoma of the Skull Base and the Cervical Spine. *Strahlenther Onkol* 2003;179:241–8
- O'Connell 1994 Base of Skull Chordoma. A Correlative Study of Histologic and Clinical Features of 62 Cases. *CANCER* October 25, 2994, Volume 74, No. 8.
- Olsen DR 2007 Proton therapy – A systematic review of clinical effectiveness. *Radiotherapy and Oncology* 83 (2007) 123–132.
- Pehlivan, B.A., 2012. Temporal lobe toxicity analysis after proton radiation therapy for skull base tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 83, 1432–1440.
- Penicooke B. et al. 2016 Safety and Local Control of Radiation Therapy for Chordoma of the Spine and Sacrum: A Systematic Review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016 Oct 15;41 Suppl 20:S186-S192.
- Pollard C. et al. 2017 Clinical outcomes after local field conformal reirradiation of patients with retropharyngeal nodal metastasis. *Head Neck.* 2017 Oct;39(10):2079-2087. doi: 10.1002/hed.24872. Epub 2017 Jul 25.
- Phan J. 2016 Reirradiation of Head and Neck Cancers With Proton Therapy: Outcomes and Analyses. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 96, No. 1, pp. 30e41, 2016
- BLT. Ramaekers et al. 2011 Systematic review and meta-analysis of radiotherapy in various head and neck cancers: Comparing photons, carbon-ions and protons. *Cancer Treatment Reviews* 37 (2011) 185–201.
- Rombi B. et al. 2013 Spot-Scanning Proton Radiation Therapy for Pediatric Chordoma and Chondrosarcoma: Clinical Outcome of 26 Patients Treated at Paul Scherrer Institute. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 86, No. 3, pp. 578e584, 2013

- Romersser PB. et al. 2016a Proton beam radiation therapy results in significantly reduced toxicity compared with intensity-modulated radiation therapy for head and neck tumors that require ipsilateral radiation. *Radiotherapy and Oncology* 118 (2016) 286–292
- Romessser PB. 2016 b Proton Beam Reirradiation for Recurrent Head and Neck Cancer: Multi-institutional Report on Feasibility and Early Outcomes. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 95, No. 1, pp. 386e395, 2016.
- Rosenberg, A.E., Nielsen, G.P., Keel, S.B., Renard, L.G., Fitzek, M.M., Munzenrider, J.E., Liebsch, N.J., 1999. Chondrosarcoma of the base of the skull: a clinicopathologic study of 200 cases with emphasis on its distinction from chordoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 23, 1370–1378.
- Rotondo RL et al. 2015 High-dose proton-based radiation therapy in the management of spine chordomas: outcomes and clinicopathological prognostic factors. *J Neurosurg Spine*. 2015 Dec;23(6):788-97. doi: 10.3171/2015.3.SPINE14716. Epub 2015 Sep 4.
- Rutz, H.P.W., 2007. Extracranial chordoma: Outcome in patients treated with function-preserving surgery followed by spot-scanning proton beam irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 67, 512–520.
- Rutz, H.P.W., 2008. Postoperative Spot-Scanning Proton Radiation Therapy for Chordoma and Chondrosarcoma in Children and Adolescents: Initial Experience at Paul Scherrer Institute. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 71, 220–225.
- Sen, C.T., 2010. Clival chordomas: Clinical management, results, and complications in 71 patients Clinical article. *J. Neurosurg.* 113, 1059–1071.
- Sio T.T. et .al. 2016 Intensity Modulated Proton Therapy Versus Intensity Modulated Photon Radiation Therapy for Oropharyngeal Cancer: First Comparative Results of Patient-Reported Outcomes. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 95, No. 4, pp. 1107e1114, 2016
- Slater JM. et .al 1992 Carcinoma of the tonsillar region: potential for use of proton beam therapy. *Inr. J. Radiation Oncology Bid. Phys.* Vol. 22. pp. 31 I-319
- Slater JM. et .al 2005 Proton radiation for treatment of cancer of the oropharynx: early experience at loma linda university medical center using a concomitant boost technique. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 62, No. 2, pp. 494–500, 2005
- Staab, A., Rutz, H.P., Ares, C., Timmermann, B., Schneider, R., Bolsi, A., Albertini, F., Lomax, A., Goitein, G., Hug, E., 2011. Spot-scanning-based proton therapy for extracranial chordoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 81, e489–496. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.02.018
- Takagi, M.D., 2014. Treatment outcomes of particle radiotherapy using protons or carbon ions as a single-modality therapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Radiother. Oncol.* 113, 364–370.
- Taheri-Kadkhoda Z. et al. 2008 Intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: a comparative treatment planning study of photons and protons. *Radiation Oncology* 2008, 3:4 doi:10.1186/1748-717X-3-4
- Terasawa T. et al. 2009 Systematic Review: Charged-Particle Radiation Therapy for Cancer. *Ann Intern Med.* 2009;151:556-565.
- Tsitouras V. et al. 2016 Management and outcome of chordomas in the pediatric population: The Hospital for Sick Children experience and review of the literature. *Journal of Clinical Neuroscience* 34 (2016) 169–176.
- van de Water, T.A., Lomax, A.J., Bijl, H.P., Schilstra, C., Hug, E.B., Langendijk, J.A., 2012. Using a reduced spot size for intensity-modulated proton therapy potentially improves salivary gland-sparing in oropharyngeal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 82, e313–319. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.05.005
- van de Water et al. 2011 The Potential Benefit of Radiotherapy with Protons in Head and Neck Cancer with Respect to Normal Tissue Sparing: A Systematic Review of Literature. *The Oncologist* 2011;16:366–377
- van de Water T.A. et al. 2012 Using a reduced spot size for intensity-modulated proton therapy potentially improves salivary gland-sparing in oropharyngeal cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 82, No. 2, pp. e313–e319, 2012
- Verma V. et al. 2016 A Systematic Review of the Cost and Cost-Effectiveness Studies of Proton Radiotherapy. *Cancer.* 2016 May 15;122(10):1483-501. doi: 10.1002/cncr.29882. Epub 2016 Feb 1.
- Verma V. et al 2017 Systematic assessment of clinical outcomes and toxicities of proton radiotherapy for reirradiation. *Radiother Oncol.* 2017 Oct;125(1):21-30. doi: 10.1016/j.radonc.2017.08.005. Epub 2017 Sep 20.
- Weber, D.C.R., 2005. Results of spot-scanning proton radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base: The Paul Scherrer Institut experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63, 401–409.
- Weber D.C. et al 2007 Spot scanning proton therapy in the curative treatment of adult patients with sarcoma: the Paul Scherrer Institute Experience. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 69, No. 3, pp. 865–871, 2007.
- Weber D.C.R. et al. 2016 Long-term outcomes and prognostic factors of skull-base chondrosarcoma patients treated with pencil-beam scanning proton therapy at the Paul Scherrer Institute. *Neuro-Oncology* 18(2), 236–243, 2016
- Yazamaki H. et al 2016 Comparison of Re-irradiation Outcomes for Charged Particle Radiotherapy and Robotic Stereotactic Radiotherapy Using CyberKnife for Recurrent Head and Neck Cancers: A Multi-institutional Matched-cohort Analysis. *ANTICANCER RESEARCH* 36: 5507-5514 (2016)
- Yazamaki H. et al. 2017 Reirradiation for recurrent head and neck cancers using charged particle or photon radiotherapy. *Strahlenther Onkol* (2017) 193:525–533
- Yock T. et al. 2005 Proton radiotherapy for orbital rhabdomyosarcoma: clinical outcome and a dosimetric comparison with photons. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 63, No. 4, pp. 1161–1168, 2005
- Xiaomin O. et al. 2015 Treatment outcomes and late toxicities of 869 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with definitive intensity modulated radiation therapy: new insight into the value of total dose of cisplatin and radiation boost. *Oncotarget*, Vol. 6, No. 35. 2015

11. Załączniki

11.1. Załącznik 1. Strategie wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych

Wyszukiwanie opracowań wtórnych:

Pubmed

data wyszukiwania: 26.06.2018

#	Query	Items found
1	Search (((("Proton Therapy"[Mesh]) OR (((((therapy[Title]) OR radiotherapy[Title]))) AND (((proton[Title]) OR hadron[Title]) OR "charged-particle"[Title]))) NOT (((((((((((((((((((pump[Title/Abstract]) OR NMR[Title]) OR MRI[Title]) OR resonance[Title]) OR spectroscopy[Title]) OR prostate[Title]) OR choroidal[Title]) OR eye[Title]) OR ocular[Title]) OR uveal[Title]) OR iris[Title]) OR colon[Title]) OR gastrointestinal[Title]) OR lymphoma[Title]) OR esophageal[Title]) OR lung[Title]) OR breast[Title]) OR hepatocellular[Title])))) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews	58

Embase (via OvidSP)

data wyszukiwania: 26.06.2018

#	Searches	Results
1	(((((proton or hadron or "charged-particle" and (therapy or radiotherapy)) or proton therapy) not (pump or (NMR or MRI or resonance or spectroscopy or prostate or choroidal or eye or ocular or uveal or iris or colon or gastrointestinal or lymphoma or esophageal or lung or breast or hepatocellular))).ti,ab.	5076
2	Limit 1 to (meta analysis or "systematic review")	52
3	Limit 2 to ((article-in-process status or embase status or in-process status) and (english or polish))	36

Cochrane Library

data wyszukiwania: 26.06.2018

#	Searches	Results
1	"proton":ti (Word variations have been searched) or "hadron":ti (Word variations have been searched) or "charged-particle":ti (Word variations have been searched)	1332
2	therapy:ti (Word variations have been searched) or radiotherapy:ti (Word variations have been searched)	100697
3	#1 and #2	408
4	MeSH descriptor: [Proton Therapy] explode all trees	27
5	#3 or #4	418

Wyniki:

All Results (418):

- Cochrane Reviews (2)
- Other Reviews (39)

Wyszukiwanie badań pierwotnych:

Pubmed

data wyszukiwania: 29.06.2018

#	Query	Items found
#12	Search (((((((((((((((((((Head[Title/Abstract] OR Neck[Title/Abstract] OR Skull[Title/Abstract] OR Perispinal[Title/Abstract] OR Parameningeal [Title/Abstract] OR Chordoma[Title/Abstract] OR Chondrosarcoma[Title/Abstract] OR Sarcoma[Title/Abstract] OR Orbit [Title/Abstract] OR Melanoma[Title/Abstract] OR Esthesioneuroblastoma [Title/Abstract] OR Olfactory neuroblastoma[Title/Abstract] OR Adenoid cystic[Title/Abstract] OR Mucoepidermoid[Title/Abstract] OR Undifferentiated[Title/Abstract] OR Salivary[Title/Abstract] OR Oral Cavity [Title/Abstract] OR Mouth	149

#	Query	Items found
	[Title/Abstract] OR Parotid [Title/Abstract] OR Tonsil [Title/Abstract] OR Oropharynx [Title/Abstract] OR Nasopharynx [Title/Abstract] OR (Head and Neck Neoplasms[MeSH Terms]) OR Chordoma[MeSH Terms] OR Chondrosarcoma[MeSH Terms] OR Sarcoma[MeSH Terms] OR "Orbit"[Mesh] OR Carcinoma, Adenoid Cystic[MeSH Terms] OR Carcinoma, Mucoepidermoid[MeSH Terms] OR Salivary Gland Neoplasms[MeSH Terms] OR "Palatine Tonsil"[Mesh] OR "Tonsillar Neoplasms"[Mesh] OR "Mouth"[Mesh] OR "Nasopharynx"[Mesh] OR "Oropharynx"[Mesh]) AND (((("Proton Therapy"[Mesh] OR (((therapy[Title] OR radiotherapy[Title]))) AND (((proton[Title] OR hadron[Title] OR "charged-particle"[Title]))) NOT (((((((((((((((pump[Title/Abstract] OR NMR[Title] OR MRI[Title] OR resonance[Title] OR spectroscopy[Title] OR prostate[Title] OR choroidal[Title] OR eye[Title] OR ocular[Title] OR uveal[Title] OR iris[Title] OR colon[Title] OR gastrointestinal[Title] OR lymphoma[Title] OR esophageal[Title] OR lung[Title] OR breast[Title] OR hepatocellular[Title]))) Sort by: PublicationDate Filters: Case Reports; Clinical Study; Clinical Trial; Comparative Study; Multicenter Study; English; Polish	
#11	Search (((((((((((((((((((Head[Title/Abstract] OR Neck[Title/Abstract] OR Skull[Title/Abstract] OR Perispinal[Title/Abstract] OR Parameningeal [Title/Abstract] OR Chordoma[Title/Abstract] OR Chondrosarcoma[Title/Abstract] OR Sarcoma[Title/Abstract] OR Orbit [Title/Abstract] OR Melanoma[Title/Abstract] OR Esthesioneuroblastoma [Title/Abstract] OR Olfactory neuroblastoma[Title/Abstract] OR Adenoid cystic[Title/Abstract] OR Mucoepidermoid[Title/Abstract] OR Undifferentiated[Title/Abstract] OR Salivary[Title/Abstract] OR Oral Cavity [Title/Abstract] OR Mouth [Title/Abstract] OR Parotid [Title/Abstract] OR Tonsil [Title/Abstract] OR Oropharynx [Title/Abstract] OR Nasopharynx [Title/Abstract] OR (Head and Neck Neoplasms[MeSH Terms]) OR Chordoma[MeSH Terms] OR Chondrosarcoma[MeSH Terms] OR Sarcoma[MeSH Terms] OR "Orbit"[Mesh] OR Carcinoma, Adenoid Cystic[MeSH Terms] OR Carcinoma, Mucoepidermoid[MeSH Terms] OR Salivary Gland Neoplasms[MeSH Terms] OR "Palatine Tonsil"[Mesh] OR "Tonsillar Neoplasms"[Mesh] OR "Mouth"[Mesh] OR "Nasopharynx"[Mesh] OR "Oropharynx"[Mesh]))) AND (((("Proton Therapy"[Mesh] OR radiotherapy[Title]) AND (((proton[Title] OR hadron[Title] OR "charged-particle"[Title]))) NOT (((((((((((((((pump[Title/Abstract] OR NMR[Title] OR MRI[Title] OR resonance[Title] OR spectroscopy[Title] OR prostate[Title] OR choroidal[Title] OR eye[Title] OR ocular[Title] OR uveal[Title] OR iris[Title] OR colon[Title] OR gastrointestinal[Title] OR lymphoma[Title] OR esophageal[Title] OR lung[Title] OR breast[Title] OR hepatocellular[Title]))) Sort by: PublicationDate Filters: Englis	594
#10	Search (((((((((((((((((((Head[Title/Abstract] OR Neck[Title/Abstract] OR Skull[Title/Abstract] OR Perispinal[Title/Abstract] OR Parameningeal [Title/Abstract] OR Chordoma[Title/Abstract] OR Chondrosarcoma[Title/Abstract] OR Sarcoma[Title/Abstract] OR Orbit [Title/Abstract] OR Melanoma[Title/Abstract] OR Esthesioneuroblastoma [Title/Abstract] OR Olfactory neuroblastoma[Title/Abstract] OR Adenoid cystic[Title/Abstract] OR Mucoepiderm*[Title/Abstract] OR Undifferentiated[Title/Abstract] OR Salivary[Title/Abstract] OR Oral Cavity [Title/Abstract] OR Mouth [Title/Abstract] OR Parotid [Title/Abstract] OR Tonsil [Title/Abstract] OR Oropharynx [Title/Abstract] OR Nasopharynx [Title/Abstract] OR (Head and Neck Neoplasms[MeSH Terms]) OR Chordoma[MeSH Terms] OR Chondrosarcoma[MeSH Terms] OR Sarcoma[MeSH Terms] OR "Orbit"[Mesh] OR Carcinoma, Adenoid Cystic[MeSH Terms] OR Carcinoma, Mucoepidermoid[MeSH Terms] OR Salivary Gland Neoplasms[MeSH Terms] OR "Palatine Tonsil"[Mesh] OR "Tonsillar Neoplasms"[Mesh] OR "Mouth"[Mesh] OR "Nasopharynx"[Mesh] OR "Oropharynx"[Mesh])	1311163
#9	Search ((#4 or #6)) NOT (((((((((((((((pump[Title/Abstract] OR NMR[Title] OR MRI[Title] OR resonance[Title] OR spectroscopy[Title] OR prostate[Title] OR choroidal[Title] OR eye[Title] OR ocular[Title] OR uveal[Title] OR iris[Title] OR colon[Title] OR gastrointestinal[Title] OR lymphoma[Title] OR esophageal[Title] OR lung[Title] OR breast[Title] OR hepatocellular[Title]	2230
#8	Search (((((((((((((((pump[Title/Abstract] OR NMR[Title] OR MRI[Title] OR resonance[Title] OR spectroscopy[Title] OR prostate[Title] OR choroidal[Title] OR eye[Title] OR ocular[Title] OR uveal[Title] OR iris[Title] OR colon[Title] OR gastrointestinal[Title] OR lymphoma[Title] OR esophageal[Title] OR lung[Title] OR breast[Title] OR hepatocellular[Title]	1299138
#7	Search #4 or #6	3617
#6	Search "Proton Therapy"[Mesh]	1476
#4	Search #2 and #3	3015
#3	Search (therapy[Title] OR radiotherapy[Title]	578857
#2	Search ((proton[Title] OR hadron[Title] OR "charged-particle"[Title]	29270

Embbase (via OvidSP)

data wyszukiwania: 29.06.2018

#	Searches	Results
9	(((proton or hadron or "charged-particle") and (therapy or radiotherapy)) or proton therapy) not (pump or (NMR or MRI or resonance or spectroscopy or prostate or choroidal or eye or ocular or uveal or iris or colon or	5076

	gastrointestinal or lymphoma or esophageal or lung or breast or hepatocellular)))ti,ab.	
10	(Head or Neck or Skull or Perispinal or Chordoma or Chondrosarcoma or Sarcoma or Parameningeal or Orbit or Melanoma or Esthesioneuroblastoma or Olfactory neuroblastoma or Adenoid cystic or Mucoepidermoid or Undifferentiated or Salivary or Parotid or Oral Cavity or Mouth or Tonsil or Oropharynx or Nasopharynx).ti,ab.	861097
11	exp "head and neck cancer"/	134767
12	exp skull cancer/	287
13	exp chordoma/	4316
14	exp chondrosarcoma/	8524
15	exp sarcoma/	140245
16	exp parameningeal/	54565
17	exp orbit/ or orbit cancer/	14310
18	exp melanoma/	123613
19	exp esthesioneuroblastoma/	1780
20	exp adenoid cystic carcinoma/	6119
21	exp mucoepidermoid tumor/	484
22	exp salivary gland tumor/	14871
23	Oral Cavity.mp. or exp mouth cavity/	34005
24	exp tonsil carcinoma/	854
25	exp oropharynx carcinoma/ or exp oropharynx cancer/	9088
26	exp nasopharynx carcinoma/ or exp nasopharynx cancer/	16615
27	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	1076841
28	limit 27 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish))	472

Cochrane Library

data wyszukiwania: 29.06.2018

#	Searches	Results
1	"proton":ti (Word variations have been searched) or "hadron":ti (Word variations have been searched) or "charged-particle":ti (Word variations have been searched)	1334
2	therapy:ti (Word variations have been searched) or radiotherapy:ti (Word variations have been searched)	100696
3	#1 and #2	408
4	MeSH descriptor: [Proton Therapy] explode all trees	27
5	#3 or #4	418
6	pump:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10337
7	NMR or MRI or resonance or spectroscopy or prostate or choroidal or eye or ocular or uveal or iris or colon or gastrointestinal or lymphoma or esophageal or lung or breast or hepatocellular:ti (Word variations have been searched)	85629
8	#6 or #7	64028
9	#5 not #8	111

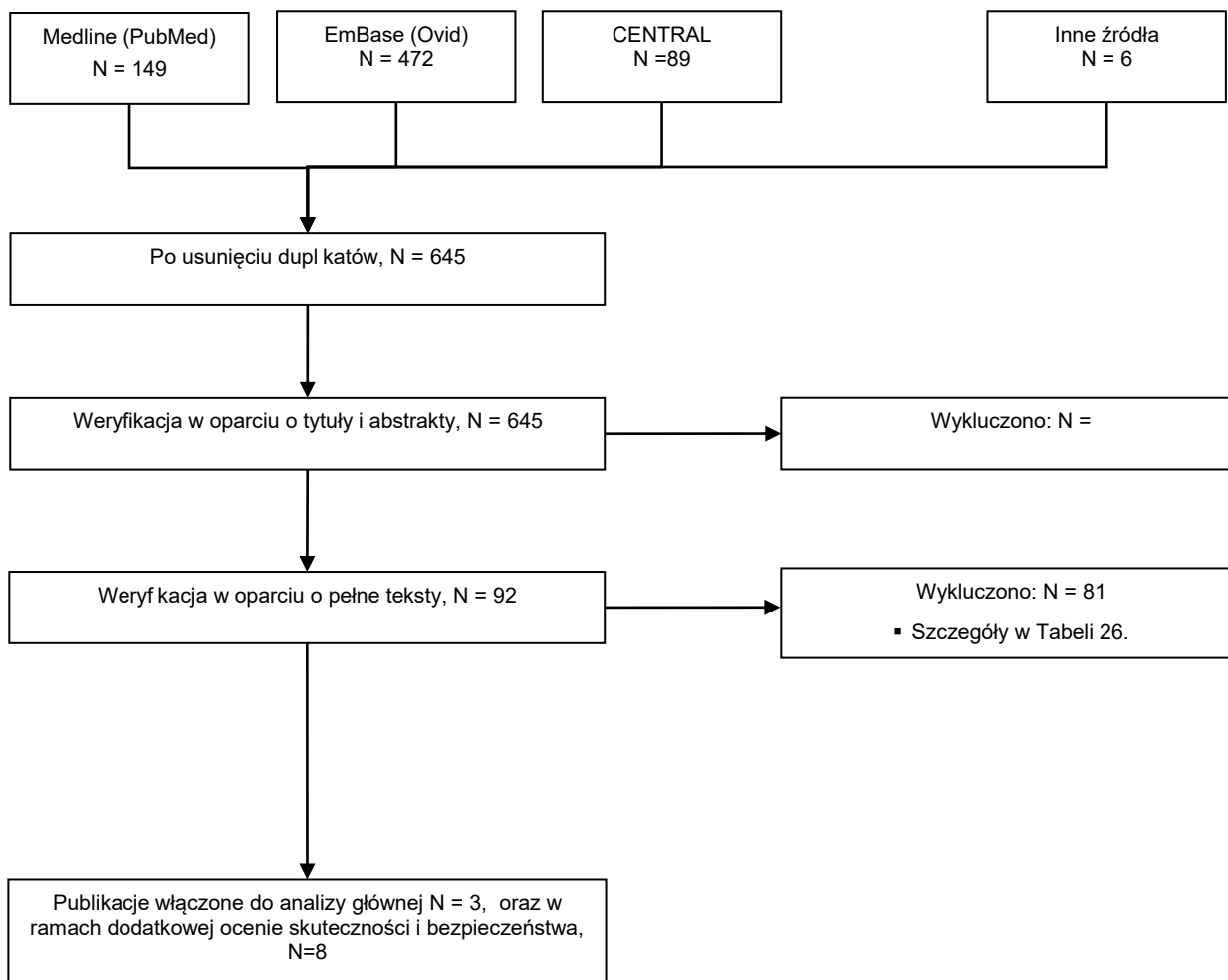
Wyniki:

All Results (418):

- 89 trials

11.2. Załącznik 2. Schemat selekcji badań

a) Schemat selekcji badań PRISMA – wyszukiwanie dot. protonoterapii



11.3. Załącznik 3. Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego

Tabela 26. Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego wraz z podaniem przyczyny wykluczenia

Ip	Badanie	Przyczyna wykluczenia
1	Aibe 2018	Większość populacji stanowili dorośli; wyniki przedstawiono łącznie dla dzieci i dorosłych; struniaki
2	AlMefty 1997	Inna populacja: dorośli; część pacjentów poddana terapii skojarzonej (protonoterapia+fotonoterapia); struniaki
3	AlMefty 2007	Inna populacja: dorośli; terapia skojarzona (protonoterapia+fotonoterapia); struniaki, chrzęstniakomięsaki*
4	Amichetti 2009	Metodyka (przegląd niesystematyczny); część badań włączonych do przeglądu dot. terapii skojarzonej; wyniki dot. populacji dorosłych i dzieci; do przeglądu włączono część badań uwzględnionych w niniejszym PS;
5	Amichetti 2010	Metodyka (przegląd niesystematyczny); część badań włączonych do przeglądu dot. terapii skojarzonej; wyniki dot. populacji dorosłych i dzieci; do przeglądu włączono część badań uwzględnionych w niniejszym PS;
6	Ares 2009	Inna populacja: dorośli; struniaki, chrzęstniakomięsaki*
7	Beccaria 2018	Brak dostępu do pełnego tekstu
8	Benk 1995	Inna interwencja: terapia skojarzona (protonoterapia+fotonoterapia)
9	Blanchard 2016	Inna populacja, wskazanie: wykluczano wcześniejszą radioterapię (w przebiegu 5 lat); wyniki dla IMPT za Gunn 2016
10	Blanchard 2018	Metodyka: przegląd niesystematyczny; część badań uwzględniona w niniejszym PS
11	Chen 2013	Inna populacja: dorośli; terapia skojarzona (protonoterapia+fotonoterapia); struniaki
12	Chung 2013	Inna populacja: wskazania wykraczające poza zlecenie MZ (wyniki podane łącznie dla nowotworów głowy i szyi oraz pozostałych grup nowotworów)
13	Combs 2010	Wyniki wstępne; patrz Combs 2012
14	Combs 2012	Inna: populacja, interwencja (włączano pacjentów z różnymi typami nowotworów, protonoterapia stosowana u 44 % pacjentów). Brak odrębnych wyników dla radioterapii protonowej (wyniki dot. protonoterapii jedynie dla wskazania: mięsak proążkowokomórkowy oczodołu u 2 pacjentów pediatrycznych)
15	Curtis 2016	Inna interwencja: Ponowne napromienianie z wykorzystaniem IMRT
16	DeLaney 2009	terapia skojarzona (protonoterapia+fotonoterapia)
17	DeLaney 2014	terapia skojarzona (protonoterapia+fotonoterapia); wyniki (populacja dorosłych) podane łącznie dla struniaków, chrzęstniakomięsaków* i innych mięsaków;
18	Demizu 2009	Inna populacja: wskazania wykraczające poza zlecenie MZ (większość pacjentów z nowotworami zatok przynosowych); Publikacja uwzględniona w raporcie z 2015 r.
19	Demizu 2017	Wyłącznie 4 pacjentów (tj. 4,2%) z kostniakomięsakiem; wyniki podane łącznie dla struniaków, chrzęstniakomięsaków* i innych mięsaków u pacjentów dorosłych;
20	Deraniyagala 2014	Inna populacja: dorośli. Publikacja uwzględniona w raporcie z 2015 r.; struniaki
21	Di Maio 2011	Inna populacja: większość populacji stanowili dorośli
22	Eakers 2016	Metodyka: analiza in silico
23	Frank 2014	Inna populacja: 5/15 pacjentów z ACC, brak raka gruczołów ślinowych; większość pacjentów 11.4. z nowotworem języka, nosogardła
24	Frank 2018	Inna populacja, wskazanie: wykluczano wcześniejszą radioterapię (w przebiegu 5 lat)
25	Fuji 2011	Inna populacja: większość populacji stanowili dorośli; wyniki przedstawiono łącznie dla dzieci i dorosłych; struniaki i chrzęstniakomięsaki*
26	Fuvert 2016	Inna populacja: Większość populacji stanowili dorośli; wyniki przedstawiono łącznie dla dzieci i dorosłych; chrzęstniakomięsaki*
27	Greene 2014	Brak wyników dla radioterapii protonowej
28	Gunn 2016	Inna populacja, wskazanie: wykluczano wcześniejszą radioterapię (w przebiegu 5 lat); wstępne wyniki
29	Guttmann 2017	Inna populacja: Mięsaki, ponowne napromienianie
30	Habrand 1999	Wyniki za Benk 1995
31	Habrand 2008	Terapia skojarzona (protonoterapia+fotonoterapia); wyłączna radioterapia protonowa zastosowana u 1 pacjenta vs 29 pacjentów poddanych terapii skojarzonej
32	Hayashi 2017	Inne wskazanie: ponowne napromienianie nowotwór jamy ustnej, C06
33	Hoch 2006	Brak dostępu do pełnego tekstu
34	Holliday 2015	Brak odrębnych wyników dla protonoterapii; struniaki, chrzęstniakomięsaki*
35	Hug 1999	Większość populacji stanowili dorośli; wyniki przedstawiono łącznie dla dzieci i dorosłych; część pacjentów poddana terapii skojarzonej (protonoterapia+fotonoterapia); struniaki, chrzęstniakomięsaki*
36	Husak 2016	Wyniki zbiorcze dla grup nowotworów obejmujących wskazania spoza zlecenia MZ

37	Igaki 2004	Większość populacji stanowili dorośli; wyniki przedstawiono łącznie dla dzieci i dorosłych; część pacjentów poddana terapii skojarzonej (protonoterapia+fotonoterapia); struniaki
38	Indelicato 2016	wyniki podane łącznie dla struniaków, chrzęstniakomięsaków* i innych mięsaków
39	Jägersberg 2017	Większość populacji stanowili dorośli; wyniki przedstawiono łącznie dla dzieci i dorosłych; brak wyników dla radioterapii protonowej
40	Leroy 2016	Wyniki zbiorcze: obejmują wyniki dla grup nowotworów obejmujących wskazania spoza zlecenia MZ; wyniki poszczególnych badań: włączono badania uwzględnione w niniejszym PS
41	Lewis 2015	Inna populacja, wskazanie: wykluczano wcześniejszą radioterapię
42	Ling 1999	Inne wskazanie (ponowne napromienianie obejmuje przerzuty do węzłów chłonnych)
43	Lodge 2007	Wyniki przedstawione łącznie dla dzieci i dorosłych w przypadku struniaków podstawy czaszki; oraz łącznie dla wszystkich nowotworów obszaru głowy i szyi
44	Matloob 2016	Metodyka (przegląd niesystematyczny)
45	McDonald 2015	Wyniki przedstawione łącznie dla dzieci i dorosłych w przypadku struniaków podstawy czaszki; pozostałe: wskazania wykraczające poza zlecenie MZ; Publikacja uwzględniona w raporcie z 2015 r. jako badanie dodatkowe, z populacją obejmującą jednocześnie więcej niż jedną z wymienionych w zleceniu grup
46	McDonald 2016b	Inna populacja, wskazanie: wykluczano wcześniejszą radioterapię
47	McDonald 2016c	Większość populacji stanowili dorośli; wyniki przedstawiono łącznie dla dzieci i dorosłych; struniaki, chrzęstniakomięsaki*
48	Mizomuto 2016	Inna populacja: wskazania wykraczające poza zlecenie MZ; wyniki podane dla wszystkich wskazań łącznie
49	Mizomuto 2017	Inna populacja: wskazania wykraczające poza zlecenie MZ; wyniki podane dla wszystkich wskazań łącznie
50	Morimoto 2014	Inna populacja: wskazania wykraczające poza zlecenie MZ (większość pacjentów z nowotworami zatok przynosowych); Publikacja uwzględniona w raporcie z 2015 r.
51	Munzenrider 1999	Większość populacji stanowili dorośli; wyniki przedstawiono łącznie dla dzieci i dorosłych; terapia skojarzona (protonoterapia+fotonoterapia); struniaki, chrzęstniakomięsaki*
52	Noel 2003	Większość populacji stanowili dorośli; wyniki przedstawiono łącznie dla dzieci i dorosłych; struniaki, chrzęstniakomięsaki*
53	O'Connel 1994	Większość populacji stanowili dorośli; wyniki przedstawiono łącznie dla dzieci i dorosłych; Brak wyników dotyczących zdefiniowanych punktów końcowych
54	Olsen 2007	Wyniki zbiorcze: obejmują wyniki dla grup nowotworów obejmujących wskazania spoza zlecenia MZ; wyniki poszczególnych badań: włączono badania uwzględnione w niniejszym PS
55	Pehlivan 2012	Większość populacji stanowili dorośli; wyniki przedstawiono łącznie dla dzieci i dorosłych; Publikacja uwzględniona w raporcie z 2015 r.
56	Penicook 2016	Metodyka (przegląd niesystematyczny);
57	Pollard 2017	Inne wskazanie (ponowne napromienianie obejmuje przerzuty do węzłów chłonnych przestrzeni zagardłowej)
58	Reemakers 2011	Wyniki przedstawione łącznie dla wszystkich nowotworów obszaru głowy i szyi
59	Rosenberg 1999	Większość populacji stanowili dorośli; wyniki przedstawiono łącznie dla dzieci i dorosłych;
60	Rotondo 2015	Większość populacji stanowili dorośli; wyniki przedstawiono łącznie dla dzieci i dorosłych; struniaki
61	Rutz 2007	Większość populacji stanowili dorośli; wyniki przedstawiono łącznie dla dzieci i dorosłych; brak wyników dla radioterapii protonowej
62	Sen 2010	Większość populacji stanowili dorośli; wyniki przedstawiono łącznie dla dzieci i dorosłych; brak wyników dla radioterapii protonowej
63	Sio 2016	Inna populacja, wskazanie: wykluczano wcześniejszą radioterapię
64	Slater 1992	Inna populacja, wskazanie: wykluczano wcześniejszą radioterapię
65	Slater 2005	Inne wskazanie: ustna część gardła (dodatek boost)
66	Staab 2011	Większość populacji stanowili dorośli; wyniki przedstawiono łącznie dla dzieci i dorosłych; brak wyników dla radioterapii protonowej; struniaki
67	Tagaki 2014	Inna populacja: pacjenci z ACC, jednak najczęstszym miejscem pierwotnym były zatoki nosa / zatoki przynosowe (n = 41, 51%); Inny komparator: terapia ciężkimi jonami (węgla)
68	Taheri-Kadkhoda 2008	Metodyka: plan postępowania terapeutycznego
69	Terasawa 2009	Wyniki zbiorcze dla grup nowotworów obejmujących wskazania spoza zlecenia MZ; wyniki dla dzieci i dorosłych łącznie
70	Tsitouras 2016	Wyłącznie 2/10 pacjentów, u których zastosowano protonoterapię; w przypadku fotonoterapii brak wyników dla zdefiniowanych punktów końcowych
71	Van de Water 2011	Metodyka: porównanie planów leczenia
72	Van de Water 2012	Metodyka: porównanie planów leczenia
73	Verma 2016	Inne punkty końcowe – ocena efektywności kosztowej
74	Verma 2017	Wyniki zbiorcze: obejmują wyniki dla grup nowotworów obejmujących wskazania spoza zlecenia MZ; wyniki poszczególnych badań: włączono badania uwzględnione w niniejszym PS

75	Water 2011	Przedstawiono wyniki poszczególnych badań: włączono badania uwzględnione w niniejszym PS
76	Weber 2005	Wyniki dla chrzęstniakomięsaków* u dorosłych pacjentów; Publikacja uwzględniona w raporcie z 2015 r.
77	Weber 2016	Wyniki dla chrzęstniakomięsaków* u dorosłych pacjentów
78	Yazamaki 2016	Brak wyników dla radioterapii protonowej
79	Yazamaki 2017	Brak wyników dla radioterapii protonowej
80	Yock 2005	Inne wskazanie: mięsak prążkowanokomórkowy** oczodołu u dzieci
81	Xiaomin 2015	Inna interwencja: dodatkową dawkę (boost) stanowiła IMRT

* wskazanie obecnie refundowane, tj. nowotwory wieku dorosłego podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej: struniak i chrzęstniakomięsak (ICD-10: C41) - stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnych lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy;

** wskazanie obecnie refundowane, tj. nowotwory wieku dziecięcego o lokalizacji okołooonowej, podstawy czaszki i okolicy przykręgosłupowej: mięsaki tkanek miękkich i kości (ICD-10:C41, C49)