

Rekomendacja nr 139/2021

z dnia 22 grudnia 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny zasadności zmiany technologii medycznej w zakresie poszerzenia kryteriów kwalifikacji do terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku

Prezes Agencji rekomenduje zmianę technologii medycznej w zakresie poszerzenia kryteriów kwalifikacji do terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku w następujących wskazaniach:

1. Czaszkogardłaki dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.2, Priorytet 1);
2. Mięśniaki oczodołu dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C69.6, Priorytet 1);
3. Chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych wymagające konsolidacyjnej radioterapii w przebiegu leczenia onkologicznego (C69.6, Priorytet 1);
4. Oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego dzieci, stopień WHO I i II, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C70.0; C70.1; C70.9, Priorytet 2);
5. Gruczolaki przysadki mózgowej dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.1, Priorytet 2);
6. Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C43.2; C30.1, Priorytet 2);
7. Nowotwory dzieci o lokalizacji, w której optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych (różne, Priorytet 3);
8. Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki niezaiarcnicze dzieci i dorosłych do 40 roku życia wymagające napromieniania śródpiersia (C30-C39, Priorytet 3);

9. Nowotwory złośliwe dzieci i wieku dorosłego do 40 roku życia, o różnej histopatologii, wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) (różne, Priorytet 3).

Prezes Agencji nie rekomenduje zmiany technologii medycznej we wskazaniach:

1. Oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego dorosłych, stopień WHO I i II, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C70.0; C70.1; C70.9, Priorytet 2);
2. Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze dorosłych powyżej 40 roku życia wymagające napromieniania śródpiersia (C30-C39, Priorytet 3);
3. Nowotwory złośliwe wieku dorosłego powyżej 40 roku życia, o różnej histopatologii, wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) (różne, Priorytet 3).

Uzasadnienie rekomendacji

Zgodnie z wnioskami autorów odnalezionych publikacji jak i opiniami ekspertów klinicznych oceniana interwencja może okazać się szczególnie odpowiednia w populacji pacjentów pediatrycznych, u których redukcja dawki promieniowania na zdrowe tkanki jest ważna. Poprzez możliwość wybiórczej ochrony narządów krytycznych w określonym obszarze, zmniejszane jest ryzyko odległych następstw napromieniania.

Powyższe znajduje potwierdzenie w przeglądzie wytycznych praktyki klinicznej, w których wskazano, że protonoterapia może posiadać kilka istotnych przewag w porównaniu do innych technik radioterapii. Są one związane z fizycznymi właściwościami wiązki promieniowania protonowego i dotyczą w szczególności lepszej ochrony narządów, struktur i tkanek zdrowych oraz redukcji ryzyka uszkodzenia popromiennego i odległych następstw.

Uwzględniono także, że w odnalezionych badaniach profil bezpieczeństwa protonoterapii określano jako dobry. W większości badań leczenie protonami nie prowadziło do toksyczności ostrej lub później 4. lub 5. stopnia, jak również w większości badań nie raportowano występowania nowotworów wtórnych.

Należy jednak podkreślić, że brak jest danych długoterminowych z prospektywnych badań z grupą kontrolną odnoszących się do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii protonowej. Zgodnie z opiniami ekspertów powyższe wynika z trudności w projektowaniu badań z randomizacją w analizowanych grupach pacjentów. W większości oceniane jednostki chorobowe są rzadkimi typami nowotworów, a liczba pacjentów, którzy kwalifikowaliby się rocznie do leczenia technologią wnioskowaną ogranicza się do pojedynczych przypadków.

Odnosząc się do wnioskowanych wskazań:

- w zakresie Priorytetów nr 1 określonych przez MZ (wskazanie 1,2,3) – nie odnaleziono do dwóch wskazań dowodów naukowych pochodzących z przeglądów systematycznych. W zakresie wskazania nr 1 (Czaszkogardlaki dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.2)) odnaleziono dowody

precyzują zmiany nowotworowej i obejmują pacjentów ze zmianą złośliwą lub łagodną.

- w zakresie Priorytetów nr 2 określonych przez MZ (wskazanie 4, 5, 6) – nie odnaleziono do dwóch wskazań dowodów naukowych pochodzących z przeglądów systematycznych. W zakresie wskazania: oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego dzieci i dorosłych, stopień WHO I i II, gruczolaki przysadki mózgowej oraz nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego populacja oceniana była niejednorodna pod względem histopatologii guzów (zmiany łagodne i złośliwe lub różne stadia zaawansowania).
- w zakresie Priorytetów nr 3 określonych przez MZ (wskazania 7, 8, 9) – nie odnaleziono przeglądów systematycznych do wskazania: chłoniaki Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia. Dla pozostałych wskazań odnaleziono heterogenne dowody naukowe. Z uwagi na zróżnicowanie populacji pacjentów pod względem typów nowotworów włączonych do analiz wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa protonoterapii jako całości jest ograniczone.

Przegląd analiz ekonomicznych nie dostarczył jednoznacznych wyników co do efektywności kosztowej (opłacalności) terapii protonowej w leczeniu chorych na nowotwory głowy i szyi, zwłaszcza w populacji dorosłych.

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet płatnika publicznego objęcie finansowaniem przedmiotowych świadczeń wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) w wysokości odpowiednio: w populacji pediatrycznej od ok. 7,3 mln w 1. roku do 9,5 mln zł w 3. roku analizy, w populacji dorosłych od ok. 15 mln zł w 1. roku do ok. 18,6 mln zł w 3. roku analizy.

Według odnalezionych rekomendacji refundacyjnych terapia protonowa jest finansowana w 15 krajach (USA, Kanada, Australia, Nowa Zelandia, Niemcy, Francja, Czechy, Słowacja, Wielka Brytania, Szkocja, Walia, Szwecja, Dania, Niderlandy, Irlandia), przy czym zakres i sposób organizacji jest zróżnicowany.

W ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, prognozowane korzyści ze stosowania terapii protonowej (głównie poprawa jakości życia chorych wynikająca z lepszej ochrony tkanek zdrowych) uzasadniają poniesienie prognozowanych kosztów inkrementalnych i przemawiają za zasadnością poszerzenia kryteriów kwalifikacji do terapii protonowej w populacji pediatrycznej i młodych dorosłych (do 40 r.ż.).

Podsumowując, Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe uważa za zasadne poszerzenie kryteriów kwalifikacji do terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku we wskazaniach w populacji pediatrycznej i młodych dorosłych (do 40 r.ż.), dla których odnaleziono dowody naukowe wskazują na skuteczność protonoterapii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności poszerzenia kryteriów kwalifikacji do terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku w następujących wskazaniach:

1. Czaszko gardłaki dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.2, Priorytet 1);

2. Mięśniaki oczodołu dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C69.6, Priorytet 1);
3. Chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych wymagające konsolidacyjnej radioterapii w przebiegu leczenia onkologicznego (C69.6, Priorytet 1);
4. Oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego dzieci i dorosłych, stopień WHO I i II, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C70.0; C70.1; C70.9, Priorytet 2);
5. Gruczolaki przysadki mózgowej dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.1, Priorytet 2);
6. Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C43.2; C30.1, Priorytet 2);
7. Nowotwory dzieci o lokalizacji, w której optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych (różne, Priorytet 3);
8. Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki niezziarnicze dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia (C30-C39, Priorytet 3);
9. Nowotwory złośliwe dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) (różne, Priorytet 3).

z zakresu leczenia szpitalnego, na podstawie art. 31 e-f ustawy o świadczeniach ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.).

Przedmiotowa lista stanowi propozycję rozszerzenia wskazań w ramach kryteriów kwalifikacji pacjentów do świadczenia „Terapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” podlegającemu refundacji na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (tj. Dz.U. 2021 poz. 290 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Czaszkogardlaki to łagodne guzy (I° wg klasyfikacji WHO) pochodzenia nabłonkowego zaliczane do guzów ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W większości są to zmiany o charakterze łagodnym. Postać złośliwa guza jest niezwykle rzadka. Czaszkogardlaki cechują się skłonnością do niszczenia otaczających struktur (podwzgórze, przysadka, trzecia komora, skrzyżowanie nerwów wzrokowych, nerwy wzrokowe, naczynia krwionośne), naciekania i tendencją do nawrotów. Czaszkogardlak stanowi 2–5% guzów OUN w populacji ogółem; u dzieci 5,6–14,1%. Częstość występowania czaszkogardlaków w całej populacji szacowana jest na 1–3/100 000, z kolei zapadalność na 0,5–2/młn/rok. Leczenie złośliwych postaci czaszkogardlaków jest trudne a rokowanie niekorzystne.

Mięśniaki to heterogeniczna, szeroka grupa rzadkich nowotworów złośliwych tkanki łącznej i tkanek miękkich. Z wyjątkiem mięśniakomięsaka prądkowanokomórkowego (ang. rhabdomyosarcoma, RMS), większość mięśniaków oczodołu to zmiany, dla których w literaturze światowej opisanych jest mniej niż 40–50 przypadków. Mięśniaki zlokalizowane w oczodole stanowią 3–5% guzów oczodołu u dorosłych i 4–7% u dzieci.

Chłoniaki obejmują niejednorodną grupę nowotworów złośliwych układu chłonnego, które powstają w wyniku proliferacji klonalnej limfocytów i należą do nowotworów promieniowrażliwych. Chłoniaki

oczodołu to przede wszystkim zmiany o niskim stopniu złośliwości, wolno rozwijające się, powodujące stopniowy wytrzeszcz gałki ocznej, pogorszenie ostrości widzenia i widzenie podwójne (diplopię) oraz ograniczają mobilność gałki ocznej. Chłoniaki oczodołu stanowią 1–2% chłoniaków nieziarniczych, 8–10% procent wszystkich chłoniaków pozawęzłowych oraz 50–60% wszystkich chłoniaków przydatków oka.

Oponiaki są łagodnymi lub złośliwymi nowotworami wywodzącymi się z warstw oponowych mózgu lub rdzenia kręgowego. Należą do najczęstszych pierwotnych nowotworów OUN. Stanowią średnio, niezależnie od rasy i uwarunkowań geograficznych, 20–28% przypadków w tej grupie nowotworów (przy czym część źródeł wskazuje na szerszy zakres – od 14% do 28%). Współczynnik chorobowości dla oponiaków wewnątrzczaszkowych waha się pomiędzy 1,5–3,1 przypadków/100 tys. populacji.

Gruczolaki przysadki mózgowej są zwykle niezłośliwe i stanowią 10–15% wszystkich guzów wewnątrzczaszkowych. Klinicznie dzieli się je na gruczolaki czynnościowe (powodujące nadmierną produkcję hormonów) oraz gruczolaki nieczynne hormonalnie. Gruczolaki nieczynne hormonalnie rosną wolno i nie wywołują żadnych objawów czy zmian biochemicznych. Wykrywane są zazwyczaj przypadkowo lub w badaniach autopsyjnych. Badania epidemiologiczne wskazują, że wskaźniki zapadalności na gruczolaki przysadki oraz chorobowości stale rosną (zapadalność: 3,9–7,4 przypadków na 100 tys. osób rocznie; chorobowość: 76–116 przypadków na 100 tys. osób).

Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego są nowotworami występującymi stosunkowo rzadko. Możliwe jest występowanie zarówno nowotworów złośliwych jak i łagodnych. Do najczęściej spotykanych zalicza się nowotwory pochodzenia nabłonkowego (w szczególności raka podstawnokomórkowego, a następnie raka płaskonabłonkowego). Zmiany nowotworowe w uchu środkowym, w porównaniu z innymi guzami głowy i szyi, występują bardzo rzadko. W Polsce stwierdzanych jest kilkadziesiąt przypadków nowotworów ucha środkowego rocznie. Szacuje się, że czerniak ucha stanowi 7–13% wszystkich czerniaków skóry głowy i szyi.

Chłoniak Hodgkina (ang. Hodgkin lymphoma, HL) jest rzadkim monoklonalnym nowotworem limfoidalnym charakteryzującym się następującymi czterema cechami: zwykle występuje u młodych dorosłych, zwykle pojawia się w węzłach chłonnych szyjnych, obejmuje rozproszone duże jednojądrzaste komórki Hodgkina i wielojądrowe komórki Reeda-Sternberga, otoczone skupiskiem nienowotworowych komórek odczynowych, charakterystyczne komórki nowotworowe są często otoczone przez limfocyty T. Chłoniaki nie-Hodgkina (ang. non-Hodkin lymphoma, NHL), w przeszłości zwane nieziarniczymi, są grupą nowotworów złośliwych tkanek limfatycznych pochodzących z prekursorów komórek B, dojrzałych komórek B, prekursorów komórek T i dojrzałych komórek T. Kategoria ta obejmuje różne podtypy, o różnej epidemiologii, etiologii, różnych cechach immunofenotypowych, genetycznych i klinicznych oraz różniących się odpowiedzią na leczenie. Zachorowalność na HL ma charakter stały i w krajach rozwiniętych wynosi 2–3 przypadków, a śmiertelność 0,4 przypadku na 100 tys. na rok. Chłoniaki nieziarnicze stanowią 3–5% wszystkich nowotworów. Zapadalność na NHL jest zróżnicowana geograficznie i wynosi 2–18 zachorowań na 100 tys. przypadków rocznie.

Nowotwory złośliwe jamy nosowej, zatok przynosowych występują rzadko i stanowią ok. 3% wszystkich nowotworów złośliwych głowy i szyi. Stanowią grupę nowotworów, którą charakteryzują: zróżnicowanie histologiczne i zróżnicowanie zachowania biologicznego. Nowotwory złośliwe gardła obejmują nowotwory części ustnej gardła, części kraniowej gardła oraz części nosowej gardła. Częstość występowania złośliwych nowotworów jamy nosowej i zatok przynosowych cechuje zróżnicowanie geograficzne. Szacuje się, że rocznie w Polsce diagnozuje się ok. 160 nowych przypadków, z kolei rak krtani i gardła stanowi 4% wszystkich nowotworów u mężczyzn i 0,5% nowotworów u kobiet.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego oraz biorąc pod uwagę opinie ekspertów klinicznych do opcji terapeutycznych w ocenianych wskazaniach alternatywnych dla protonoterapii należy zaliczyć:

- techniki radioterapii fotonowej z modulacją intensywności wiązki promieniowania (ang. intensity-modulated radiation therapy, IMRT);
- techniki radioterapii łukami dynamicznymi (ang. volumetric modulated arc therapy, VMAT);
- techniki stereotaktyczne (np. GammaKnife).

Opis wnioskowanego świadczenia

Radioterapia protonowa to rodzaj leczenia promieniowaniem jonizującym (radioterapii) wykorzystujący promieniowanie protonowe. Skutki biologiczne obserwowane po zastosowaniu wiązki protonowej w zasadzie są takie same jak po użyciu wiązki fotonowej (względna skuteczność biologiczna – WSB – protonów wynosi około 1,1), jednakże z uwagi na sposób deponowania dawki w napromienianej materii pozwala na uzyskanie jej korzystniejszego rozkładu z precyzyjnym skoncentrowaniem w zdefiniowanym obszarze i lepszą protekcję otaczających tkanek zdrowych.

Z uwagi na właściwości wiązki protonowej podstawowe wskazania do radioterapii protonowej obejmują nowotwory o małej promieniowrażliwości (wymagające podania dużej dawki) umiejscowione w obrębie albo w sąsiedztwie szczególnie wrażliwych narządów krytycznych. Ze względu na rozpraszanie dawki na określonych głębokościach protony znajdują zastosowanie do napromieniania guzów głęboko położonych.

Terapia protonowa w leczeniu nowotworów może być stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi opcjami terapeutycznymi takimi jak leczenie chirurgiczne, chemioterapia, terapia celowana molekularnie lub inne metody radioterapeutyczne.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Ze względu na zróżnicowany poziom dostępnych dowodów naukowych oraz stopień szczegółowości opisu populacji pacjentów włączanych do badań klinicznych, w analizie skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono najlepsze dostępne dowody naukowe dla wskazań zdefiniowanych zgodnie z kodami ICD-10. W przypadkach, gdy nie zidentyfikowano dostępnych dowodów naukowych bezpośrednio odnoszących się do sprecyzowanego kodami wskazania, do oceny włączono badania uwzględniające szerszą, sugerowaną analizą wytycznych i opiniami ekspertów populację pacjentów.

Czaszko gardłaki dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.2; Priorytet 1)

Nie odnaleziono dowodów odnoszących się bezpośrednio do czaszko gardlaków złośliwych. Z uwagi na zalecenia dot. protonoterapii czaszko gardlaków, niezależnie od typu morfologicznego i stopnia złośliwości, przedstawiono najlepsze dostępne dowody naukowe odnoszące się do czaszko gardlaków

ogółem (brak sprecyzowanego typu zmiany nowotworowej – łagodna/złośliwa). Dla tak poszerzonego wskazania odnaleziono:

- 2 przeglądy systematyczne w populacji pediatrycznej:
 - Laprie 2015 - we wskazaniu czaszkiogardlak włączono 4 badania, w tym 1 badanie dotyczące terapii protonami i 3 badania dotyczące terapii fotonami. Populacja: we wskazaniu czaszkiogardlak łącznie: n=97, w tym 16 pacjentów leczonych protonami;
 - Leroy 2016 - we wskazaniu czaszkiogardlaka: 3 badania (1 porównawcza seria przypadków, 2 badania retrospektywne). Populacja: n=650 pacjentów;
- Dwa pierwotne badania będące opisem serii przypadków w populacji dorosłych pacjentów:
 - Rutenberg 2020 – retrospektywna analiza 14 pacjentów u których zastosowano terapię protonową techniką podwójnie rozproszonej wiązki u pacjentów z rozpoznaniem czaszkiogardlaka. Okres obserwacji klinicznej wynosił 29 mies, a obserwacja radiograficzna 26 mies;
 - Fitzek 2006 – w badaniu przedstawiono opis 15 pacjentów leczonych protonoterapią w latach 1981-1988. Mediana czasu obserwacji pacjentów żyjących (n=11) wynosiła 13,1 mies.

W przeglądzie Laprie 2015 wskazano, że zarówno PRT jak i CIRT są obiecującymi terapiami w leczeniu pediatrycznych guzów mózgu. W badaniu Luu 2006 (zawartym w przeglądzie) przeżycie całkowite 16 pacjentów leczonych PRT przy medianie okresu obserwacji 60,2 mies. wyniosło 80%. Korzyści ze zmniejszenia występowania późnych efektów napromieniania bez zmian w przeżyciu raportowano w przypadku większości pediatrycznych guzów mózgu leczonych z zastosowaniem PRT. W przeglądzie Leroy 2016 spośród 23 włączonych badań 3 dot. zastosowania radioterapii protonowej u pacjentów z czaszkiogardlakami. W badaniu Bishop 2014 raportowano porównywalne 3-letnie przeżycie całkowite w odniesieniu do pacjentów, u których w terapii czaszkiogardlaka zastosowano protonoterapię (n=21) w porównaniu do pacjentów leczonych IMRT (n=31) (94,1% vs 96,8; p>0,05). W przeglądzie oceniono również kontrolę lokalną, która w badaniu Winkfield 2009 wynosiła 100% w populacji 24 pacjentów.

Spośród badań pierwotnych jedno obejmowało wyłącznie populację osób dorosłych (Rutenberg 2020), natomiast drugie populację mieszaną z przewagą pacjentów dorosłych (Fitzek 2006) z czaszkiogardlakiem. Kontrola lokalna wahała się od 100% w okresie 3 lat (Rutenberg 2020), do 93% w okresie 5 lat i 85% w okresie 10 lat (Fitzek 2006). Przeżycie całkowite było wysokie i wynosiło 100% po 3 latach (Rutenberg 2020), 93% po 5 latach i 72% po 10 latach (Fitzek 2006). Leczenie było dobrze tolerowane przez pacjentów, nie zaobserwowano poważnych ostrych powikłań (≥3. stopnia). W badaniu Rutenberg 2020 żaden pacjent nie zgłosił utraty lub pogorszenia ostrości wzroku po radioterapii. Późna toksyczność obejmowała endokrynopatie st. 2 (n=4, 29%), bezsenność st. 2 (n=1, 7%) oraz uszkodzenie płata czołowego st. 1 (n=1, 7%).

Mięsaki oczodołu dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C69.6; Priorytet 1)

Odnaleziono trzy badania pierwotne:

- 2 serie przypadków:
 - Casey 2019 – badanie kohortowe retrospektywne, do którego włączano 76 pacjentów leczonych radykalną chemioradioterapią od 2000 do 2018 roku: pacjenci leczeni od stycznia 2000 r. do czerwca 2013 r. otrzymywali IMRT, natomiast pacjenci leczeni od lipca 2013 r. do czerwca 2018 r. otrzymywali terapię protonową (oprócz 4 pacjentów, którzy nie otrzymali terapii protonowej z powodu barier logistycznych

i/lub zdrowotnych uniemożliwiających podróż do centrum protonowego). Mediana obserwacji wynosiła 2 lata (zakres 0,5–5) dla terapii protonowej oraz 10 lat (zakres 1–17) dla terapii fotonowej.

- Indelicato 2019 – prospektywne badanie, do którego włączono 30 pacjentów leczonych protonoterapią w okresie wrzesień 2006–październik 2008. Mediana obserwacji wynosiła 4 lata;
- 1 badanie kohortowe.
 - Yock 2005 - badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, do którego włączono 7 pacjentów leczonych protonoterapią w okresie 1995-2001. Mediana obserwacji wynosiła 6,3 lata.

We wszystkich włączonych badaniach analizowano pacjentów pediatrycznych z mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym oczodołu. Przeżycie całkowite w okresie obserwacji w 3 badaniach wyniosło 100%. W jednym badaniu (Casey 2019) nie raportowano wyników wyłącznie dla lokalizacji oczodołu, lecz dla wszystkich pacjentów z mięśniakomięsakiem głowy i szyi, a 2-letnie OS wyniosło 84,1%. Jednocześnie w tym badaniu wykazano brak istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do przeżycia pomiędzy pacjentami leczonymi IMRT a PRT. W żadnym badaniu nie zaobserwowano wznów miejscowych u pacjentów leczonych PRT, natomiast w jednym badaniu (Casey 2019) odnotowano wznowy odległe, jednakże brak informacji czy wystąpiły u pacjentów z mięsakiem oczodołu.

Wyłącznie w dwóch badaniach raportowano dane odnoszące się do bezpieczeństwa. W badaniu Indelicato 2019 wystąpiła zarówno ostra jak i późna toksyczność. Raportowana nie-hematologiczna ostra toksyczność obejmowała: obrzęk okołoczodołowy, rumień, nadmierne łzawienie, światłoczułość, rumień spojówki oka. Natomiast w odniesieniu do późnej toksyczności u 18 pacjentów wystąpiła zaćma, u 4 poekspozycyjne zapalenie rogówki i spojówki skutkujące trwale obniżoną ostrością wzroku i u 1 przewlekłe zapalenie zatok. W badaniu Yock 2005 6 pacjentów zachowało dobre widzenie w leczonym oku i u żadnego nie zaobserwowano znaczącej patologii rogówki w wyniku napromieniania lub zespołu suchego oka. W badaniu Casey 2019 nie raportowano toksyczności odrębnie dla pacjentów z lokalizacją mięsaka w oczodole, jednakże nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania łącznej toksyczności stopnia ≥ 3 między PRT i IMRT.

Chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych wymagające konsolidacyjnej radioterapii w przebiegu leczenia onkologicznego (C69.6; Priorytet 1)

Odnaleziono jedno badanie pierwotne będące opisem serii przypadków, w którym analizowano mieszaną populację dorosłych pacjentów z chłoniakami o różnej lokalizacji w tym 4 pacjentów z indolentnym chłoniakiem oczodołu – Sachsman 2015. W okresie obserwacji (45 do 72 mies.) wszyscy pacjenci żyli, u 3 pacjentów raportowano brak choroby po zakończonym leczeniu, a u jednego pacjenta przeżycie z chorobą; nie odnotowano nawrotów miejscowych. Wszyscy czterej pacjenci dobrze tolerowali terapię protonową. Nie było przypadków ostrej toksyczności stopnia 3 lub wyższego. W późniejszym czasie u trzech pacjentów w leczonym oku rozwinęła się zaćma 3. stopnia.

Oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego dzieci i dorosłych, stopień WHO I i II, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C70.0; C70.1; C70.9; Priorytet 2)

Odnaleziono trzy przeglądy systematyczne, obejmujące badania pierwotne bez grupy kontrolnej z danymi zbieranymi retrospektywnie lub prospektywnie:

- dwa oceniały pacjentów z oponiakami złośliwymi w stadium II lub III wg klasyfikacji WHO:
 - Delgado-Lopez 2020;
 - Wu 2019;

- 1 badanie oceniające pacjentów z oponiakami w stadium I–III:
 - Li 2021a

Interwencje stosowane w badaniach włączonych do przeglądów były zróżnicowane i obejmowały samodzielne stosowanie protonoterapii lub PRT z innymi typami radioterapii (fotonową lub jonami węgla). W przeglądzie Li 2021a (8 badań oceniających wyłącznie PRT) u pacjentów z oponiakami mózgu w stadium I lub II wg WHO wykazano wysokie odsetki kontroli lokalnej (po 3. latach od leczenia 94–100%, po 5 latach od leczenia 69–99%, a w 10. roku 85–99%). W badaniu pierwotnym Imber 2019 włączonym do przeglądu Delgado-Lopez 2020 przeżycie całkowite w 1. i 2. roku w populacji pacjentów z oponiakami w stadium II (n=6) i III (n=1) wyniosło odpowiednio 94% i 73%. Mediana PFS: 22,6 mies.

W 3 badaniach z przeglądu Wu 2019 oceniano wyłącznie protonoterapię, w pozostałych 7 badaniach oceniano również inne rodzaje radioterapii. Wskaźniki całkowitego przeżycia w ostatnim okresie obserwacji lub po 5 latach wahały się od 71,4% do 100% z lepszym rokowaniem dla oponiaków atypowych niż dla złośliwych. Najczęstszym działaniem niepożądanym była martwica popromienna, występujące w 3,9% określonych przypadków. Na podstawie badań oceniających wyłącznie protonoterapię przeżycie całkowite oraz kontrola lokalna mieściły się w zakresie odpowiednio 81,2–100% oraz 71,1–86,4% jednakże należy podkreślić, że zdecydowana większość pacjentów była w III stadium zaawansowania (wykraczającym poza przedmiotowe analizowane wskazanie).

W przeglądzie Li 2021a 8 badań oceniało stosowanie protonoterapii bez skojarzenia z innym typem radioterapii. 5.-letnie przeżycie całkowite oceniono wyłącznie w 3 badaniach i wahało się od 82–92%. Autorzy ocenili, że skuteczność terapii jonami węgla i protonoterapii jest zbliżona (nie wykazano różnicy we wskaźnikach przeżycia i kontroli lokalnej).

Jeśli chodzi o różnice w stopniu zaawansowania oponiaka, zaobserwowano lepsze wyniki w dłuższym czasie obserwacji w przypadku oponiaków atypowych w porównaniu do anaplastycznych. Jednakże wiele badań obejmowało pacjentów w różnych stadiach zaawansowania tym samym jednoznaczne wnioskowanie jest utrudnione.

Gruczolaki przysadki mózgowej dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.1; Priorytet 2)

Nie odnaleziono dowodów odnoszących się bezpośrednio do złośliwych gruczolaków przysadki mózgowej. Przedstawiono najlepsze dostępne dowody naukowe odnoszące się do gruczolaków przysadki mózgowej ogółem (brak sprecyzowanego typu zmiany nowotworowej lub zmiany łagodnej).

Odnaleziono 5 badań typu opis serii przypadków:

- Kennedy 2015 – retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej opisujące 17 pacjentów leczonych protonoterapią w latach 2007–2013. Mediana okresu obserwacji wynosiła 3 lata;
- Lim 2020 – retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej opisujące 5 pacjentów z gruczolakami leczonych protonoterapią w latach 1997–2018. Mediana okresu obserwacji wynosiła 66 mies;
- Petit 2008 – retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej opisujące 38 pacjentów leczonych protonoterapią w latach 1992–2005. Mediana okresu obserwacji wynosiła 62 mies;
- Ronson 2006 – retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej opisujące 47 pacjentów leczonych protonoterapią w okresie 31.01.1991–02.03.2001. Mediana czasu obserwacji pacjentów w odniesieniu do oceny odpowiedzi na leczenie:
 - radiograficzna (radiologiczna): 47 mies n=44 (93,2%);
 - endokrynologiczna: 83 mies n=21 (91,3%) (na 23 pacjentów z gruczolakami wydzielającymi);

- o subiektywna: 90 mies n=42 (89,4%);

W odniesieniu do oceny komplikacji:

- o wizualna: 80 mies n=43 (91,5%);
 - o endokrynologiczna: 74 mies n=37 (80,9%).
- Wattson 2014 – retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej opisujące 165 pacjentów leczonych protonoterapią w latach 1992–2012. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,3 roku.

Badanie Kennedy 2015 oceniało łagodne gruczolaki przysadki, w pozostałych nie sprecyzowano typu nowotworu (złośliwy/łagodny). Wszystkie badania obejmowały populację mieszaną pod względem wieku – zarówno dzieci i dorosłych (zakres 10–84 lat), jednakże nie przedstawiono wyników odrębnie dla subpopulacji dzieci i dorosłych. W 3 badaniach raportowano przeżycie całkowite, które wynosiło odpowiednio 87,2% (Ronson 2006, n=47) oraz 100% (w 3. roku w badaniu Kennedy 2015, n=17; w 6. roku w badaniu Lim 2020, n=5). W 4 badaniach nie odnotowano wtórnych nowotworów złośliwych (Ronson 2006, Petit 2008, Wattson 2014, Lim 2020). Najczęściej obserwowanym skutkiem ubocznym po PRT była niedoczynność przysadki (Kennedy 2015: 64,7%, Wattson 2014 - w 3. roku: 45%, w 6. roku: 62%). W badaniu Wattson 2014 wskazano, że ryzyko wystąpienia niedoczynności przysadki mózgowej wiązało się istotnie z objętością tarczową stereotaktycznej terapii protonowej (HR 1,28 [95% CI: 1,08–1,51; p=0,004]).

Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C43.2; C30.1; Priorytet 2)

Odnaleziono 1 badanie typu opis przypadków (Kang 2019) obejmujące 37 pacjentów z przywójakiem okolicy głowy i szyi w wieku od 14 do 82 lat (mediana 49 lat). Okres obserwacji wyniósł 5,6 roku. Tylko dwóch pacjentów (5%) miało zmianę złośliwą. 5-letnie przeżycie całkowite wyniosło 97% (95% CI: 80–100%), a 5-letnie przeżycie wolne od nawrotu choroby 97% (95% CI: 81–100%). Zaobserwowano poprawę u 26 pacjentów w występowaniu objawów choroby takich jak dyzartria, szum w uszach, ból/uścisk ucha czy ból głowy. W grupie badanych wystąpiły dwa zgony (wtórnie do przerzutowego raka piersi). W zakresie bezpieczeństwa wystąpił jeden przypadek (2,7%) toksyczności ostrej st. 3 obejmujący upośledzenie słuchu oraz 2 przypadki (5,4%) toksyczności późnej st. 3 również związanej z upośledzeniem słuchu i 1 przypadek (2,7%) zapalenia ucha st. 3.

Nowotwory dzieci o lokalizacji, w której optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych (różne kody ICD-10; Priorytet 3)

Odnaleziono pięć przeglądów systematycznych, które obejmowały badania pierwotne oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo protonoterapii u pacjentów dorosłych i dzieci z nowotworami o różnej lokalizacji:

Z uwagi na zróżnicowanie populacji pacjentów włączonych do analizy wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa protonoterapii w tej grupie wskazań jako całości jest niezasadne. Najniższe wskaźniki przeżycia całkowitego wynosiły 64% w przypadku pacjentów z mięśniakomięsakiem prądkowanokomórkowym po 5 latach (przegląd Leroy 2016). W większości analizowanych wskazań (wyściółczak, rdzeniak zarodkowy, mięsak Ewinga, glejak, inne nowotwory OUN) wskaźniki przeżycia całkowitego wynosiły ponad 75% w 3., 5. lub 6. roku, a nawet 100% w przypadku glejaka o niskiej złośliwości po 8 latach analizy. W badaniach raportowano również zbliżone wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji/przeżycia wolnego do choroby. 3-letnia kontrola lokalna choroby utrzymywała się na poziomie powyżej 80% pacjentów, z kolei 5-letnia kontrola lokalna uzyskiwana była u ponad 70% pacjentów niezależnie od rodzaju nowotworu. Podsumowanie wniosków płynących z włączonych przeglądów systematycznych wskazuje,

że protonoterapia zapewnia co najmniej równoważne wyniki leczenia w porównaniu do radioterapii fotonowej przy relatywnie niskim ryzyku związanej z jej zastosowaniem toksyczności.

Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia (C30–C39)

Odnaleziono 7 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej typu opis serii przypadków:

- Hoppe 2014 – prospektywne badanie, bez grupy kontrolnej, do którego włączono 15 pacjentów z chłoniakiem Hodgkina z zajęciem śródpiersiem w okresie pomiędzy wrześniem 2009 r. a czerwcem 2013 r. Mediana okresu obserwacji wynosiła 32 mies;
- König 2019 – retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej opisujące 20 pacjentów leczonych protonoterapią w okresie 10.2014–02.2017. Mediana okresu obserwacji wynosiła 32 mies.
- Li 2011 – retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej opisujące 20 pacjentów leczonych protonoterapią w okresie 07.2007–02.2009. Pacjenci byli poddawani ocenie obrazowej w regularnych interwałach. Ostatnie dostępne inf. dot. pacjentów: grudzień 2009 r.
- Nanda 2017 – badanie obserwacyjne - bez grupy kontrolnej, rekrutacja pacjentów prospektywna w ramach protokołu obserwacji wyników (ang. *outcomes tracking protocol*). Włączono 59 pacjentów leczonych PRT w okresie 03.2009 – 04.2016, a mediana okresu obserwacji wynosiła 24,1 mies.
- Tseng 2020 – badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, rekrutacja pacjentów prospektywna w ramach protokołu obserwacji wyników (ang. *outcomes tracking protocol*; University of Florida) i badania rejestrowego (ang. *registry study*; University of Pennsylvania, Proton Collaborative Group) oraz retrospektywna (Proton Therapy Center Czech, Massachusetts General Hospital). Włączono 85 pacjentów leczonych PRT w okresie 2009-2017. Okres obserwacji wynosił:
 - dla całej kohorty: mediana 25,6 mies.
 - dla kohorty żyjących pacjentów: mediana 26,3 mies.
- Wray 2016 – badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, pacjenci leczeni byli w ramach protokołu obserwacji wyników (ang. *outcomes tracking protocol*). Włączono 22 pacjentów leczonych PRT w latach 2010-2014, a mediana okresu obserwacji wynosiła 36 mies.

Populacja włączona do 4 badań była zróżnicowana pod względem wieku i obejmowała zarówno dzieci jak i dorosłych. Badanie Wray 2016 dotyczyło wyłącznie dzieci w wieku od 6 do 18 lat, badanie Li 2011 i König 2019 obejmowało wyłącznie dorosłych. Włączeni do badań pacjenci mieli opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina (Hoppe 2017b, Tseng 2020, Nanda 2017, Wray 2016, König 2019, Hoppe 2014, Li 2011) lub chłoniaka nieziarniczego (Tseng 2020, Nanda 2017, König 2019, Li 2011). Pacjenci leczeni byli z powodu chłoniaka śródpiersia lub w badaniu raportowano u przynajmniej 70% pacjentów zajęcie śródpiersia. Protonoterapia stosowana u pacjentów włączonych do badań miała charakter konsolidacyjny (Hoppe 2017b, Tseng 2020, König 2019, Hoppe 2014) lub ratunkowy (Tseng 2020).

Jedynie w dwóch badaniach raportowano przeżycie całkowite, które osiągnęło w badaniu pediatrycznym Wray 2016 94% w 2. i 3. roku obserwacji. Natomiast w badaniu Tseng 2020 91% pacjentów przeżyło w okresie 2 lat; w badaniu zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w porównaniu do pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym (96% vs 81%).

W 5 badaniach raportowano przeżycie wolne od progresji/przeżycie wolne od nawrotu choroby, we wszystkich badaniach wskaźniki 2- lub 3-letnie wynosiły ponad 73%, a w 3 badaniach odsetek

sięgał ponad 92%. W badaniu Tseng 2020 również wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy typami chłoniaka, na korzyść pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (84% vs 52%).

W zakresie bezpieczeństwa nie odnotowano toksyczności powyżej 3. stopnia. Ze względu na lokalizację choroby nowotworowej i napromienianie śródpiersia w badaniach oceniano występowanie ostrej toksyczności płucnej (Hoppe 2017b – zwłóknienie płuc / zapalenie płuc / wysięk płucny: 4,3% st. 1 i 0% st. 2; Tseng 2020 – zapalenie płuc: st. 1 i 2 odpowiednio 23% oraz 23%; Nanda 2017 – 35,6% st. 1 i 5,1% st. 2; Konig 2019 – zapalenie płuc 10% st. 1./2; Hoppe 2014 – odpowiednio ostra i późna toksyczność 53,3% i 86,7% st. 1. W 4 badaniach raportowano również m. in. występowanie zapalenie przełyku (Hoppe 2017b – 34,7% st. 1 i 18,1% st. 2; Wray 2016 – 9,1% st. 2.; Konig 2019 – 55% st. 1/2; Hoppe 2014 – odpowiednio ostra i późna toksyczność 66,7% i 26,7% st. 1, 20% st. 2).

Nowotwory złośliwe dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) (różne kody ICD-10; Priorytet 3).

Odnaleziono cztery przeglądy systematyczne:

- Patel 2014 - 41 badań obserwacyjnych z których wyodrębniono 43 kohorty: PRT: 7 PRT+PHRT: 3 CIRT+PHRT: 2 PHRT: 30 Terapia cząstkami naładowanymi (różne typy): 1. Populacja: PHRT: 286, Terapia cząstkami naładowanymi (różne typy): 1186 pacjentów;
- Hwang 2020a - Liczba badań włączonych: Terapia protonowa (PRT), n=88, Terapia jonami węgla (CIRT), n=26, Terapia mieszania (MIX), n=22 (strategia I: 19 badań + strategia II: 3 badania nieuwzględnione w przeglądzie De Ruyschera 2012). Populacja: Pacjenci z nowotworami głowy i szyi, n=27 badań (PRT=11, CIRT=12, MIX=4); Pacjenci pediatryczni z guzami (ang. paediatric tumours), n=25 badań (PRT= 4, CIRT=0, MIX=1); Pacjenci z mięsakami, n=25 badań (PRT=12, CIRT=7, MIX=5); Pacjenci z nowotworami centralnego układu nerwowego (OUN), n=16 badań (PRT=12, CIRT=1, MIX=3) Pacjenci z nowotworami przewodu pokarmowego, n=15 (PRT=8, CIRT=3, MIX=4); Pacjenci z nowotworami narządu wzroku, n=14 badań (PRT=12, CIRT=1, MIX=1); Pacjenci z nowotworem w innych lokalizacjach (4 badania – nowotwory klatki piersiowej, 3 – rak prostaty, 2 – rak piersi, 1 – nowotwór skóry, 1 –ponowne naświetlanie guza w różnych miejscach, 3 – różne nowotwory/wskazania mieszane);
- Hwang 2020b - Liczba badań włączonych: n=179, Terapia protonowa (PRT), n=132, Terapia jonami węgla (CIT), n=29, Terapia mieszana (MIX), n=18. Populacja: Pacjenci z nowotworem głowy i szyi, n=32 (PRT=13, CIRT=15, MIX=4) Pacjenci pediatryczni z guzami, n=42 (PRT=41, MIX=1) Pacjenci z mięsakami, n=23 (PRT=12, CIRT=8, MIX=3) Dorośli pacjenci z nowotworami centralnego układu nerwowego (OUN), n=18 (PRT=16, MIX=2) Pacjenci z nowotworami przewodu pokarmowego (GIT), n=18 (PRT=11, CIRT=3, MIX=4) Pacjenci z nowotworami narządu wzroku, n=15 (PRT=13, CIRT=1, MIX=1) Pacjenci z nowotworem w innych lokalizacjach (7 badań – nowotwory klatki piersiowej, 13 – rak prostaty, 4 – rak piersi, 1 – nowotwór skóry, 1 –ponowne naświetlanie guza w różnych miejscach, 5 – różne nowotwory/wskazania mieszane);
- Zhang 2020 - Liczba badań włączonych: 44 badań: CIRT:7 PRT: 16 IMRT: 21. Populacja: dorośli i dzieci CIRT n=911; PRT n=599; IMRT n=772.

Dwa badania Hwang 2020a i 2020b obejmowały bardzo zróżnicowaną populację pacjentów z nowotworami o różnej lokalizacji i histologii, bez ograniczenia wiekowego i oceniały różne typy radioterapii: protonową, jonami węgla lub terapię mieszaną. Przegląd Zhang 2020 i Patel 2014 obejmował badania nad pacjentami z pierwotnymi złośliwymi nowotworami nosa i zatok przynosowych, ale również interwencje zróżnicowane: CIRT, PRT lub IMRT lub PHRT lub mieszane interwencje. Główne wnioski z przeglądów są następujące:

- 5-letnie OS (Patel 2014) oraz OS dla najdłuższego okresu obserwacji (Zhang 2020) nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy pacjentami z nowotworami złośliwymi zatok przynosowych i jamy nosowej leczonymi PRT vs IMRT (metaanaliza badań nie-RCT, Patel 2014: PRT vs IMRT: RR 1,39 (0,99–1,94); Zhang 2020: PRT vs IMRT: 66,2% pacjentów przeżyło vs 63,8%; $p=0,358$).
- W przeglądzie Hwang 2020a, we włączonym badaniu (Nakamura 2017) 5-letnie OS u pacjentów z nerwiakiem węchowym zarodkowym po PRT wynosiło w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego od 100% dla stopnia A do 76% dla stopnia C, u pacjentów, u których po PRT wykonano resekcję w obrębie twarzoczaszki 5-letnie OS ogółem (stopnień B i C) wynosiło 95%, dla stopnia B: 100%, stopnia C: 91% (Herr 2014).
- U pacjentów z czerniakiem błony śluzowej nosa i zatok lub z rakiem nosowo-zatokowym 2-letnie, 3-letnie oraz 5-letnie OS wynosiło odpowiednio: 67%, 46,1% i 51%, (przegląd Hwang 2020a).
- U pacjentów z rakiem ustnej części gardła w dwóch badaniach oceniano 2-letnie OS, które wynosiło 94,5% i 94,3% (przegląd Hwang 2020a).
- 5-letnie PFS oceniane w przeglądzie Patel 2014 było istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów z nowotworami złośliwymi zatok przynosowych i jamy nosowej leczonymi PRT w porównaniu do IMRT [RR 1,44 95% CI (1,01–2,05), $p=0,045$]. Przeżycie wolne od progresji dla najdłuższego całkowitego okresu obserwacji (Zhang 2020) nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami PRT vs IMRT jak również PRT vs CIRT.
- 3-letnie PFS nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy pacjentami z rakiem ustnej części gardła leczonymi PRT w porównaniu do IMRT (Blanchard 2016).
- 5-letnie PFS u pacjentów z nerwiakiem węchowym wyniosło 86% i wahało się w zależności od stopnia zaawansowania (najwyższe dla B: 90%; najniższe dla C: 39–85% w zależności od badania); u pacjentów z czerniakiem błony śluzowej nosa i zatok: 38%.
- 2-letnie PFS u pacjentów z rakiem ustnej części gardła: 88,6% (Gunn 2016), a 3-letnie PFS u pacjentów z rakiem nosowo-zatokowym ocenione w dwóch badaniach pierwotnych wyniosło odpowiednio 49% (Zenda 2011) i 63% (Dagan 2016).
- W zakresie bezpieczeństwa częstość występowania ostrej toksyczności stopnia 3. u pacjentów z rakiem ustnej części gardła nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami PRT vs IMRT (Blanchard 2016). Zastosowanie PRT wiązało się z kolei z istotną statystycznie redukcją wskaźnika stosowania rurki gastrostomijnej i utraty masy ciała (stopnia 3.) w 3. oraz 12. miesiącu obserwacji (Blanchard 2016). Częstość występowania martwicy popromiennej kości była niższa w grupie pacjentów leczonych IMPT w porównaniu do IMRT (2% vs 7,7%) (Zhang 2017).

Dodatkowo odnaleziono 30 badań pierwotnych, w tym 9 badań obserwacyjnych z grupą kontrolną. Badania obejmowały szereg wskazań z obszaru nowotworów głowy i szyi oraz schematów leczenia.

- W odniesieniu do badań z grupą kontrolną ustalono co następuje:

W 4 badaniach (Takagi 2014, Toyomasu 2018, Manzar 2020, Chou 2021) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą otrzymującą protonoterapię a grupami z innymi formami RT w odniesieniu do przeżycia całkowitego.

W badaniu Chou 2021 2-letnie PFS wyniosło 94% dla IMPT i 84% dla VMAT (brak danych o istotności statystycznej wyniku). W badaniu Yasuda 2021 przedstawiono wyniki wyłącznie dla grupy otrzymującej IMPT, w której odnotowano 1 (na 13 pacjentów) nawrót choroby w pierwotnym miejscu, u 2/13 pacjentów przerzuty odległe a u 10/13 pacjentów nie stwierdzono objawów choroby.

W 2 pozostałych badaniach (Takagi 2014, Toyomasu 2018) nie odnotowano różnic w PFS pomiędzy grupami otrzymującymi IMPT i RT jonami węgla. W żadnym badaniu z grupą kontrolną nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy dla porównania wyników kontroli lokalnej między grupami PRT vs CIT.

W badaniu Manzar 2020 wykazano przewagę PRT nad VMAT dla wszystkich pacjentów w odniesieniu do jakości życia w następujących obszarach: kaszel, odczuwanie zapachu/smaku i suplementacja.

W badaniu Sharma 2018 W 12. miesiącu w grupie PRT w porównaniu do VMAT odnotowano niższą (istotną statystycznie) jakość życia w zakresie: bólu, kserostomii, umiarkowanie ciężkiej suchości w ustach, natomiast wyższą w zakresie pełnienia ról społecznych. Punkty końcowe dotyczące toksyczności, w których wystąpiły różnice istotne statystycznie między grupami otrzymującymi protonoterapię a grupami z innymi formami radioterapii na korzyść PRT to: spadek masy ciała, konieczność założenia zgłębnika PEG/rurki gastrostomijnej, hospitalizacja w trakcie lub 60 dni od zakończenia RT, konieczność przyjmowania leków (np. morfiny) pod koniec RT, występowanie bólu, zapalenia błon śluzowych, bólu jamy ustnej. Punkt końcowy dla którego odnotowaną istotnie statystyczną różnicę na niekorzyść PRT to występowanie zapalenia skóry.

- W odniesieniu do badań bez grupy kontrolnej:

Przeżycie całkowite w zależności od okresu obserwacji, wynosiło: 1-roczone: 65,2% (dane z 1 badania), ok. 1,5 roczne: 54–96% (2 badania), 2-letnie: 76–89% (5 badań), 2-letnie z suboptymalnym pokryciem dawki: 17% (1 badanie), 3-letnie: 60–96% (5 badań), 5-letnie: 59–81% (3 badania).

PFS w zależności od okresu obserwacji, wynosiło: 1-roczone: 84–95% (2 badania), ok. 1,5-roczone: 93,5% (1 badanie), 2-letnie: 50–84% (6 badań), 3-letnie: 55–81% (4 badania), 5-letnie: 62% (1 badanie).

Nawrót lokalny (w badaniach o różnym okresie obserwacji) wystąpił u 0-19% pacjentów (6 badań), przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych: 7–13% (2 badania), przerzuty odległe: 4–42% (12 badań), mediana czasu do wznowy odległej: 8,6–12,7 miesiąca (2 badania).

Wyniki badania Grant 2020 wskazują na znaczące pogorszenie jakości życia pacjentów względem poziomu wyjściowego w 6. tygodniu leczenia oraz jego systematyczną poprawę w kolejnych punktach pomiarowych okresu follow-up.

Najczęstsze zdarzenia ostrej toksyczności po zastosowaniu PRT, niezależnie od stopnia (powyżej 10% pacjentów objętych badaniem), obejmowały zapalenie skóry, ból, (w tym konieczność zastosowania środków przeciwbólowych), zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, nudności/wymioty, zaburzenia smaku, dysfagia, kserostomia, kaszel, otalgia, zapalenie przełyku/gardła, utrata masy ciała. Toksyczność ostra w stopniu 4. i 5. nie wystąpiła. Najczęstsze zdarzenia toksyczności późnej, niezależnie od stopnia (powyżej 10% pacjentów objętych danym badaniem) obejmowały: zwłóknienie skóry, kserostomię, obrzęk limfatyczny, ubytek słuchu, zaburzenia widzenia, choroby zatok, zapalenie ucha środkowego, martwicę kości, zwłóknienie, krwotok, konieczność założenia zgłębnika PEG, dysfagię, zaburzenia smaku, martwicę mózgu, popromienną martwicę kości lub tkanek miękkich, łzawienie oczu, szczękoscisk. Toksyczność przewlekła w stopniu 4. raportowana była 8 pacjentów, w stopniu 5. u 3 pacjentów.

Ograniczenia

Najważniejsze ograniczenia analizy związane są z następującymi aspektami:

- niska jakość badań włączonych do przeglądów systematycznych, najczęściej bez grupy kontrolnej,
- krótki okres obserwacji w badaniach pierwotnych,
- niejednorodna populacja analizowana w badaniach (nowotwory o różnej lokalizacji i histologii, o różnym stopniu zaawansowania),
- niewielka liczebność populacji w badaniach klinicznych włączanych do przeglądów,
- brak definicji ocenianych punktów końcowych w wielu badaniach,
- zróżnicowane interwencje, typy badań i jednostki chorobowe w odnalezionych przeglądach systematycznych.

Mając na względzie powyższe, w szczególności niską jakość dostępnych dowodów naukowych oraz fakt, że populacja badana nie jest w pełni zgodna z ocenianymi wskazaniami, należy podkreślić, że przedstawione wyniki badań wtórnych oraz pierwotnych mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego wpływu ocenianej technologii na skuteczność i bezpieczeństwo terapii.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.);

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

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 PLN/QALY (3 x 55 586 PLN).

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

Na podstawie analizy zebranego materiału dowodowego oraz opinii ekspertów zwrócono uwagę na następujące kwestie:

- niejednorodna populacja pacjentów oceniana w zleceniu jak i w odnalezionych dowodach naukowych;
- wysoka szczegółowość wskazań oraz bardzo niska liczebność populacji docelowej (w wybranych wskazaniach eksperci wskazują, że jest to kazuistyka);
- niska jakość dowodów naukowych oceniających skuteczność kliniczną interwencji wnioskowanej;
- brak komparatora w większości badań pierwotnych, tym samym brak porównania bezpośredniego z terapią protonową.

Uwzględniając powyższe, uznano, że wyniki analizy ekonomicznej byłyby obciążone zbyt dużą niepewnością, aby można było na jej podstawie dokonać wiarygodnego wnioskowania o interwencji ocenianej. Tym samym odstąpiono od przeprowadzania modelowania ekonomicznego.

Zatem wnioskowanie dotyczące efektywności kosztowej terapii protonowej przedstawiono w oparciu o wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Odnalezione w ramach przeglądu analizy ekonomiczne (11 badań/analiz ekonomicznych, w tym 2 przeglądy systematyczne i 2 raporty HTA) odnoszą się przede wszystkim do oceny efektywności kosztowej protonoterapii w populacji chorych na nowotwory głowy i szyi.

Komparatorem dla protonoterapii w ramach zidentyfikowanych opracowań jest klasyczna radioterapia fotonowa, w tym również IMRT.

Zidentyfikowane dowody naukowe nie dostarczają jednoznacznych wyników co do efektywności kosztowej terapii protonowej w leczeniu chorych na nowotwory głowy i szyi.

Dwie analizy ekonomiczne (Lundkvist 2005, Raemakers 2013) wskazują na brak opłacalności zastosowania protonoterapii w leczeniu chorych na nowotwory głowy i szyi.

W odniesieniu do analiz dotyczących chorych na nowotwory jamy ustnej i gardła również nie wykazano efektywności kosztowej (Sher 2018, Li 2021b oraz Brodin 2021).

Należy jednak zaznaczyć, że potencjalnie protonoterapia może być kosztowo efektywna w odniesieniu do młodszych pacjentów, jednak wnioskowanie to jest ograniczone z uwagi na brak wysokiej jakości dowodów klinicznych.

Jedynie w badaniu Li 2020 wykazano efektywność kosztową zastosowania protonoterapii w leczeniu chorych na nowotwory zatok i jamy nosowej (ICER=23 611 USD/QALY, przy progu opłacalności 30 828 USD/QALY), która prowadzi do uzyskania 1,65 QALY przy dodatkowym koszcie 38 928 USD. Z kolei analiza warstwowa (podgrupy wiekowe) wykazała, że IMPT była bardziej opłacalna u młodszych niż u starszych pacjentów, przy czym terapia ta jest opłacalna tylko u pacjentów w wieku ≤56 lat.

Najważniejsze ograniczenia przeprowadzonej analizy dotyczą następujących kwestii:

- brak możliwości przeniesienia przedstawionych wyników na warunki polskie z uwagi na inną wysokość progu opłacalności oraz kosztów zarówno ocenianej interwencji jak i leczenia porównawczego;
- odmienna metodologia zidentyfikowanych analiz, co utrudnia porównanie wyników. Badania dla populacji dorosłych z nowotworami głowy i szyi uwzględniały różne stadia choroby,

podtypy nowotworów, czynniki ryzyka lub związaną z nimi toksyczność i zdarzenia niepożądane. W przypadku wskazań dla dorosłych wyniki były niespójne lub nie wykazały opłacalności.

Reasumując, opłacalność terapii protonowej zależy od określonego szczegółowego wskazania (stadium zaawansowania, podtyp, itd.) oraz populacji docelowej (np. wiek) a dostępne badania ekonomiczne mają ograniczoną użyteczność dla niniejszej oceny.

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

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

Po pierwsze, analiza wpływu na budżet płatnika (BIA) pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

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

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W analizie wpływu na budżet płatnika przeprowadzono oszacowanie przewidywanych skutków finansowych wprowadzenia proponowanych zmian do rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego w scenariuszu „nowym” zakładającym objęcie finansowaniem terapii protonowej w 9 ocenianych wskazaniach w porównaniu do scenariusza „istniejącego”, w którym przyjęto brak finansowania ze środków NFZ terapii protonowej onenianych wskazań.

Analiza została przedstawiona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 3-letnim horyzoncie czasowym.

W analizie uwzględniono koszty: zakwaterowania lub hospitalizacji – w zależności od stanu pacjenta, planowania radioterapii protonowej, zabiegu radioterapii (PBT oraz IMRT i RT stereotaktycznej), leczenia zdarzeń niepożądanych.

W każdym scenariuszu uwzględniono wyniki dla populacji pediatrycznej i populacji pacjentów dorosłych, założono wzrost populacji docelowej w stosunku do roku poprzedniego o 10% w wariancie podstawowym (5% w wariancie minimalnym, 20% w wariancie maksymalnym). Liczba pacjentów zarówno w scenariuszu „istniejącym” jak i „nowym” z uwagi na przyjęte założenia jest identyczna i łącznie dla wszystkich wskazań wynosi odpowiednio:

- Populacja pediatryczna: 90 (1. rok), 102 (2. rok) oraz 118 (3. rok);
- Populacja dorosłych: 302 (1. rok), 336 (2. rok) oraz 373 (3. rok).

Zgodnie z oszacowaniami średni koszt (wariant podstawowy analizy) w przeliczeniu na pacjenta na podstawie przyjętych założeń wynosi:

- Populacja pediatryczna: scenariusz „istniejący”: 36 824 zł; scenariusz „nowy”: 110 246 zł;
- Populacja dorosłych: scenariusz „istniejący”: 25 825 zł; scenariusz „nowy”: 71 120 zł.

Koszty wariantu podstawowego scenariusza „nowego” uwzględniającego finansowanie protonoterapii, IMRT i RT stereotaktycznej we wszystkich analizowanych wskazaniach w horyzoncie 3 lat wynoszą:

- Populacja pediatryczna: 1. rok: 10 914 352 zł; 2. rok: 12 369 599 zł; 3. rok: 14 309 928 zł;
- Populacja dorosłych: 1. rok: 23 626 054 zł; 2. rok: 26 285 941 zł; 3. rok: 29 180 524 zł.

Objęcie finansowaniem przedmiotowych świadczeń wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) we wszystkich latach analizy zarówno w ramach wariantu podstawowego analizy jak i analizy wrażliwości. W wariantcie podstawowym, w 3. letnim horyzoncie analizy, dodatkowe koszty scenariusza „nowego” w porównaniu do scenariusza „istniejącego” w populacji pediatrycznej i populacji osób dorosłych wynoszą:

- Populacja pediatryczna: 1. rok: 7 268 748 zł; 2. rok: 8 237 915 zł; 3. rok: 9 530 137 zł;
- Populacja dorosłych: 1. rok: 15 047 050 zł; 2. rok: 16 741 089 zł; 3. rok: 18 584 602 zł.

Koszty inkrementalne wg priorytetów określonych przez MZ również wskazują na dodatkowe koszty we wszystkich latach analizy i wynoszą:

- Populacja pediatryczna:
 - Priorytet I (wskazanie I–III): 1 534 514 zł (1. rok); 1 776 805 zł (2. rok); 2 099 861 zł (3. rok);
 - Priorytet II (wskazanie IV–VI): 888 403 zł (1. rok); 1 130 694 zł (2. rok); 1 372 986 zł (3. rok);
 - Priorytet III (wskazanie VII–IX): 4 845 832 zł (1. rok); 5 330 415 zł (2. rok); 6 057 290 zł (3. rok).
- Populacja dorosłych:
 - Priorytet I (wskazanie I–III): 1 743 863 zł (1. rok); 1 992 987 zł (2. rok); 2 242 110 zł (3. rok);
 - Priorytet II (wskazanie IV–VI): 2 092 636 zł (1. rok); 2 391 584 zł (2. rok); 2 690 532 zł (3. rok);
 - Priorytet III (wskazanie VII–IX): 11 210 551 zł (1. rok); 12 356 518 zł (2. rok); 13 651 960 zł (3. rok).

W celu oszacowania niepewności uzyskanych wyników w ramach analizy podstawowej przeprowadzono analizę wrażliwości, w której obliczono inkrementalne koszty wprowadzenia proponowanych rozwiązań przy uwzględnieniu wariantu minimalnego i maksymalnego. Wyniki inkrementalne analizy wrażliwości w wariantcie minimalnym jak i maksymalnym również wskazują na dodatkowe koszty dla płatnika publicznego w przypadku objęcia finansowaniem terapii protonowej we wszystkich ocenianych wskazaniach.

Ograniczenia

Najważniejsze ograniczenia analizy związane są z następującymi kwestiami:

Parametry uwzględnione w modelu analizy bazują głównie na opiniach eksperckich jako najlepszym dostępnym źródle danych wobec:

- fragmentaryzacji informacji;
- braku badań klinicznych o wysokiej lub umiarkowanej jakości;
- szczegółowości wskazań ujętych w zleceniu MZ.

Mała liczebność populacji docelowej dla niektórych wskazań może potencjalnie wpływać na niepewność oszacowań kosztów związanych z finansowaniem ze środków publicznych terapii protonowej w analizowanych wskazaniach.

Z uwagi na przyjęty w analizie horyzont czasowy (3 lata) nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych ujawniających się przynajmniej po 3 latach od radioterapii. Powyższe podejście przyjęto także z uwagi na ograniczone dane kliniczne pochodzące z badań o niskiej jakości o zazwyczaj krótkim okresie obserwacji. Nie uwzględniono również kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w stopniu niższym niż 3.

W modelu nie uwzględniono ewentualnych różnic w terapii (w tym: czasu napromieniania, liczby cykli, otrzymywanej dawki promieniowania) pomiędzy poszczególnymi wskazaniem ujętymi w analizie, oraz kosztów opieki terminalnej, w tym kosztów *best supportive care* (BSC) definiowanej jako koszty: obserwacji, łagodzenia bólu, opieki psychologicznej oraz opieki hospicyjnej; z perspektywy pacjenta, np. kosztów dojazdu do ośrodka zlokalizowanego w Krakowie; z perspektywy społecznej, w tym kosztów pośrednich definiowanych jako koszty utraconej produktywności pacjentów i ich opiekunów nieformalnych; amortyzacji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do opisu świadczenia

Na etapie analizy problemu zdrowotnego oraz w drodze konsultacji z ekspertami wskazano, że przedstawione w zleceniu MZ wskazania określone kodami ICD-10 mogą zostać poszerzone. Eksperti wskazali, że w przypadku:

- Wskazania 1 częściej występują zmiany łagodne niż złośliwe, które również kwalifikują się do protonoterapii. Odnaleziono dowody naukowe potwierdzają powyższe opinie.
- Wskazania 4 zmiany niezłośliwe również kwalifikują się do protonoterapii. Odnaleziono dowody naukowe potwierdzają powyższe.
- Wskazania 5 zmiany niezłośliwe również kwalifikują się do protonoterapii. Odnaleziono dowody naukowe potwierdzają powyższe.

Analiza kliniczna wskazała, że w wybranych wskazaniach brak jest dostępnych dowodów naukowych bezpośrednio odnoszących się do sprecyzowanych kodami wskazań (nowotworów złośliwych), tym samym wyniki włączonych badań uwzględniają szerszą populację pacjentów.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Wytyczne kliniczne

Odnaleziono wytyczne kliniczne dotyczące zastosowania protonoterapii w przedmiotowych wskazaniach opublikowane przez 11 organizacji:

- Alberta Health Services (AHS) 2019;
- American Imaging Management (AIM) 2021;
- European Head and Neck Society (EHNS)/ European Society for Medical Oncology (ESMO)/ European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) 2020;
- Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO)/ American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2021
- International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) 2018;
- National Health Service (NHS) 2019, 2020;
- National Cancer Institute (NCI) 2021;
- National Association for Proton Therapy (NAPT) 2018;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021;
- Melanoma Focus 2021;
- United Healthcare (UH) 2021.

Podsumowując, większość zidentyfikowanych wytycznych wskazuje, że protonoterapia posiada kilka istotnych zalet w porównaniu do innych technik radioterapii. Są one związane z fizycznymi właściwościami wiązki promieniowania protonowego – niską energią promieniowania na poziomie skóry, występowaniem jego maksymalnej dawki na pewnej, precyzyjnie określonej głębokości oraz szybkim spadkiem do zera energii oddziałującej na tkanki w głębszych obszarach ciała.

Większość wytycznych wskazuje, że największe potencjalne korzyści z protonoterapii mogą być osiągnięte w populacji pediatrycznej i młodych dorosłych.

Część wytycznych (m.in. AHS 2019, NAPT 2018, NHS 2020, NHS 2021) wymienia najważniejsze kryteria włączenia do protonoterapii, niezależnie od wskazania. Obejmują one: leczenie prowadzone z intencją wyleczenia; dobry stan ogólny pacjenta; przewidywane przeżycie pacjenta dłuższe niż 5 lat; wiek pacjenta do ok. 25. r.ż.; brak jakichkolwiek dowodów na obecność przerzutów odległych, z wyjątkiem niektórych nowotworów, które pozostają w tej fazie uleczalne.

Należy przy tym podkreślić, że wnioskowanie dotyczące zalet protonoterapii oparte jest na dowodach naukowych o stosunkowo niskiej jakości (badania dozymetryczne, badania kliniczne bez grupy kontrolnej, w tym opisy przypadków lub ich serii). Zostało to podkreślone w kilku zidentyfikowanych wytycznych (m.in. AHS 2019, NHS 2019, EHNS-ESMO-ESTRO 2020) wskazujących na istotne ograniczenia związane z: brakiem RCT porównujących protonoterapię z innymi opcjami leczenia nowotworów; stosowaniem protonoterapii w szeregu wskazań jedynie w ramach badań klinicznych.

Wytyczne NHS 2019 wskazują na brak wystarczających dowodów uzasadniających rutynowe wykorzystanie PRT w terapii nowotworów głowy i szyi.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w odniesieniu do poszczególnych wskazań:

- Czaszkogardlaki dzieci i dorosłych – PRT zalecana jest u dzieci i młodzieży oraz dorosłych poniżej 40. r.ż. W wytycznych nie odnaleziono rekomendacji dot. postępowania z czaszkogardlakami złośliwymi. Decyzje o leczeniu podejmowane są indywidualnie, a całkowita resekcja jest często technicznie trudna z uwagi na lokalizację guza w pobliżu ważnych struktur. Wytyczne wskazują na brak dowodów wysokiej jakości. [AHS 2019, NHS 2020, NCI 2021, NHS 2019]
- Mięsaki oczodołu dzieci i dorosłych – wysoce konformalny rozkład dawek jest szczególnie istotny u pacjentów z guzami okołogałkowymi i/lub naciekającymi oczodoł (bez względu

na typ histologiczny nowotworu). PRT jest jedną z form RT do rozważenia u dzieci i młodzieży oraz dorosłych poniżej 40. r.ż. w przypadku mięsaków OUN (brak zawężenia do oczodołu). W przypadku mięsaków zlokalizowanych poza OUN wytyczne nie są jednoznaczne. Wytyczne wskazują również na brak dowodów wysokiej jakości. [AHS 2019, NAPT 2018, NCI 2021e, NCCN 2021a, NCCN 2021b, NHS 2019]

- Chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych – wysoce konformalny rozkład dawek jest szczególnie istotny u pacjentów z guzami okołogałkowymi i/lub naciekającymi oczodoł (bez względu na rodzaj nowotworu). PRT jest jedną z form RT do rozważenia u dorosłych poniżej 30. r.ż. (brak zawężenia do oczodołu). Zaawansowane formy RT (w tym PRT) w określonych przypadkach mogą oferować istotne korzyści w zakresie oszczędzania zagrożonych narządów krytycznych, unikania późnych powikłań i wtórnych nowotworów. Część wytycznych nie rekomenduje PRT w terapii chłoniaków (brak zawężenia do oczodołów) (NHS 2019, NHS 2019a). Brak jest dowodów wysokiej jakości, na co wskazują szczególnie wytyczne NHS. [NAPT 2018, UH 2021, NCI 2021c, NCCN 2021a, NCCN 2021b, NHS 2019, NHS 2019a]
- Oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego dzieci i dorosłych, stopień WHO I i II – u pacjentów z guzami, które rozwijają się wewnątrzczaszkowo, wysoce konformalny rozkład dawek ma kluczowe znaczenie. PRT zalecana jest u dorosłych poniżej 40. r.ż. (AHS 2019). Wskazania do radioterapii obejmują: pacjentów, u których lokalizacja lub kształt guza wyklucza operację, pacjentów z objawową chorobą resztkową lub w leczeniu nawrotów. Z uwagi na brak dowodów wysokiej jakości PRT nie jest zalecana przez UH 2021. [AHS 2019, NCCN 2021c, NHS 2019, UH 2021]
- Gruczolaki przysadki mózgowej dzieci i dorosłych – u pacjentów z guzami, które rozwijają się wewnątrzczaszkowo, wysoce konformalny rozkład dawek ma kluczowe znaczenie. PRT zalecana u dzieci i młodzieży (AHS 2019).
- Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego dzieci i dorosłych – w zakresie nowotworów ucha wytyczne nie precyzują szczegółowo roli PRT. Rekomendacje ograniczone są do ogólnych wskazań dla nowotworów głowy i szyi. W przypadku mięsaków ucha zalecenia są analogiczne do wskazania 2 (Mięsaki oczodołu dzieci i dorosłych). [AHS 2019, NCI 2021e, NHS 2019]
- Nowotwory dzieci o lokalizacji, w której optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych – wytyczne wskazują na kluczowe znaczenie ochrony narządów krytycznych u dzieci poddawanych RT. W takich przypadkach PRT może oferować unikalne korzyści – oszczędzenie narządów krytycznych, unikanie późnych powikłań i wtórnych nowotworów. Brak jest szczegółowych wytycznych. [AHS 2019, AIM 2021, NAPT 2018, NCCN 2021a, NCCN 2021b, NCCN 2021c, NHS 2019]
- Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki niezmiernicze dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia – PRT jest jedną z form RT do rozważenia u dzieci i młodzieży oraz dorosłych poniżej 30. r.ż. w przypadku chłoniaków śródpiersia. Zaawansowane formy RT (w tym PRT) w określonych przypadkach mogą oferować istotne korzyści w zakresie oszczędzania zagrożonych narządów krytycznych, unikania późnych powikłań i wtórnych nowotworów. PRT należy rozważyć szczególnie w sytuacjach, w których napromienianie śródpiersia obejmowałoby lewą stronę serca lub zwiększałoby ryzyko raka piersi u młodych kobiet. Część wytycznych nie rekomenduje PRT w terapii chłoniaków (AIM 2021, NHS 2019, NHS 2019a). Brak jest dowodów wysokiej jakości. [AHS 2019, NAPT 2018, UH 2021, NCI 2021a, NCI 2021b, NCI 2021c, NCCN 2021d, NCCN 2021e, ILROG 2018, AIM 2021, NHS 2019, NHS 2019a]
- Nowotwory złośliwe dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) – PRT można rozważyć w przypadkach, w których RT fotonowa nie może być zastosowana z uwagi na ograniczenia

tkanek zdrowych. U pacjentów z guzami naciekającymi podstawę czaszki i/lub zatokę jamistą i/lub guzami, które rozwijają się wewnątrzczaszkowo lub wykazują rozległe nacieki okołonерwowe, wysoce konformalny rozkład dawek ma kluczowe znaczenie. U takich pacjentów PRT może zapewnić pewne unikalne korzyści. PRT jest jedną z form RT do rozważenia u dzieci i młodzieży oraz dorosłych poniżej 40. r.ż. w celu oszczędzenia zagrożonych narządów krytycznych, unikania późnych powikłań i wtórnych nowotworów. [AHS 2019, ASCO 2021, NCI 2019, NHS 2020, NAPT 2018, EHNS-ESMO-ESTRO 2020, NCI 2021f, NCCN 2021a, NCCN 2021b, NCCN 2021c, NHS 2019]

Rekomendacje refundacyjne

Zgodnie odnalezionymi rekomendacjami refundacyjnymi w 15 krajach (USA, Kanada, Australia, Nowa Zelandia, Niemcy, Francja, Czechy, Słowacja, Wielka Brytania, Szkocja, Walia, Szwecja, Dania, Niderlandy, Irlandia) terapia protonowa jest finansowana dla obywateli, a zakres i sposób organizacji jest zróżnicowany. W 4 krajach (Słowacja, Belgia, Nowa Zelandia, Australia) rozpoczęto budowę centrum protonoterapii, a dostęp do terapii protonowej zapewniany jest poprzez leczenie poza granicami kraju, w pozostałych krajach istnieją centra/ośrodki oferujące radioterapię protonową dla pacjentów z nowotworami o różnej histologii i lokalizacji. W odniesieniu do ocenianych wskazań odnaleziono następujące rekomendacje:

- Czaszkogardlaki dzieci i dorosłych – są refundowane w populacji pediatrycznej w Kanadzie, Wielkiej Brytanii, USA, Francji. Nie odnaleziono bezpośredniej informacji wskazującej, aby rekomendowano finansowanie terapii protonowej u dorosłych pacjentów z czaszkogardlakami.
- Mięsaki oczodołu dzieci i dorosłych – w populacji dzieci i dorosłych w Kanadzie, USA, Wielkiej Brytanii i Francji refundacją objęte są mięśniakomięsaki i/lub mięsaki u dorosłych, nie wskazano dokładnej lokalizacji.
- Chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych – w Kanadzie i USA odnaleziono jedynie wskazania ogólne do chłoniaków, chłoniaków z komórek B i chłoniaków Hodgkina w populacji dzieci i osób poniżej 30. r.ż.
- Oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego dzieci i dorosłych, stopień WHO I i II – w Kanadzie refundowana jest protonoterapia w łagodnych oponiakach u osób dorosłych, leczenie dla tych pacjentów jest zapewnione także w Niemczech. Natomiast w USA i Holandii wskazane są złośliwe lub łagodne nowotwory OUN/złośliwe lub łagodne nowotwory rdzenia kręgowego i okolicy okołordzeniowej, nowotwory mózgu.
- Gruczolak przysadki mózgowej dzieci i dorosłych – jedynie w Niemczech jednoznacznie wskazano na refundację terapii protonowej w niniejszym wskazaniu. Natomiast w Kanadzie, USA i Francji rekomendowane jest finansowanie protonoterapii odpowiednio w guzach przysadki i szyszyniakach lub ogólnie w nowotworach OUN lub guzach mózgu.
- Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego dzieci i dorosłych – w Niemczech finansowane jest leczenie nerwiaków słuchowych i osłonkowych w obrębie nerwu przedsionkowo-ślimakowego. W innych krajach tj. USA, Francji i Holandii odnaleziono ogólnie wskazania odnoszące się do nowotworów głowy i szyi.
- Nowotwory dzieci o lokalizacji, w której optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych – pozytywne rekomendacje refundacyjne odnaleziono w Wielkiej Brytanii, USA, Holandii i Niemczech.
- Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze dzieci i dorosłych – są refundowane w Kanadzie, USA, Niemczech oraz we Francji w populacji dzieci oraz w Holandii w populacji dorosłych.
- Nowotwory złośliwe dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy

czaszki – są refundowane w populacji dorosłych w Kanadzie oraz bez wskazania populacji docelowej, w USA, Francji, Niemczech i Danii.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.04.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma DLG.742.11.2021.GK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny zasadności poszerzenia kryteriów kwalifikacji do terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku w dziewięciu wskazaniach: Czaszko gardłaki dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.2, Priorytet 1); Mięsaki oczodołu dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C69.6, Priorytet 1); Chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych wymagające konsolidacyjnej radioterapii w przebiegu leczenia onkologicznego (C69.6, Priorytet 1); Oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego dzieci i dorosłych, stopień WHO I i II, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C70.0; C70.1; C70.9, Priorytet 2); Gruczolaki przysadki mózgowej dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.1, Priorytet 2); Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C43.2; C30.1, Priorytet 2); Nowotwory dzieci o lokalizacji, w której optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych (różne, Priorytet 3); Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia (C30-C39, Priorytet 3); Nowotwory złośliwe dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) (różne, Priorytet 3), na podstawie art. 31 e-f ustawy o świadczeniach ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 139/2021 z dnia 13 grudnia 2021 roku w sprawie oceny zasadności zmiany technologii medycznej w zakresie poszerzenia kryteriów kwalifikacji do terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 139/2021 z dnia 13 grudnia 2021 roku w sprawie oceny zasadności zmiany technologii medycznej w zakresie poszerzenia kryteriów kwalifikacji do terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku.
2. Opracowanie analityczne AOTMiT nr: WS.4212.1.2021 „Terapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku”. Data: 07.12.2021 r.