



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 7/2012 z dnia 27 lutego 2012
w sprawie zakwalifikowania terapii protonowej nowotworów oka
jako świadczenia gwarantowanego

Rada uznaje za niezasadne zakwalifikowanie terapii protonowej nowotworów oka jako świadczenia gwarantowanego w kształcie zaproponowanym w zleceniu. Jednocześnie Rada rekomenduje finansowanie terapii protonowej w czerniaku błony naczyniowej oka.

Uzasadnienie

Wśród nowotworów oka jedynie w czerniaku błony naczyniowej oka korzystne wyniki terapii protonowej są udokumentowane.

Przedmiot opinii

Terapia hadronowa jest to metoda leczenia nowotworów, która w wielu przypadkach pozwala na całkowite wyleczenie przy minimalnym uszkodzeniu tkanek zdrowych. Wykorzystuje ona hadrony, czyli cząsteczki złożone z kwarków. Obecnie w terapii hadronowej wykorzystuje się protony oraz jony węgla C12, które charakteryzują się bardzo dobrym rozkładem w tkankach ludzkiego ciała. Terapia hadronowa nie obejmuje wykorzystania neutronów, ponieważ nie posiadają one ładunku elektrycznego. W tej terapii wykorzystuje się ciężkie cząsteczki o energii nawet kilkuset MeV, o których można powiedzieć, że ich strata energii na jednostkę odległości rośnie wraz ze spadkiem energii cząsteczek padających.

Oznacza to, że największa ilość energii deponowana jest na końcu drogi cząsteczki w tzw. piku Bragga. Jest to główna cecha radioterapii, która w porównaniu z promieniowaniem X pozwala na dostarczenie znacznie większej ilości energii do guza nowotworowego oszczędzając tym samym tkanki zdrowe.¹⁰

Wskazaniem do stosowania terapii wiązką protonów jest występowanie nowotworów o niskiej promienioczułości, których leczenie wymaga zastosowania wysokiej dawki promieniowania, zlokalizowanych w bliskim sąsiedztwie lub połączonych ze szczególnie wrażliwymi narządami krytycznymi. Są to między innymi struniaki, chrząstniakomięsaki podstawy czaszki i kanału kręgowego, nowotwory oka oraz nowotwory wieku dziecięcego.

Powszechnie uznane wskazania

Nowotwory oka

Większość wszystkich chorych (ponad 10 000 na świecie), u których stosuje się leczenie wiązką protonów to chorzy na czerniaka naczyniówki. U około 2/3 chorych czerniak zlokalizowany jest w tylnej części gałki ocznej, w pobliżu struktur krytycznych (plamki żółtej oraz skrzyżowania nerwów wzrokowych), które warunkują widzenie. U pacjentów z czerniakiem zlokalizowanym w przedniej części gałki ocznej alternatywą jest leczenie chirurgiczne (enukleacja) oraz brachyterapia rutenem – 106 lub jodem – 125, jeśli guz zlokalizowany jest w tylnej części gałki ocznej alternatywą dla terapii protonowej jest



wyłącznie enukleacja. Podstawowym celem radioterapii protonowej jest zachowanie gałki ocznej oraz możliwości widzenia. Stosowana jest również w innych rzadkich nowotworach oka: czerniaka tęczówki, czerniaka spojówki, siatkówczaka.

Problem zdrowotny

Nowotwory oka (ICD-10: C69) wewnątrzgałkowe są zmianami rozrostowymi, które niepoddane leczeniu w większości przypadków prowadzą do śmierci pacjenta. Mogą występować zarówno u dorosłych jak i u dzieci. Najczęściej występującym nowotworem wewnątrzgałkowym u dzieci jest siatkówczak (95-125 przypadków na 100 tys. urodzeń). U dorosłych pacjentów najczęściej występują guzy przerzutowe (7,3% do 21% pacjentów z rozsiewem choroby nowotworowej) oraz czerniak błony naczyniowej (260-300/rok – nowe przypadki w Polsce). Rozpoznawane są także nowotwory łagodne (m.in. naczyniaki siatkówki oraz naczyńki, gruczolaki, gwiaździaki oraz kostniaki), które nie dają odległych przerzutów, ale ich rozrost może prowadzić do ślepoty. W leczeniu nowotworów oka można wyróżnić cztery główne metody leczenia: zabiegi operacyjne, radioterapię, terapię laserową, chemioterapię.

Alternatywne świadczenia

W chwili obecnej terapia protonowa nowotworów oka finansowana jest ze środków publicznych w ramach zgód indywidualnych NFZ na leczenie za granicą. W 2011 r. wspomniane zgody zostały wydane na leczenie 26 pacjentów, a łączna wartość świadczeń wyniosła 1 857 514 PLN. Kraje do których kierowano w 2010 r. wspomnianych pacjentów to przede wszystkim Niemcy, Francja i Szwajcaria. Finansowane w chwili obecnej interwencje stosowane w praktyce klinicznej w Polsce w ocenianym wskazaniu, z którym można porównać oceniane świadczenie to przede wszystkim radioterapia, w tym brachyterapia z zastosowaniem ¹²⁵I oraz ¹⁰⁶Ru, leczenie chirurgiczne (wycięcie guza) oraz terapia przy użyciu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów (przede wszystkim carboplatinum, vincristinum, etoposidum, dacarbazinum, doxorubicinum, cisplatinum, cyclophosphamidum i inne), stanowiąca leczenie uzupełniające.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję Bezpieczeństwa stosowania

Na podstawie australijskiego raportu : ANZHSN/ ASERNIP-S, Proton beam therapy for the treatment of uveal melanoma. Horizon Scanning Report 2007 można stwierdzić, iż powikłania po radioterapii protonowej mogą obejmować: jaskrę, zaćmę, rozplenie się naczyń włosowatych w tęczówce (rubeoza), wewnątrzgałkowe zapalenia (zapalenia błony naczyniowej oka), neuropatię twarzową, utratę ostrości widzenia, keratopatię oraz utratę rzęs.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Na podstawie przeglądu systematycznego, przeprowadzonego na potrzeby niniejszego raportu skróconego, nie odnaleziono doniesień naukowych stanowiących analizy ekonomiczne (analizy kosztowefektywności, analizy kosztów-użyteczności, kosztów-konsekwencji czy kosztów-korzyści) oceniające zastosowanie terapii protonowej nowotworów oka.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Na potrzeby niniejszego raportu skróconego przeprowadzono oszacowania wielkości dodatkowych wydatków na świadczenia opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych NFZ, związanych z kwalifikacją do finansowania NFZ terapii protonowej

nowotworów oka realizowanej w SU-IFJ w Krakowie, w **horyzoncie 5 lat**, w porównaniu do zidentyfikowanych, finansowanych obecnie interwencji, stosowanych nowotworach oka tj. BTH 125I, BTH 106Ru oraz PBRT finansowana poza granicami kraju.

Na podstawie zebranych informacji populacja docelowa, kwalifikująca się do leczenia w ramach ocenianego świadczenia może wynieść od **80 do 260 pacjentów rocznie**. W wyniku przeprowadzonych oszacowań wykazano, że wydatki inkrementalne związane z pozytywną decyzją o finansowaniu protonoterapii nowotworów oka na terenie kraju (scenariusz nowy vs. Scenariusz istniejący) w I i II roku analizy w wariacie podstawowym, prawdopodobnie będą się wiązały z oszczędnościami NFZ w wysokości 1,24 mln PLN oraz 0,62 mln PLN. Natomiast w III, IV i V roku analizy mogą stanowić dodatkowy koszt NFZ rzędu kolejno: 0,48 mln PLN, 2,71 mln PLN oraz 4,92 mln PLN.

Wydatki inkrementalne związane z pozytywną decyzją o finansowaniu protonoterapii nowotworów oka na terenie kraju (scenariusz nowy vs. scenariusz istniejący) w I i II roku analizy w przypadku wariantu minimalnego mogą wiązać się z oszczędnościami NFZ w wysokości 1,27 mln PLN oraz 0,69 mln PLN.

Natomiast w III, IV i V roku analizy mogą wiązać się z dodatkowymi wydatkami NFZ rzędu kolejno: 3,44 mln PLN, 2,42 mln PLN oraz 3,25 mln PLN.

Wydatki inkrementalne związane z pozytywną decyzją o finansowaniu protonoterapii nowotworów oka na terenie kraju (scenariusz nowy vs. scenariusz istniejący) w I roku analizy w przypadku wariantu maksymalnego mogą wiązać się z oszczędnościami NFZ w wysokości 0,96 mln PLN. Natomiast w II, III, IV i V roku analizy mogą wiązać się z dodatkowymi wydatkami NFZ rzędu kolejno: 4,85 mln PLN, 1,74 mln PLN, 5,22 mln PLN oraz 16,33 mln PLN.

Oszczędności w początkowych latach analizy wiążą się z zaprzestaniem realizacji zgód NFZ na finansowanie PBRT poza granicami kraju i kwalifikacją wspomnianej populacji chorych do leczenia z zastosowaniem PBRT na terenie Polski.

W ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono oszacowań wpływu kwalifikacji do finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii z perspektywy pacjenta. Należy jednak, podkreślić, iż NIZ. przypadku zgód NFZ na finansowanie PBRT poza granicami kraju, pacjenci sami ponoszą koszty związane z transportem, wyżywieniem czy zakwaterowaniem opiekunów. Wobec powyższego należy przypuszczać, iż pozytywna decyzja dotycząca kwalifikacji do finansowania przedmiotowego świadczenia będzie się wiązała z oszczędnościami dla pacjenta, związanymi z obniżeniem ww. ponoszonych wydatków.

Rekomendacje kliniczne i dotyczące finansowania ocenianej technologii

W rekomendacjach klinicznych dotyczących czerniaka oka protonoterapia jest rekomendowana jako alternatywa dla brachyterapii i radioterapii fotonami, jako terapia o podobnej skuteczności. Wybór leczenia zależy od lokalizacji i wielkości guza, stopnia zachowania widzenia, ciśnienia wewnątrzgałkowego, zmian w siatkówce, wieku pacjenta, ogólnego stanu zdrowia, stanu drugiego oka, woli pacjenta i jego nastawienia. W siatkówczaku, leczeniem z wyboru jest schemat: chemioterapia +terapia miejscowa (TTT, krioterapia). Radioterapię, ze względu na wysokie ryzyko indukcji wtórnych nowotworów, deformacje twarzy, zaćmę, suchość oczu, powikłania w systemie neuroendokrynym, rekomenduje się, gdy zawodzi I linia leczenia.

W rekomendacjach finansowych uznaje się czerniaka błony naczyniowej (tęczówki, ciała rzęskowego i naczyniówki) za ugruntowane wskazanie do protonoterapii, jednak terapia wiązką protonów uznawana

jest za porównywalną, ale nie lepszą od innych form radioterapii. Stosowanie terapii tymi cząsteczkami nie wykazuje większego ryzyka niż w przypadku innych radioterapii (jednak większość badań w tej kwestii oparta jest na małej liczbiej populacji).

W wyniku systematycznego przeglądu piśmiennictwa odnaleziono 5 badań pierwotnych porównujących skuteczność protonoterapii z brachyterapią i enukleacją we wskazaniu czerniak błony naczyniowej. Nie odnaleziono badań dotyczących pozostałych subpopulacji kwalifikujących się, zgodnie ze zleceniem, do leczenia protonoterapią: siatkówczaka, guzów przerzutowych, nowotworów łagodnych.

Odnalezione badania stanowią dowody o niskiej wiarygodności – retrospektywne badania porównawcze. Obejmują niejednorodne grupy pacjentów, a czas obserwacji był zbyt krótki, by ocenić długotrwałe wyniki, zwłaszcza dotyczące bezpieczeństwa terapii. W porównaniu z brachyterapią 125I, protonoterapia istotnie statystycznie skracała przeżycie ogółem w badaniu *Desjardins 2003* (RR=0,96; (95% CI: 0,90; 1,02); p=0,2); w badaniu *Wilson 1999* różnice były nieistotne statystycznie. Protonoterapia zwiększała także ryzyko przerzutów (1,48; (95%CI: 1,10; 1,98); p=0,009), a czas do miejscowej wznowy po protonoterapii był krótszy. Jednocześnie jednak ryzyko wznowy miejscowej, zarówno wczesnej (<5 lat), jak i późnej (>5 lat) było niższe niż w przypadku brachyterapii (RR=0,34; (95%CI: 0,15; 0,73) p = 0,006 oraz RR=0,23; (95%CI: 0,06; 0,84); p = 0,03. W kontekście bezpieczeństwa, protonoterapia, w porównaniu z brachyterapią 125I, istotnie częściej pozwalała zachować funkcję widzenia w leczonym oku (RR=1,04; (95% CI: 1,01; 1,07), p=0,009).

Jednocześnie protonoterapia wiązała się z częstszym występowaniem jaskry neowaskularnej prowadzących perforacji rogówki prowadzących do enukleacji, a także częstszą koniecznością enukleacji, ale różnice nie są istotne statystycznie.

W porównaniu z brachyterapią 106Ru, protonoterapia wydłużała przeżycie ogółem, ale różnica nie była istotna statystycznie. Protonoterapia wiązała się także ze zmniejszoną częstością miejscowej wznowy (RR=0,49; (95% CI: 0,24; 0,98); p=0,05), ale czas do niej był krótszy niż w przypadku brachyterapii 106Ru.

Po protonoterapii częściej konieczna była enukleacja gałki ocznej (różnica nieistotna statystycznie).

W porównaniu z enukleacją, protonoterapia wydłużała przeżycie ogółem (RR=1,21, (95% CI: 1,10; 1,33); p<0,0001 w *Seddon 1990* oraz RR=1,12; (95%CI: 1,04; 1,22), p=0,003 w *Seddon 1985*), istotnie statystycznie zmniejszała także ryzyko zgonu związanego z chorobą nowotworową (RR=0,67; (95% CI: 0,50; 0,89); p=0,005 w *Seddon 1990* oraz RR=0,25, (95% CI: 0,07; 0,84); p=0,03).

Na podstawie australijskiego raportu : *ANZHSN/ASERNIP-S*, można stwierdzić, iż powikłania po radioterapii protonowej obejmują: jaskrę, zaćmę, rozplenie się naczyń włosowatych w tęczówce (rubeoza), wewnątrzgałkowe zapalenia (zapalenia błony naczyniowej oka), neuropatię twarzową, utratę ostrości widzenia, keratopatię oraz utratę rzęs.

W świetle odnalezionych przeglądów systematycznych, można stwierdzić, iż protonoterapia może przynosić korzyści wybranym pacjentom z nowotworami oka, zwłaszcza tym, u których nie można zastosować klasycznej radioterapii. Należy jednak pamiętać, iż także protonoterapia niesie za sobą ryzyko działań niepożądanych. Przegląd obecnie dostępnych publikacji nie pozwala na podanie jednoznacznej odpowiedzi na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania terapii wiązką protonów w porównaniu z innymi interwencjami; konieczne są prospektywne badania porównawcze.

W rekomendacjach klinicznych dotyczących czerniaka oka protonoterapia jest rekomendowana, jako alternatywa dla brachyterapii i radioterapii fotonami, jako terapia o podobnej skuteczności. Wybór leczenia zależy od lokalizacji i wielkości guza, stopnia zachowania widzenia, ciśnienia wewnątrzgałkowego, zmian w siatkówce, wieku pacjenta, ogólnego stanu zdrowia, stanu drugiego oka, woli pacjenta i jego nastawienia. W siatkówczaku, leczeniem z wyboru jest schemat: chemioterapia +terapia miejscowa (TTT, krioterapia). Radioterapię, ze względu na wysokie ryzyko indukcji wtórnych nowotworów,

deformacje twarzy, zaćmę, suchość oczu, powikłania w systemie neuroendokrynnym, rekomenduje się, gdy zawodzi I linia leczenia.

Terapia protonowa realizowana jest w chwili obecnej w 10 ośrodkach terapii hydronowej na terenie Unii Europejskiej, w tym w Polsce w Instytucie Fizyki Jądrowej PAN w Krakowie.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wykazano, że terapia protonowa finansowana jest w

Wielkiej Brytanii (NICE) oraz Szkocji (SMC).

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości wydała opinię jak na wstępie

.....

██████████ Rady Przejrzystości

██████████

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu [numer raportu], [nazwa raportu], [miesiąc rok].

Inne wykorzystane źródła danych (oprócz ww. materiałów, wraz z załącznikami):

1. Opinie ekspertów przedstawione podczas posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 27 lutego 2012 r.