



Agencija za  
kvalitetu i  
akreditaciju  
u zdravstvu i  
socijalnoj skrbi

**Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj  
skrbi**

**Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije**

**Radioterapija tumora česticama (snopom protona, ugljikovih iona, iona  
helija ili drugim česticama) (engl. Particle Beam Radiation Therapies  
for Cancer: HTA): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA),  
Broj 05/2013.**

Lipanj 2013. godine

Naziv: Radioterapija tumora česticama (snopom protona, ugljikovih iona, iona helija ili drugim česticama) (engl. Particle Beam Radiation Therapies for Cancer: HTA): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 05/2013.

Vrsta dokumenta: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA)

Autor: Mr. sc. Mirjana Huić, dr. med., Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije, Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, E. [mirjana.huic@aaz.hr](mailto:mirjana.huic@aaz.hr)

Iskaz sukoba interesa: Bez sukoba interesa

Agencija (Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije) preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik ovog dokumenta.

Dostupno na web stranici, <http://aaz.hr/stranica/49/hrvatske>

*Citirati kao:* Huić M. Radioterapija tumora česticama (snopom protona, ugljikovih iona, iona helija ili drugim česticama) (engl. Particle Beam Radiation Therapies for Cancer: HTA): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 05/2013. Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije. Zagreb, lipanj 2013.

**Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi**  
Planinska 13, 10000 Zagreb, Croatia  
P. +385 1 640 7777, F. +385 1 640 7778, E. [aaz@aaz.hr](mailto:aaz@aaz.hr)

## Sadržaj

<b>Sažetak</b>	4
<b>I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj</b>	8
<b>II Procjena zdravstvene tehnologije „Radioterapija tumora česticama (snopom protona, ugljikovih iona, iona helija ili drugim česticama)“</b>	10
1. Uvod i metode	10
2. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija	11
2.1. Maligne bolesti	11
2.2. Liječenje malignih bolesti	12
3. Opis zdravstvene tehnologije: Radioterapija česticama (snopom protona, ugljikovih iona, iona helija ili drugim česticama)	14
3.1. Radioterapija česticama (snopom protona, engl. Proton Beam Therapy, PBT; ugljikovih iona; iona helija ili drugim česticama)	14
4. Klinička učinkovitost i sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života	16
4.1. Tumori u pedijatriji	16
4.2. Tumori središnjeg živčanog sustava kod odraslih	17
4.3. Moguće potencijalne indikacije ostalih sijela	19
4.4. Studije u tijeku	20
5. Troškovi i ekonomske analize	21
5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu	21
5.2. Sažetak publikacija CUA ili CEA analiza	22
5.3. Hrvatska	23
6. Organizacijski, legalni i etički aspekti	24
6.1. Organizacijski aspekti	24
6.2. Legalni i etički aspekti	26
7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije	27
8. Zaključak i preporuke	30
9. Literatura	34
<b>III Dodatak 1. Primjer procesa donošenja odluke za upućivanje bolesnika na liječenje PBT-om u inozemstvo, Alberta, Kanada</b>	37

## Sažetak

**Radioterapija tumora česticama (snopom protona, engl. Proton Beam Therapy, PBT; ugljikovih iona; iona helija ili drugim česticama)** donosi maksimalnu dozu zračenja u tumorsko tkivo, uz minimalno zračenje okolnog zdravog tkiva. Predstavlja zračenje visokog linearnog prijenosa energije koje gubi manji dio energije pri ulasku u ozračeni biološki sustav, a zatim gubi gotovo svu energiju u vrlo malom volumenu. Radioterapija česticama koristi se unatrag 20-ak godina, od kada je navedenu terapiju u svijetu primilo više od 50 000 bolesnika; 87% primilo je protonsku terapiju, njih 7% terapiju ugljikovim ionima, a ostali terapiju ionima helija ili drugim ionima.

Prema literaturnim podacima postotak bolesnika s malignim bolestima koji treba radioterapiju snopom protona (PBT) iznosi oko 1-2%; kod djece smanjuje mogućnost ozbiljnih nuspojava kao što su zastoj rasta, oštećenje vida i sluha, mentalne retardacije, te pojavu sekundarnih tumora.

Literaturni podatci (sustavni pregledi kliničke učinkovitosti i sigurnosti opservacijskih istraživanja, malobrojnih randomiziranih kontroliranih ispitivanja-engl. RCT, HTA preporuke iz SAD-a, Kanade, Australije i Europe te studije troškovne učinkovitosti) ukazuju uglavnom na studije niže razine dokaza, opservacijska istraživanja, uz nedostatak randomiziranih kontroliranih ispitivanja komparativne učinkovitosti za većinu indikacija, uz različite definicije ishoda i neželjenih događaja i heterogenu populaciju, uz potrebu daljnjih kliničkih komparativnih istraživanja protonske radioterapije u odnosu na konvencionalnu radioterapiju, radioterapiju modularnog intenziteta (IMRT) ili stereotaksičnu fotonsku radioterapiju.

Neke studije ukazale su na bolju učinkovitost protonske radioterapije od fotonske terapije, u liječenju nekih tumora oka (melanoma uveje, retine), baze lubanje i leđne moždine, te komparabilnu učinkovitost u liječenju karcinoma prostate.

Malobrojne studije troškovne učinkovitosti ukazuju na troškovnu učinkovitost radioterapije česticama kod nekih malignih bolesti.

Ekonomске analize samo su dio HTA procjena. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u Hrvatskoj, a ne mogu se niti provesti radi nepostojanja stručnjaka za iste. Radi nedostatnog zakonskog okvira i nedostatnih financijskih sredstva nije bilo moguće angažirati niti međunarodne stručnjake za provedbu istih.

U Hrvatskoj zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

Liječenje snopom protona povezano je sa smanjenjem akutne i kronične toksičnosti, kao i manjom učestalosti sekundarnih tumora kao posljedice zračenja, te manjim akutnim i

kroničnim oštećenjem organa u razvoju pedijatrijskih bolesnika i adolescenata, zato je korist potencijalno veća u navedenoj populaciji.

Iako su literaturni podatci ograničeni, opisuju liječenje tumora oko kritičnih struktura i organa koji imaju najveći rizik nastanka sekundarnih tumora nakon zračenja ili trajno oštećenje njihove funkcije. Takvi tumori su meduloblastom, glioblastom, ependimom, retinoblastom, rabdomiosarkom i sarkom zdjelice. Najčešća nuspojava je pituitarna insuficijencija, opisana kod 3.5%-27% bolesnika.

Ograničene indikacije za liječenje snopom protona (PBT-om) kod odraslih uključuju, uz tumore oka, hondrom baze lubanje, spinalni hondrom; hondrosarkom baze lubanje; spinalni i paraspinalni sarkom kosti i mekog tkiva, a pedijatrijske indikacije uključuju hondrom baze lubanje i leđne moždine, hondrosarkom baze lubanje, spinalni i paraspinalni sarkom kosti i mekog tkiva, rabdomiosarkom orbite, parameningealni, glave, vrata i zdjelice; ependimom; Ewingov sarkom, retinoblastom, sarkom zdjelice, gliomi optičkog puta i drugi gliomi, kraniofaringeom, parenhimalni tumori pinealne žlijezde, te estezioneuroblastom.

U pedijatrijskoj onkologiji PBT predstavlja terapija izbora, jer smanjuje ozbiljne nuspojave.

S obzirom na vrlo visoke troškove PBT centara, nastoji se proširiti spektar indikacija, naročito za komercijalne centre u SAD-u, kao npr. za liječenje karcinoma prostate. Zato je nužno pridržavati se postojećih ograničenih indikacija, gore navedenih, do pojave novih rezultata kliničkih ispitivanja.

Izgradnja PBT jedinica kao i liječenje značajno je skuplje od liječenja x-zrakama iz linearnog akceleratora; potrebno je 25 puta više prostora nego za linearni akcelerator; od odluke za postavljanje sustava PBT do početka liječenja prvog bolesnika potrebno je proći 3-5 godina; nužna je dodatna edukacija zdravstvenih djelatnika; očekivano trajanje ciklotrona/sinhrotrona (koji mogu imati promjer veći od 7 m) je oko 20-30 godina za razliku od linearnog akceleratora (10 godina); ciklotron ili sinhrotron trebaju biti povezani s nekoliko soba za liječenje: četiri ili pet kako bi se opravdali vrlo visoki troškovi.

U Švicarskoj liječenje po bolesniku iznosi oko 20 000 funti; u Parizu do 60 000 funti, a u SAD-u i preko 100 000 funti. U Francuskoj pokrivaju se troškovi oko 40 000 EUR-a, a troškovi liječenja jednog bolesnika u Velikoj Britaniji procjenjuju se na oko 21 000 funti (za 1500 bolesnika troškovi iznose 22.5 milijuna funti godišnje).

Konvencionalna radioterapija iznosi oko 5 000 funti po bolesniku, ukoliko se primijeni opća anestezija tada iznosi 8 000 funti.

### *Izgradnja PBT centara*

Troškovi izgradnje jednog PBT centra iznose oko 97 milijuna funti. Potrebna oprema i edukacija iznose 44.6 milijuna funti, a ostali troškovi dodatnih 9.33 milijuna funti, što zajedno čini 150.7 milijuna funti. Trošak liječenja po bolesniku iznosio bi 61 000 funti.

Prema učinjenoj analizi troškovne učinkovitosti, izgradnja dva PBT centra, s liječenjem 600-750 bolesnika po centru godišnje, troškovno je učinkovita opcija u Velikoj Britaniji u odnosu na slanje bolesnika u inozemstvo, uz ICER od 19 187 GBP/QALY. Izgradnja jednog PBT centra manje je troškovno učinkovita, uz ICER od 21 751 GBP/QALY, a tri centra uz ICER od 25 062 GBP/QALY.

Očekuje se i liječenje oko 108 bolesnika iz Republike Irske, iz Škotske (koja ima oko 5.2 milijuna stanovnika) oko 114 bolesnika, Welsa oko 70 bolesnika, te Sjeverne Irske oko 42 bolesnika. Maksimalni kapacitet po centru je 750 bolesnika godišnje. Liječenje se provodi 6-8 tjedana.

PBT centri trebaju biti integrirani s bolničkom onkološkom, radiološkom i pedijatrijskom službom kako bi se najbolje iskoristilo medicinsko osoblje i oprema, kao što su CT, MRI i PET, u planiranju navedenog liječenja.

Edukaciju djelatnika potrebno je započeti dvije godine unaprijed. Djelatnici PBT centra uključuju liječnike, uključujući PBT specijalistu, pedijatrijskog onkologa, anesteziologa, medicinske sestre, fizičare, inženjere, tehničko osoblje, kao i osobu zaduženu za dozimetriju.

**Temeljem dostupnih literaturnih podataka ne preporuča se izgradnja Centara za radioterapiju tumora česticama, odnosno PBT centra u Republici Hrvatskoj (RH). Naime, iako analizu troškovne učinkovitosti trenutačno nije moguće učiniti u RH radi nedostatka stručnjaka, temeljem literaturnih podataka može se pretpostaviti da izgradnja PBT centra u Hrvatskoj ne bi bila troškovno učinkovita, a radi malog broja malignih bolesnika s jasnim indikacijama za navedeno liječenje te izrazito visokih troškova izgradnje takvog centra i potrebne opreme (oko 150 milijuna funti). Procijenjeni broj bolesnika iz Škotske (koja ima oko 5.2 milijuna stanovnika, dakle oko 1 milijun stanovnika više nego Hrvatska) s jasnim indikacijama za radioterapiju česticama, iznosi oko 114 bolesnika koji se prosljeđuju na liječenje u Englesku. Trenutačno je u izgradnji i jedan takav centar u Austriji.**

**Sukladno važećim Zakonima RH svaka osoba ima pravo na zdravstvenu zaštitu i na mogućnost ostvarenja najviše moguće razine zdravlja, ima pravo na jednakost u**

cjelokupnom postupku ostvarivanja zdravstvene zaštite, te zdravstvenu uslugu standardizirane kvalitete i jednakog sadržaja.

**Bolesnici s jasnim indikacijama za PBT trebaju biti upućeni na liječenje u inozemne PBT centre, uz poštivanje jasne procedure, kriterija i odluka multidisciplinarnog tima. Budući da liječenje traje 6-8 tjedana, navedeno predstavlja značajan utjecaj na život cijele obitelji. Treba uzeti u obzir i jezične i kulturološke razlike, moguće nedovoljne kapacitete inozemnih centara, kao i otežano putovanje nakon kiruškog zahvata. Potrebno je voditi računa i o kvaliteti zdravstvene zaštite u inozemstvu. Informacije temeljene na dokazima potrebno je pružiti na razumljivom jeziku za roditelje.**

**Potreban je trajni nadzor kliničke učinkovitosti i sigurnosti primjene zdravstvene tehnologije putem prospektivnih opservacijskih registara, poglavito kod rijetkih tumora ili kod djece, kada radnomizirana klinička ispitivanja nisu opravdana iz etičkih razloga.**

# I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

## *Procjena zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj*

Procjena zdravstvenih tehnologija je multidisciplinarnan, stručan, nepristran, objektivan, temeljen na principima medicine utemeljene na dokazima, i transparentan proces procjene kliničke učinkovitosti i sigurnosti, uz ekonomsku analizu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija (*lijekova, medicinskih proizvoda, kirurških procedura, dijagnostičkih postupaka, kao i ostalih tehnologija s područja prevencije, dijagnostike, liječenja i rehabilitacije*), u usporedbi s najboljom postojećom (tzv. zlatnim standardom) ili ukoliko takva ne postoji, s trenutačnom, uobičajenom praksom, uzimajući u obzir etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

Osnovni cilj procjene zdravstvenih tehnologija davanje je nepristrane, stručne, objektivne i transparentne *preporuke* o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici, engl. *Evidence-based health care policy and decision-making*, dakle na razini Ministarstva zdravlja, Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje i uprava bolnica.

Procjena zdravstvene tehnologije može se odnositi na: procjenu jedne tehnologije za jednu indikaciju (engl. *Single Technology Assessment, STA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom, te na procjenu više tehnologija za jednu indikaciju ili jedne tehnologije za više indikacija (engl. *Multiple Technology Assessment, MTA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom.

Završni proizvod procjene zdravstvenih tehnologija predstavlja pisani dokument koji sadržava slijedeće domene: opis zdravstvenog problema i njegovo liječenje, opis nove zdravstvene tehnologije, kliničku učinkovitost, sigurnost, troškove i ekonomsku evaluaciju, u usporedbi s dosad najboljom postojećom, uz etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

2007. godine Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite (*NN 107/2007., Članak 24.*) definirana je uloga Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; “Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija,..... te osigurava bazu podataka vezano uz akreditiranje, unaprjeđivanje kvalitete zdravstvene zaštite, edukaciju i procjenjivanje medicinskih tehnologija....” (<http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/329378.html>). 6. listopada 2010. donesen je Plan i program mjera za osiguranje, unapređenje, promicanje i praćenje kvalitete zdravstvene zaštite kojim se utvrđuje što sve obuhvaća procjena zdravstvenih tehnologija



(NN 114/2010.): uspostavu sustava za procjenu zdravstvenih tehnologija (lijekovi, medicinski proizvodi, zdravstveni postupci); određivanje pokazatelja za procjenu i uvođenje novih zdravstvenih tehnologija; davanje mišljenja Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu (u daljnjem tekstu: Agencija) u postupku provođenja javne nabave zdravstvene tehnologije za nositelja zdravstvene djelatnosti, kada je takvo mišljenje potrebno sukladno odluci ministra nadležnog za zdravstvo; davanje mišljenja Agencije u postupku provođenja javne nabave nove zdravstvene tehnologije za nositelja zdravstvene djelatnosti, kada je takvo mišljenje potrebno sukladno odluci ministra nadležnog za zdravstvo; davanje mišljenja Agencije u postupku javnog oglašavanja zdravstvene tehnologije koje mora biti sastavni dio oglasa o zdravstvenoj tehnologiji; davanje mišljenja Agencije Hrvatskom zavodu za zdravstveno osiguranje (u daljnjem tekstu: HZZO) o zdravstvenoj tehnologiji za sve izvorne lijekove, medicinske proizvode i zdravstvene postupke za koje mišljenje Agencije zatraže povjerenstva i stručne službe HZZO (<http://narodne-novine.nn.hr/default.aspx>). Navedeni je na snazi do donošenja novog Plana i programa mjera za osiguranje, unapređenje, promicanje i praćenje kvalitete zdravstvene zaštite.

Od 12. studenog 2011. godine, novim Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite i socijalne skrbi, NN 124/11, [http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2011\\_11\\_124\\_2472.html](http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2011_11_124_2472.html), dodatno je definirana uloga Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; „...provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija, vodi bazu podataka procijenjenih zdravstvenih tehnologija, uspostavlja sustav za procjenu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija, predlaže ministru nadležnom za zdravstvo pravilnik o procjeni zdravstvenih tehnologija, provodi trajnu edukaciju svih sudionika u procesu izrade procjene zdravstvenih tehnologija, surađuje s pravnim i fizičkim osobama na području procjene zdravstvenih tehnologija, ostvaruje međunarodnu suradnju na području procjene zdravstvenih tehnologija, osigurava bazu podataka vezano uz procjenjivanje medicinskih tehnologija.“

Potpuni pravni okvir procesa procjene zdravstvenih tehnologija bit će određen budućim Pravilnikom o procjeni zdravstvenih tehnologija koji donosi ministar nadležan za zdravlje na prijedlog Agencije.

U suradnji Odjela za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije i članova multidisciplinarnе Radne grupe za procjenu zdravstvenih tehnologija napisane su Hrvatske smjernice za procjenu zdravstvenih tehnologija, na engleskom jeziku „The Croatian Guideline for Health Technology Assessment Process and Reporting” objavljene u veljači 2011. godine na web stranicama Agencije, <http://aaz.hr/stranica/40/smjernice-za-procjenу-zdravstvenih-tehnologija>. Navedene Smjernice dopunjavat će se, mijenjati i prilagođavati sukladno budućim promjenama zakonskog okvira za procjenu zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj, eventualnim znanstvenim metodološkim promjenama, kao i saznanjima i iskustvima tijekom praktičnog procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj.

## **II Procjena zdravstvene tehnologije „Radioterapija česticama (snopom protona, ugljikovih iona, iona helija ili drugim česticama)“**

### **1. Uvod i metode**

Ministarstvo zdravlja zatražilo je elektronskim putem kratku informaciju o ionskoj terapiji tumora osnovom stranih iskustava koja bi prethodila cjelovitom HTA dokumentu, 15. veljače 2013. godine. Naime u Ministarstvu regionalnog razvoja i fondova Europske unije razmatra se mogućnost osnivanja Hrvatskog centra za ionsku terapiju raka u suradnji s Institutom Ruđer Bošković.

Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije pripremila je i prosljedila dokument „Radioterapija tumora ionskim česticama (snopom protona, ugljikovih iona, iona helija ili drugim ionima)“, 18. veljače 2013., temeljenog na brzom literaturnom pregledu (KLASA: 500-09/13-05/04, URBROJ: 352-04/1-13-01). 18. veljače 2013. elektronskim putem zatražen je i cjelovit HTA dokument.

Temeljem zamolbe Ministarstva zdravlja, zaprimljene 18. veljače 2013. godine elektronskim putem, Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije pripremila je ovaj završni dokument navedene procjene te preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik.

Napominjemo kako je ova procjena i završni dokument procjene zdravstvene tehnologije pripremljen tijekom uspostave procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj, uz još uvijek nedostatan zakonski okvir (nije definiran Pravilnik za procjenu zdravstvenih tehnologija, a važeći pravilnici ne definiraju ulogu HTA u procesima donošenja odluka u zdravstvenoj politici, dok neki onemogućavaju dobivanje službenih podataka), nedostatak zaposlenika u Službi i nedostatna financijska sredstva.

Ekonomске analize samo su dio HTA procjena. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti radi nepostojanja stručnjaka za iste. U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

Sukladno Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija, već objavljeni dokumenti procjene zdravstvenih tehnologija, kritički su procijenjeni, nadopunjeni rezultatima novijih studija (opservacijskih istraživanja, i nekoliko randomiziranih kontroliranih ispitivanja, te studija ekonomskih analiza) i prilagođeni na nacionalnu razinu.

## **2. Bolesti u kojoj se primjenjuju navedene zdravstvene tehnologije (1-3)**

### **2.1. Maligne bolesti**

Maligne bolesti jedan su od vodećih uzroka smrtnosti u svijetu.

U Hrvatskoj učestalost i smrtnost od raka prati i proučava Državni registar za rak, pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo ([http://www.hzjz.hr/rak\\_index.htm](http://www.hzjz.hr/rak_index.htm)).

Prema podacima Registra za rak Republike Hrvatske (RH), rak je 2. najznačajniji uzrok smrti u Hrvatskoj, od kojeg umire svaki četvrti stanovnik.

Prema podacima za 2011., pet najčešćih sijela u muškaraca, koji čine ukupno 55% u incidenciji su traheja, bronhi i pluća (19%); prostata 15%; kolon 8%; mokraćni mjehur 7% te rektum i sigmoid 6%.

Pet najčešćih sijela kod žena (koji sudjeluju sa 50% u ukupnoj incidenciji raka u žena) su dojke 22%; traheja, bronhi i pluća 8%; kolon 8%; tijelo maternice 7% i štitnjača 5%.

Rak debelog crijeva (kolon i rektum zajedno) dolazi na 2. mjesto kod muškaraca s udjelom u incidenciji od 15%, a kod žena od 13%.

Ukupan broj novodijagnosticiranih bolesnika s invazivnim rakom u RH u 2010. bio je 20 887 (11 203 muškaraca i 9 684 žena). Stopa incidencije bila je 427,8/100 000 (525,5/100 000 za muškarce i 423,6/100 000 za žene). Stopa mortaliteta u 2010. bila je 302,2/100 000 (363,6/100 000 za muškarce i 250,7/100 000 za žene).

Maligne bolesti zauzimaju 1% ukupnih bolesti djece i adolescenata, ali prema uzroku smrtnosti djece na 2. su mjestu, odmah iza prometnih nesreća. U Republici Hrvatskoj svake godine od malignih bolesti oboli oko 150 djece.

Najčešće se radi o leukemiji, limfomu i tumorima središnjeg živčanog sustava. Stopa incidencije malignih bolesti u RH iznosi oko 14/100 000 djece u dobi do 15. godina.

U Tablici 2.1. prikazani su brojevi novih slučajeva i stopa incidencije na 100 000 stanovnika prema primarnim sijelima (podatci Registra za rak RH 2010. godine) koja su indikacijsko područje za primjenu radioterapije česticama.

<b>Primarno sijelo</b>	<b>Broj novih slučajeva raka / Stopa incidencije na 100 000 stanovnika (ukupno po spolu i dobi u 2010.)</b>	<b>Broj novih slučajeva raka / Stopa incidencije na 100 000 stanovnika do 19. godine života</b>
Nos, nosna šupljina i srednje uho	19/0.4	0/0
Paranasalni sinusi	18/0.4	0/0
Moždane ovojnice	30/0.7	0/0
Mozak	450/10.2	28/3.07
Leđna moždina i moždani živci	20/0.5	3/0.32

## 2.2. Liječenje malignih bolesti (4-11)

Liječenje malignih bolesti specifično je za pojedinu bolest, individualno i u domeni liječnika supspecijalista; provodi se kiruško liječenje, kemoterapija i radioterapija te njihove kombinacije.

Oko 70% djece s malignim tumorima danas se uspješno liječi, stoga je važno smanjiti rizik dugotrajnih nuspojava liječenja.

Radioterapija je jedna od najčešćih metoda liječenja tumora koja se primjenjuje kod gotovo 70% onkoloških bolesnika.

Radioterapija koristi učinak ionizacijskog zračenja, s ciljem eradikacije tumorskih stanica, i minimalnog djelovanja na okolno zdravo tkivo.

Može se koristiti i u palijativne svrhe (npr. smanjenje veličine tumora, smanjenje boli kod koštanih metastaza).

Može se primijeniti sama ili u kombinaciji s kiruškim liječenjem, kemoterapijom, a uz nju se može primijeniti i hipertermija i hiperoksigenacija.

Radioterapija se provodi na tri načina: *vanjskim zračenjem* (teleradioterapija) gdje se kao izvor vanjskog zračenja uglavnom koriste linearni akceleratori; *unutrašnjim zračenjem* (brahiterapija) i *sistemskim zračenjem*.

Kako se radioterapijom oštećuje i zdravo okolno tkivo, isto je potrebno smanjiti na najmanju moguću mjeru.

Neželjeni učinci dijele se na akutne, subakutne i kasne reakcije.

*Akutne* se javljaju u tkivima kao što su sluznica probavnog trakta, koštana srž i koža, liječe se simptomatski i najčešće ne zahtijevaju prekid liječenja.

*Subakutne* reakcije javljaju se dva do tri mjeseca nakon zračenja, kao npr. iradijacijski pneumonitis, a promjene su djelomično reverzibilne.

*Kasne* reakcije su ireverzibilnog karaktera, i viđaju se kod ozračivanja središnjeg živčanog sustava, srca i kosti kao npr. atrofija mozga, postiradijacijski mijelitis, te pojava sekundarnih tumora.

Navedene nuspojave ovise o dozi zračenja, veličini i broju frakcija te ozračenom tkivu.

Zato su se razvile nove tehnike kao što su *radioterapija modularnog intenziteta* (engl. Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT); *stereotaksična radioterapija* (engl. Stereotactic Radiotherapy); *slikom upravljana radioterapija* (engl. Image Guided Radiotherapy, IGRT), te *radioterapija česticama* (kao npr. snopom protona, engl. Proton Beam Therapy, PBT; ugljikovih iona; iona helija ili drugim česticama).

### **Nove tehnike radioterapije**

**Radioterapija modularnog intenziteta** (engl. Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT)

**Stereotaksična radioterapija** (engl. Stereotactic Radiotherapy)

**Slikom upravljana radioterapija** (engl. Image Guided Radiotherapy, IGRT)

**Radioterapija česticama** (kao npr. snopom protona, engl. Proton Beam Therapy, PBT; ugljikovih iona; iona helija ili drugim česticama)

Za provedbu standardne radioterapije koriste se *kobaltni uređaj* i *linerani akcelerator*.

Kobaltni uređaj ima radioaktivni izvor, Co 60 koji raspadom daje dvije gama-zrake energije 1,25 MV.

U linearnom akceleratoru stvaraju se elektroni, odnosno x-zrake različitih energija, a omogućavaju primjenu propisane doze u zadanom volumenu u točno određenom vremenu.

Za radioterapiju česticama potrebni su *ciklotroni* ili *sinhrotroni*, uređaji koji su značajno skuplji od linearnog akceleratora, zahtijevaju značajno više prostora, ali im je očekivani vijek trajanja značajno dulji.

Prema literaturnim podacima radioterapija česticama, najčešće snopom protona, koristi se u liječenju pedijatrijskih bolesnika, adolescenata i odraslih bolesnika s malignim bolestima, primarno za tumore oka, hondrome i hondrosarkome leđne moždine i baze lubanje, sarkome kosti i mekog tkiva oko leđne moždine, tumore glave i vrata, tumore mozga, a neki ih koriste i kod bolesnika s limfomima, karcinoma pluća ne-malih stanica, karcinoma prostate i nekih gastrointestinalnih tumora.

### **3. Opis zdravstvene tehnologije: Radioterapija česticama (snopom protona, ugljikovih iona, iona helija ili drugim česticama) (5-11)**

#### **3.1. Radioterapija česticama (snopom protona, engl. Proton Beam Therapy, PBT; ugljikovih iona; iona helija ili drugim česticama)**

Radioterapija česticama (snopom protona, ugljikovih iona, iona helija ili drugim česticama) potencijalno donosi maksimalnu dozu zračenja u tumorsko tkivo, uz minimalno zračenje okolnog zdravog tkiva. Predstavlja zračenje visokog linearnog prijenosa energije koje gubi manji dio energije pri ulasku u ozračeni biološki sustav, a zatim gubi gotovo svu energiju u vrlo malom volumenu. Područje maksimalne deponirane energije (područje u kojem je učinak terapije tumora najveći) naziva se Braggov vrh, koji ovisi o vrsti i energiji primijenjene čestice odnosno iona.

Apsorbirana doza zračenja u terapiji zračenjem uobičajeno se mjeri u Gray jedinicama (npr. ukupna doza je 70 Gray-a). Relativna biološka učinkovitost je omjer doze fotona i doza koju proizvode čestice zračenja koja je potrebna da izazove isti biološki učinak. Za snop protona relativna biološka učinkovitost iznosi 1.1.

Radioterapija česticama koristi se unatrag 20-ak godina, od kada je navedenu terapiju u svijetu primilo više od 50 000 bolesnika; 87% primilo je protonsku terapiju, njih 7% terapiju ugljikovim ionima, a ostali terapiju ionima helija ili drugim ionima.

Prema literaturnim podacima postotak bolesnika koji treba radioterapiju snopom protona (PBT) iznosi oko 1-2%; kod djece smanjuje mogućnost ozbiljnih nuspojava kao zastoj rasta, oštećenje vida i sluha, mentalne retardacije, te pojavu sekundarnih tumora.

Nekoliko literaturnih izvora navodi različite brojeve PBT centara u svijetu, uglavnom više od 30, uz razvoj nekoliko novi PBT jedinica; u listopadu 2012. godine bilo je 41 PBT centara u svijetu; u Sjevernoj Americi trenutačno je njih 12, a više od 8 u fazi razvoja. U Kini i Hong Kongu nalaze se 4 takva centra.

U Europi ih najviše postoji u Njemačkoj (6), dok se u Francuskoj i Italiji nalaze po 2 centra, u Švicarskoj i UK jedan centar, dok se u Izraelu nalaze jedan centar u Austriji i dva u Velikoj Britaniji. Djelomični prikaz PBT centara u Europi, Kanadi i SAD-u nalazi se u Tablici 3.1.

Tablica 3.1. PBT centari u Europi, Kanadi i SAD-u

<b>PBT Centri u Europi</b>	<b>Grad</b>	<b>Država</b>	<b>Godina otvaranja</b>
Clatterbridge Centre for Oncology NHS Foundation Trust	Bebington	UK	1989.
Centre Lacassagne Cyclotron Biomedical	Nice	Francuska	1991.
Curie Institut-Orsay Proton Therapy Center	Orsay	Francuska	1991.
Heidelberger Ionenstrahl-Therapie	Heidelberg	Njemačka	2009.
Helmholtz Zentrum Berlin	Berlin	Njemačka	1998.
Rinecker Proton Therapy Centre	Munich	Njemačka	2009.
Istituto Nazionale Fisica Nucleare Laboratori Nazionali del Sud	Catania	Italija	2002.
Institute for Theoretical and Experimental Physics	Moscow	Rusija	1969.
St Petersburg Nuclear Physics Institute	St Petersburg	Rusija	1975.
Joint Institute for Nuclear Research	Dubna	Rusija	1999.
The Svedberg Laboratory	Uppsala	Švedska	1989.
Paul Scherrer Institut	Villigen	Švicarska	1984.
Paul Scherrer Institut	Villigen	Švicarska	1996.
<b>PBT Centri u Kanadi i SAD</b>			
TRIUMF	Vancouver	Kanada	1995.
Florida Proton Therapy Institute	Jacksonville	SAD	2006.
Loma Linda University Medical Center	Loma Linda	SAD	1990.
MD Anderson Cancer Center	Houston	SAD	2006.
Midwest Proton Radiotherapy Institute	Bloomington	SAD	2004.
Northeast Proton Therapy Center, Massachusetts General Hospital	Boston	SAD	2001.
ProCure Proton Therapy Centre	Oklahoma City	SAD	2009.
University of California, San Francisco	San Francisco	SAD	1994.
University of Pennsylvania	Philadelphia	SAD	2010.

#### **4. Klinička učinkovitost, sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života (6-33)**

Literaturni podatci (sustavni pregledi kliničke učinkovitosti i sigurnosti opservacijskih istraživanja, nekoliko RCT-a, HTA preporuke iz SAD-a, Kanade, Australije i Europe te studije troškovne učinkovitosti) ukazuju uglavnom na studije niže razine dokaza, opservacijska istraživanja, uz nedostatak randomiziranih kontroliranih ispitivanja komparativne učinkovitosti za većinu indikacija, uz različite definicije ishoda i neželjenih događaja i heterogenu populaciju, uz potrebu daljnjih kliničkih komparativnih istraživanja protonske radioterapije u odnosu na konvencionalnu radioterapiju, radioterapiju modularnog intenziteta (IMRT) ili stereotaksičnu fotonsku radioterapiju. Neke studije ukazale su na bolju učinkovitost protonske radioterapije od fotonske terapije, u liječenju nekih tumora oka (melanoma uveje, retine), baze lubanje i leđne moždine, te komparabilnu učinkovitost u liječenju karcinoma prostate. American Society of Radiation Oncology (2012. g.) zaključilo je kako su potrebne daljnje komparativne kliničke studije kako bi se utvrdila uloga PBT u liječenju karcinoma prostate.

Opservacijske studije, usprkos ograničenjima, mogu imati značajnu ulogu u komparativnim istraživanjima radioterapije tumorskih bolesti. Kod tumorskih bolesti kao npr. karcinoma prostate opravdana su randomizirana klinička ispitivanja radioterapije snopom protona i IMRT-a, s obzirom na vrlo visoke troškove liječenja snopom protona.

##### **4.1. Tumori u pedijatriji**

Liječenje snopom protona povezano je sa smanjenjem akutne i kronične toksičnosti, kao i manjom učestalosti sekundarnih tumora kao posljedice zračenja, te manjim akutnim i kroničnim oštećenjem organa u razvoju pedijatrijskih bolesnika i adolescenata, zato je korist potencijalno veća u navedenoj populaciji.

Iako su literaturni podatci ograničeni, opisuju liječenje tumora oko kritičnih struktura i organa koji imaju najveći rizik nastanka sekundarnih tumora nakon zračenja ili trajno oštećenje njihove funkcije. Takvi tumori su meduloblastom, glioblastom, ependimom, retinoblastom, rabdomiosarkom i sarkom zdjelice. Najčešća nuspojava je pituitarna insuficijencija, opisana kod 3.5%-27% bolesnika.



Rezultati liječenja radioterapijom snopom protona 17 pedijatrijskih bolesnika s WHO stupnjem II i III *intrakranijalnih ependimoma*, uz medijan praćenja od 26 mjeseci, lokalna kontrola bolesti ostvarena je kod 86% bolesnika, razdoblje bez ponovne pojave bolesti kod 80% bolesnika, a ukupno preživljenje kod 89% bolesnika.

Prospektivna studija slučajeva 8 pedijatrijskih bolesnika s WHO stupnjem I i II *spinalnih ependimoma* liječenih radioterapijom snopom protona, ukazala je na lokalnu kontrolu bolesti, razdoblje bez ponovne pojave bolesti te ukupno preživljenje kod 100% bolesnike, uz medijan praćenja od 26 mjeseci, uz minimalne akutne nuspojave.

Kod troje pedijatrijskih bolesnika s *meduloblastomom* opažene su minimalne akutne nuspojave, izvrsno očuvanje okolnih struktura, bez potrebe prekida liječenja, uz ekvivalentnu dozu 36 Gray-a postignutu s kobalt bombom na kraniospinalnu os i stražnju lubanjsku jamu.

U usporedbi s IMRT liječenjem, liječenje snopom protona kod bolesnika s meduloblastomom pokazalo se učinkovitijim na područje stražnje lubanjske jame i leđnu moždinu.

Nedavna prospektivna studija 23 pedijatrijska bolesnika s meduloblastomom ukazala je na smanjenje ozbiljne nuspojave, ototoksičnosti, ali CEA nije provedena.

#### **4.2. Tumori središnjeg živčanog sustava (SŽS) kod odraslih**

Kao i kod djece, i odrasli bolesnici s tumorima SŽS imaju korist od liječenja radioterapije snopom protona radi smanjenja rizika kasne neurološke toksičnosti.

##### *Meningeomi*

Meningeomi su drugi najčešći intrakranijalni tumori u odraslih, i čine 13-26% svih primarnih tumora mozga. Liječenje ovisi o simptomima bolesti, dobi bolesnika, lokalizaciji i veličini tumora.

Nekoliko autora studija na različitom broju bolesnika (od 13-51) postoperativno liječenih kombinacijom radioterapije protonima i fotonima opisuju ukupno preživljenje od 100% u prvoj godini, 80.4%±8.8% u 3. godini, 53.2%±11.6% u 5. godini, te 42.6%±13% u 8. godini; do 5. godišnjeg preživljenja od 93% i 10. godišnjeg od 77%, bez ozbilje toksičnosti kod 80% bolesnika.

Akutne nuspojave javljale su se kod 11%-18% bolesnika liječenih radioterapijom snopom protona, dok su kasne nuspojave opisane kod 9%-42% bolesnika.

Nuspojave radioterapije uključivale su optičku neuropatiju 3. stupnja, retinopatiju 2. stupnja, te nekrozu mozga 4. stupnja.

### *Arteriovenske (AV) malformacije*

AV malformacije javljaju se kod 0.1% populacije, a mogu uzrokovati intracerebralno krvarenje, epi napade, i fokalne neurološke deficite. Liječe se kiruškim zahvatom, embolizacijom, stereotaksičnom radiokirurgijom s fotonima ili protonima kod bolesnika s inoperabilnim lezijama ili koji odbijaju kiruški zahvat. Kontrola simptoma nakon stereotaksične radiokirurgije snopom protona kod 68 bolesnika opisana je u 85.7% bolesnika s I i II stupnjem Spetzer-Martin AVM, 54.2% stupnja III te 24% bolesnika sa stupnjem IV AVM.

Komplikacije koje se opisuju uključuju nekrozu, epi napadaje, nove neurološke deficite, pa učinkovitost treba razmotriti u kontekstu potencijalnih nuspojava liječenja.

### *Akustični neuromi*

Navedeni tumori čine oko 8% intrakranijalnih tumora odraslih. Terapijske opcije ovise o veličini tumora, simptomima, zdravstvenom statusu bolesnika, bolesnikovim preferencijama, a mogu uključiti opservaciju, stereotaksičnu radiokirurgiju, frakcioniranu konvencionalnu radioterapiju, frakcioniranu stereotaksičnu radioterapiju, radioterapiju snopom protona ili kiruško liječenje. Kod 88 bolesnika liječenih radioterapijom snopom protona postignuta je dvo- i trogodišnja kontrola kod 95.3% i 93.6% bolesnika, a facijalna i trigeminalna funkcija ostala je održana kod 91% i 89% bolesnika.

### *Hondromi i hondrosarkomi baze lubanje i leđne moždine*

Navadeni tumori vrlo su rijetki kod djece i odraslih, a optimalno liječenje je kiruški zahvat.

Od 1970. opisani su rezultati liječenja preko 1 700 bolesnika u cijelom svijetu liječenih radioterapijom snopom protona.

Nedavna studija dugotrajnog praćenja 64 bolesnika s hondromima ili hondrosarkomima baze lubanje liječenih radioterapijom snopom protona ukazala je na petogodišnje preživljenje kod 62% bolesnika s hondromima i 91% s hondrosarkomima.

Nuspojave su uključivale unilateralnu optičku neuropatiju 3. i 4. stupnja kod dvoje bolesnika, 1. stupnja kod petoro bolesnika. Na najvećoj seriji bolesnika, njih 621, liječenih kombinacijom protonske i fotonske radioterapije, 5. godišnje ukupno preživljenje bilo je 91% za hondrosarkome i 80% za hondrome baze lubanje, te 10. godišnje preživljenje od 88% za hondrosarkome i 54% za hondrome baze lubanje. Kod bolesnike s tumorima cervikalne kralježnice 5. godišnje preživljenje bilo je 48% za hondrosarkome i 80% za hondrome, dok je 10. godišnje preživljenje 48% za hondrosarkome i 33% za hondrome.

Sustavnim pregledom 7 studija koje su uključile 416 odraslih i pedijatrijskih bolesnika inoperabilnih hondroma lubanje ukazali su na 5. godišnje ukupno preživljenje od 79.8%, a kasna toksičnost, stupnja 3. i 4., ustanovljena je kod 5%-17% bolesnika.

Terapija snopom protona opisana je i kod sarkoma mekog tkiva kralježnice, kod 50 bolesnika, koji su liječeni postoperativnom visokom dozom (srednja vrijednost od 76.6 CGE), uz 5. godišnje preživljenje od 87%, te nuspojave 3. stupnja uključujući neuropatiju, erektilnu disfunkciju, rektalno krvarenje i frakture sakruma.

### *Melanomi oka*

Melanomi uveje najčešći su tumori oka u odraslih bolesnika, i čine 95% svih očnih tumora. Literaturni podatci su kontradiktorni, ukazujući na visoki postotak lokalne kontrole bolesti uz minimalne nuspojave, dok nedavna publikacija temeljena na podacima registra u SAD-u nije ukazala na poboljšano preživljenje od 1973. do 2008. godine, usprkos novim metodama liječenja.

### *Tumori paranazalnih sinusa i nosne šupljine*

Navedeni tumori vrlo su rijetki, i čine 2-3% svih tumora glave i vrata. Optimalno liječenje uključuje kiruršku resekciju i postoperativnu radioterapiju, kemoterapiju samu ili u kombinaciji s prethodne dvije.

U sustavnom pregledu i meta-analizi ukazano je na statistički značajnu lokalnu kontrolu bolesti bolesnika liječenih radioterapijom snopom protona u usporedbi s radioterapijom modularnog intenziteta (88%:66%,  $p=0.035$ ).

## **4.3. Moguće potencijalne indikacije ostalih sijela**

### *Limfomi*

Stopa izliječenja Hodgkin limfoma dijagnosticiranih u ranoj fazi je visoka, a time izbjegavanje kasnih komplikacija i sekundarnih tumora postaje iznimno važno; radioterapija snopom protona potencijalno pruža prednost prema konvencionalnoj radioterapiji.

Rezultati nedavne studije faze II koja je uključila dozimetrijsku usporedbu trodimenzionalne konformalne radioterapije, radioterapije modularnog intenziteta i radioterapije snopom protona kod 10 bolesnika s IA-III B Hodgkin limfomom s uključenjem medijastinuma, nakon terapija snopom protona rezultirala je manjom dozom na srce, pluća i dojke kod svih 10 bolesnika u usporedbi s trodimenzionalnom i radioterapijom modularnog intenziteta.

### *Karcinom prostate*

Literaturni podatci ukazuju na komparabilnu učinkovitost s uobičajnom dosadašnjom terapijom u liječenju karcinoma prostate, ali je terapija snopom protona značajno skuplja, te se nije pokazala troškovno učinkovitom.

Rezultati retrospektivnog opservacijskog istraživanja protonske terapije u usporedbi s IMRT bolesnika s karcinomom prostate nisu ukazali na statistički značajnu razliku genitourinarnih komplikacija nakon 12 mjeseci, kao niti gastrointestinalnih i ostalih komplikacija terapije nakon 6 i 12 mjeseci. Troškovi liječenja bolesnika iznosili su \$ 32 428 za protonsku radioterapiju, dok su za IMRT bolesnike iznosili \$ 18 575.

American Society of Radiation Oncology (2012. g.) zaključilo je kako su potrebne daljnje komparativne kliničke studije kako bi se utvrdila uloga PBT u liječenju karcinoma prostate.

U tijeku je faza III randomiziranog kliničkog ispitivanja IMRT u usporedbi s PBT kod bolesnika s lokaliziranim karcinomom prostate (NCT 01617161), s ciljem procjene kliničke učinkovitosti, sigurnosti, troškovne učinkovitosti i kvalitete života.

### *Karcinom pluća ne-malih stanica*

U nedavnoj meta-analizi opservacijskih istraživanja usporedbe fotonske, protonske i radioterapije ugljikovim ionima kod bolesnika s inoperabilnim NSCLC stupnja I, zaključeno je kako protonska radioterapija nije dovela do statistički značajnog poboljšanja ukupnog preživljenja u usporedbi s fotonskom stereotaksičnom radioterapijom, ali obje terapijske opcije bile su značajno bolje nego konvencionalna fotonska radioterapija.

### *Gliomi*

Analiza četiri randomizirana kontrolirana ispitivanja terapije snopom neutrona u usporedbi s fotonskom radioterapijom nije ukazala na poboljšanje preživljenja bolesnika s gliomima visokog stupnja. Rezultati dva klinička ispitivanja faze I/II radioterapije ugljikovim ionima nisu mogla dovesti do jasnog zaključka o navedenoj terapiji.

## **4.4. Studije u tijeku**

U javno dostupnom registru kliničkih ispitivanja ClinicalTrials.gov upisano je 137 kliničkih ispitivanja s PBT-om, a samo njih 12 predstavlja studije komparativne (relativne) učinkovitosti i sigurnosti, dok jedna predstavlja prospektivno praćenje pedijatrijskih bolesnika putem registra.

## **5. Troškovi i ekonomske analize**

### **5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu**

Ekonomske analize u zdravstvu (poglavito analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA*, *Cost-Effectiveness Analysis*, odnosno analiza troška i probitaka, engl. *CUA*, *Cost-Utility Analysis*), čine jednu od domena procesa procjene zdravstvenih tehnologija te pridonose davanju nepristrane, stručne, objektivne i transparentne preporuke o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici. Njihov cilj je optimizirati troškovnu učinkovitost odnosno ostvariti najveću zdravstvenu korist po jedinici uloženi sredstava. Ekonomske analize važan su element procesa procjene zdravstvenih tehnologija u mnogim razvijenim zemljama već mnogo godina.

U Hrvatskoj ne postoji zakonska obveza izrade navedenih ekonomskih (analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA* ili analiza troška i probitaka, engl. *CUA*), već samo zakonska obveza izrade analize utjecaja na proračun, engl. *Budget Impact Analysis*, *BIA*.

S obzirom na njihovu važnost, i nepostojanje takvih smjernica u Hrvatskoj, u Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija nalaze se i smjernice za izradu *CEA* i *CUA*, nastale prilagodbom međunarodnih smjernica na nacionalnu razinu.

Preduvjet za izradu ekonomske evaluacije neke medicinske tehnologije jest postojanje detaljnog popisa troškova i koristi koji proizlaze iz određene medicinske tehnologije. Troškovi koji se uzimaju u obzir u ekonomskim evaluacijama najčešće dijelimo na tri vrste: direktni medicinski troškovi, indirektni medicinski troškovi i indirektni troškovi gubitka produktivnosti (tj. troškovi vezani uz privremeni gubitak radne sposobnosti uzrokovani bolešću).

*Analiza troška i učinkovitosti (engl. Cost-effectiveness analysis, CEA)*

*CEA* se koristi kada želimo usporediti dvije ili više intervencija vezanih uz isti zdravstveni problem, ponajviše kada uspoređujemo intervenciju koja se trenutno primjenjuje s intervencijom koja je nova i potencijalno učinkovitija. Pitanje na koje *CEA* odgovara jest da li je nova intervencija ujedno i troškovno učinkovitija.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod (učinak) intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}}$$

Omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije (*ICER*) može se usporediti s omjerima između drugih intervencija i tako rangirati intervencije prema njihovoj troškovnoj učinkovitosti. Troškovno je najučinkovitija intervencija ona s najnižim *ICER*-om.

Drugi, a ujedno i prihvaćeniji način evaluiranja rezultata CEA korisiti tzv. granicu isplativosti. U praktičnom smislu, ICER se uspoređuje s određenom granicom isplativosti i ako je niži od zadane granice, intervencija se može smatrati troškovno učinkovitom.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}} < v$$

gdje  $v$  označava prag isplativosti. Najveći nedostatak CEA jest činjenica da se međusobno mogu usporediti samo intervencije s istim ili sličnim učinkom. U Hrvatskoj ne postoji granica isplativosti (engl. ICER treshold).

#### *Analiza troška i probitaka (engl. Cost-utility analysis, CUA)*

U CUA, probitak zdravstvene intervencije izražava se pomoću jedinica probitaka. Učinak svih intervencija može se izraziti pomoću jedinica probitaka, što znači da se intervencije s vrlo različitim posljedicama mogu međusobno uspoređivati.

Jedinice su dakle zajednički, ne-monetarni, nazivnik svim zdravstvenim intervencijama, a najznačajniji oblik im je QALY (akronim punog naziva Quality-adjusted Life Year). QALY je mjera korisnosti ili vrijednosti određenog zdravstvenog stanja. Rezultat CUA jest:

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{QALY 1 - QALY 2} < v$$

## **5.2. Sažetak publikacija CUA ili CEA analiza (33-37)**

Studija troškovne učinkovitosti Lundkvista i sur. 2005., ukazala je na troškovnu učinkovitost u liječenju tumora glave i vrata (ICER 3 811 EUR/QALY), meduloblastoma i karcinoma prostate (ICER 26 776 EUR/QALY) prema konvencionalnom liječenju.

Studija troškovne učinkovitosti Lundkvista i sur. 2004., ukazala je na troškovnu učinkovitost radioterapije meduloblastoma snopom protona s dodatnim 0.68 QALY-em po bolesniku u usporedbi s konvencionalnom fotonskom radioterapijom. Smanjenje gubitka kvocijenta inteligencije i deficita hormona rasta (dakle smanjenje kasnih trajnih neželjenih događaja, odnosno nuspojava) najviše doprinose smanjenju troška i glavni su parametri za troškovnu učinkovitost.

Coen i sur. 2011., prikazali su rezultate studije troškovne učinkovitosti radioterapije snopom protona (PBT) u usporedbi s radioterapijom modularnog intenziteta (IMRT) kod bolesnika s karcinomom prostate, te ukazali kako PBT nije troškovno učinkovita terapija; dodatni omjer cijene i probitaka liječenja, ICER, iznosio je 63 578 \$/QALY kod 70. godišnjih bolesnika te 55 726 \$/QALY kod 60. godišnjih bolesnika.

Ollendorf i sur. 2009., pokazali su kako troškovi liječenja, praćenja, liječenja ponovne pojave bolesti i nuspojava iznose 53 828 \$ za PBT; 37 861 \$ za IMRT; 25 484 \$ za brahiterapiju; 28 348 \$ za radikalnu prostatektomiju te 30 422 \$ za aktivno praćenje bolesnika.

Parthan i sur. 2012., ukazali su da je stereotaksična radioterapija (SBRT) troškovno učinkovita opcija u usporedbi s radioterapijom modularnog intenziteta (IMRT) i radioterapijom snopom protona (PBT liječenjem).

### **5.3. Hrvatska**

Ekonomске analize samo su dio HTA procjena. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti radi nepostojanja stručnjaka za iste. Radi nedostatnog zakonskog okvira i nedostatnih financijskih sredstva nije bilo moguće angažirati niti međunarodne stručnjake za provedbu istih. U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

## **6. Organizacijski, legalni i etički aspekti (38-40)**

### **6.1. Organizacijski aspekti**

Izgradnja PBT jedinica kao i liječenje značajno je skuplje od liječenja x-zrakama iz linearnog akceleratora; potrebno je 25 puta više prostora nego za linearni akcelerator; od odluke za postavljanje sustava PBT do početka liječenja prvog bolesnika potrebno je proći 3-5 godina; nužna je dodatna edukacija zdravstvenih djelatnika; očekivano trajanje ciklotrona/sinhrotrona (koji mogu imati promjer veći od 7 m) je oko 20-30 godina za razliku od linearnog akceleratora (10 godina); ciklotron ili sinhrotron trebaju biti povezani s nekoliko soba za liječenje: četiri ili pet kako bi se opravdali vrlo visoki troškovi.

S obzirom na vrlo visoke troškove PBT centara, nastoji se proširiti spektar indikacija, naročito u SAD-u za liječenje karcinoma prostate. Zato je nužno pridržavati se postojećih ograničenih indikacija, već navedenih.

U Velikoj Britaniji od 2008. godine djeluje Stručno Povjerenstvo na nacionalnoj razini koje donosi odluke o liječenju bolesnika u inozemstvu, uz preporuku izgradnje dva nova centra u UK do 2017. godine za liječenje 1500 bolesnika godišnje (investicija vrijedna oko 250 milijuna GBP), <http://www.specialisedservices.nhs.uk/info/proton-beam-therapy>, [http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/23/Guidance\\_for\\_referral\\_of\\_patients\\_abroad\\_for\\_NHS\\_Proton.pdf](http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/23/Guidance_for_referral_of_patients_abroad_for_NHS_Proton.pdf), <https://www.wp.dh.gov.uk/publications/files/2012/10/national-proton-beam-therapy-service-development-programme-strategic-outline-case-16102012.pdf>, <https://www.wp.dh.gov.uk/publications/files/2012/10/national-proton-beam-therapy-service-development-programme-value-for-money-addendum.pdf>.

Tamo unatrag 20. godina postoji manji centar za liječenje bolesnika s tumorima oka (100-130 bolesnika godišnje).

Do 2017. godine oko 400 bolesnika godišnje upućivat će se u inozemne PBT centre, uz troškove do 36 milijuna GBP godišnje.

U Švicarskoj liječenje po bolesniku iznosi oko 20 000 GBP; u Parizu do 60 000 GBP, a u SAD-u i preko 100 000 GBP.

U Francuskoj pokrivaju se troškovi oko 40 000 EUR-a, a troškovi liječenja jednog bolesnika u Velikoj Britaniji procijenjuju se na oko 21 000 GBP (za 1500 bolesnika 22.5 milijuna GBP godišnje).

Konvencionalna radioterapija je oko 5 000 GBP po bolesniku, ukoliko se primijeni opća anestezija tada iznosi 8 000 GBP.

Indikacije za liječenje PBT-om kod odraslih uključuju, uz tumore oka, hondrom baze lubanje, spinalni hondrom; hondrosarkom baze lubanje; spinalni i paraspinalni sarkom



kosti i mekog tkiva, a pedijatrijske indikacije uključuju hondrom baze lubanje i leđne moždine, hondrosarkom baze lubanje, spinalni i paraspinalni sarkom kosti i mekog tkiva, rabdomiosarkom orbite, parameningealni, glave, vrata i zdjelice; ependimom; Ewingov sarkom, retinoblastom, sarkom zdjelice, gliomi optičkog puta i drugi gliomi, kraniofaringeom, parenhimalni tumori pinealne žlijezde, te estezioneuroblastom.

U pedijatrijskoj onkologiji predstavlja terapiju izbora, jer smanjuje ozbiljne nuspojave, već navedene gore.

### *Izgradnja PBT centara*

Troškovi izgradnje jednog PBT centra iznose 96.8 milijuna funti. Potrebna oprema i edukacija iznose 44.6 milijuna funti, a ostali troškovi dodatnih 9.33 milijuna funti, što zajedno čini 150.7 milijuna funti. Trošak liječenja po bolesniku iznosio bi 61 000 funti.

Prema učinjenoj analizi troškovne učinkovitosti, izgradnja dva PBT centra, s liječenjem 600-750 bolesnika po centru godišnje, troškovno je učinkovita opcija u Velikoj Britaniji u odnosu na slanje bolesnika u inozemstvo, uz ICER od 19 187 GBP/QALY. Izgradnja jednog PBT centra manje je troškovno učinkovita, uz ICER od 21 751 GBP/QALY, a tri centra uz ICER od 25 062 GBP/QALY.

Očekuje se i liječenje oko 108 bolesnika iz Republike Irske, iz Škotske (koja ima oko 5.2 milijuna stanovnika) oko 114 bolesnika, Welsa oko 70 bolesnika, te Sjeverne Irske oko 42 bolesnika.

Maksimalni kapacitet po centru je 750 bolesnika godišnje. Liječenje se provodi 6-8 tjedana.

PBT centri trebaju biti integrirani s bolničkom onkološkom, radiološkom i pedijatrijskom službom kako bi se najbolje iskoristilo medicinsko osoblje i oprema, kao što su CT, MRI i PET, u planiranju navedenog liječenja.

Edukaciju djelatnika potrebno je započeti dvije godine unaprijed.

Djelatnici PBT centra uključuju liječnike, kao PBT specijalistu, pedijatrijskog onkologa, anesteziologa, medicinske sestre, fizičare, inženjere, tehničko osoblje, te osobu zaduženu za dozimetriju.

## **6.2. Legalni i etički aspekti**

### **Legalni aspekti**

*Zakon o zdravstvenoj zaštiti, NN 150/2008*

Zakonom o zdravstvenoj zaštiti, NN 150/2008., člankom 3. svaka osoba ima pravo na zdravstvenu zaštitu i na mogućnost ostvarenja najviše moguće razine zdravlja, u skladu s odredbama navedenog Zakona i Zakona o obveznom zdravstvenom osiguranju.

Člankom 11. zdravstvena zaštita stanovništva Republike Hrvatske provodi se na načelima sveobuhvatnosti, kontinuiranosti, dostupnosti i cjelovitog pristupa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, a specijaliziranog pristupa u specijalističko-konzilijarnoj i bolničkoj zdravstvenoj zaštiti.

Članakom 22. u ostvarivanju zdravstvene zaštite svaka osoba u skladu s odredbama navedenog Zakona i propisima obveznoga zdravstvenog osiguranja ima pravo na jednakost u cjelokupnom postupku ostvarivanja zdravstvene zaštite, te zdravstvenu uslugu standardizirane kvalitete i jednakog sadržaja. Prilikom korištenja zdravstvene zaštite osoba ostvaruje i prava sukladno zakonu o zaštiti prava pacijenata.

### **Etički aspekti**

Bolesnici s jasnim indikacijama za PBT trebaju biti upućeni na liječenje u inozemne PBT centre.

Budući da liječenje traje 6-8 tjedana, navedeno predstavlja značajan utjecaj na život cijele obitelji.

Treba uzeti u obzir i jezične i kulturološke razlike, moguće nedovoljne kapacitete inozemnih centara, kao i otežano putovanje nakon kirurškog zahvata.

Potrebno je voditi računa i o kvaliteti zdravstvene zaštite u inozemstvu.

## **7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije**

*Alberta Health Service, 2013. (10)*

U Alberti, kanadskoj provinciji s oko 4 milijuna stanovnika, kriteriji izbora bolesnika za radioterapiju snopom protona u inozemnim centrima prikazani su u Tablici 7.1., a sam proces u Dodatku 1.

Ne preporuča se liječenje snopom protona bolesnika s karcinomom prostate, karcinoma pluća ne-malih stanica ili većine limfoma.

<b>Kriteriji</b>	<b>Zahtjevi</b>
Dob	Pedijatrijski bolesnici 0-20 godina Odrasli 20-65 godina
Stanje bolesnika	Namjera izliječenja Dobar tzv. Performance status (0-2) Predviđeno preživljene > 5 godina Mogućnost i želja za putovanjem na liječenje u inozemni centar
Odobrene indikacije	<b>Djeca:</b> Potrebno kraniospinalno zračenje SŽS: AV malformacije, ependimom, kraniofaringeom, primitivni neuroektodermalni tumori, gliomi niskog stupnja, tzv. CNS germ cell tumori Ostali tumori: sarkomi uključujući hondrome i hondrosarkome, rabdomiosarkom, Ewingov sarkom, pinealni tumori, limfomi  <b>Odrasli:</b> SŽS: AV malformacije, meningeom, akustični neurinom, kraniofaringeom, gliomi niskog stupnja, tzv. CNS germ cell tumori Ostali tumori: sarkomi uključujući hondrome i hondrosarkome, limfomi kod bolesnika mlađih od 30. godina, tumori paranazalnih sinusa i nosne šupljine

*Cigna Medical Coverage Policy, 2012. (30)*

Preporuka kod bolesnika s lokaliziranim karcinomom prostate: radioterapija snopom protona je jednako učinkovita kao i ostale vrste radioterapije, ali je značajno skuplja, dakle nije neophodna u planu liječenja takvih bolesnika.

**California Technology Assessment Forum. 2012. (18 )**

Radi nedostatka dokaza kliničke učinkovitosti i sigurnosti radioterapija protonskim snopom ne preporuča se kod bolesnika s lokaliziranim karcinomom prostate.

**National Health Services. National Specialised Commissioning Team. 2011. (38)**

Indikacije za liječenje PBT-om kod odraslih uključuju, uz tumore oka, hondrom baze lubanje, spinalni hondrom; hondrosarkom baze lubanje; spinalni i paraspinalni sarkom kosti i mekog tkiva, a pedijatrijske indikacije uključuju hondrom baze lubanje i leđne moždine, hondrosarkom baze lubanje, spinalni i paraspinalni sarkom kosti i mekog tkiva, rabdomiosarkom orbite, parameningealni, glave, vrata i zdjelice; ependimom; Ewingov sarkom, retinoblastom, sarkom zdjelice, gliomi optičkog puta i drugi gliomi, kraniofaringeom, parenhimalni tumori pinealne žlijezde, te estezioneuroblastom (Tablica 7.2.).

U pedijatrijskoj onkologiji je navedena terapija izbora, jer smanjuje ozbiljne nuspojave, već navedene gore.

Tablica 7.2. Odobrene indikacije za liječenje radioterapijom snopom protona

Dob bolesnika	Indikacije
Djeca	hondrom baze lubanje i leđne moždine, hondrosarkom baze lubanje, spinalni i paraspinalni sarkom kosti i mekog tkiva, rabdomiosarkom orbite, parameningealni, glave, vrata i zdjelice; ependimom; Ewingov sarkom, retinoblastom, sarkom zdjelice, gliomi optičkog puta i drugi gliomi, kraniofaringeom, parenhimalni tumori pinealne žlijezde, estezioneuroblastom
Odrasli	tumori oka; hondrom baze lubanje, spinalni hondrom; hondrosarkom baze lubanje; spinalni i paraspinalni sarkom kosti i mekog tkiva

**VATAP Brief Overview. Boston, 2010. (17)**

Nema jasnih literaturnih dokaza o većoj kliničkoj učinkovitosti radioterapije snopom protona u usporedbi s ostalim vrstama radioterapije. Treba donijeti jasnu odluku i preporuku za daljnja klinička ispitivanja; za tumori koji su dovoljno česti, kao npr. karcinom prostate potrebna su daljnja randomizirana klinička ispitivanja, a kod rijetkih tumora kao što su tumori oka, SŽS, baze lubanje potrebna su metodološki korektna

prospektivna opservacijska istraživanja, kliničke učinkovitosti, sigurnosti, kvalitete života kao i troškovne učinkovitosti.

***Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2009. (6)***

Radioterapijama česticama uspoređena je s brahioterapijom melanoma uveje, konvencionalnom fotonskom terapijom ostalih tumora, te kirurškim liječenjem. Niti jedna studija nije pokazala značajno bolju kliničku učinkovitost radioterapije česticama. Većina studija nije imala kontrolnu skupinu, uz mali broj uključenih bolesnika.

Kako je navedena terapija izrazito skupa, za mnoge češće tumore kao što je karcinom prostate, pluća, pankreasa i dojke potrebno je dokazati kliničku učinkovitost, sigurnost, kvalitetu života i troškovnu učinkovitost tijekom randomiziranih kliničkih ispitivanja.

***Health Council of the Netherlands, 2009.***

Indikacije za radioterapiju snopom protona uključuju melanome oka, hondrome i hondrosarkome baze lubanje i paraspinalne; kao i određene dječje tumore. Procijenjeni godišnji broj bolesnika s indikacijom za radioterapiju snopom protona iznosi oko 252 bolesnika godišnje (oko 0.6% svih bolesnika pogodnih za radioterapiju). Opisuju se i potencijalne indikacije, kod bolesnika s neprihvatljivim rizikom značajnih nuspojava okolnih struktura i u randomiziranim kliničkim ispitivanjima.

***Australia and New Zealand Horizont Scanning Network. 2007. (32)***

Dokazi o radioterapiji snopom protona neoplazmi koje zahvaćaju kranijalne strukture i dalje su nedostatni za donošenje jasnih zaključaka. Potrebne su daljnje studije usporedbe s konvencionalnom radioterapijom za potvrdu bolje kliničke učinkovitosti i sigurnosti.

## **8. Zaključak i preporuke**

**Radioterapija tumora česticama (snopom protona, engl. Proton Beam Therapy, PBT; ugljikovih iona; iona helija ili drugim česticama)** donosi maksimalnu dozu zračenja u tumorsko tkivo, uz minimalno zračenje okolnog zdravog tkiva. Predstavlja zračenje visokog linearnog prijenosa energije koje gube manji dio energije pri ulasku u ozračeni biološki sustav, a zatim gubi gotovo svu energiju u vrlo malom volumenu. Područje maksimalne deponirane energije (područje u kojem je učinak terapije tumora najveći) naziva se Braggov vrh, koji ovisi o vrsti i energiji primijenjene čestice odnosno iona. Za snop protona relativna biološka učinkovitost iznosi 1.1.

Radioterapija česticama koristi se unatrag 20-ak godina, od kada je navedenu terapiju u svijetu primilo više od 50 000 bolesnika; 87% primilo je protonsku terapiju, njih 7% terapiju ugljikovim ionima, a ostali terapiju ionima helija ili drugim ionima.

Prema literaturnim podacima postotak bolesnika s malignim bolestima koji treba radioterapiju snopom protona (PBT) iznosi oko 1-2%; kod djece smanjuje mogućnost ozbiljnih nuspojava kao zastoj rasta, oštećenje vida i sluha, mentalne retardacije, te pojavu sekundarnih tumora.

Literaturni podatci (sustavni pregledi kliničke učinkovitosti i sigurnosti opservacijskih istraživanja, malobrojnih RCT-a, HTA preporuke iz SAD-a, Kanade, Australije i Europe te studije troškovne učinkovitosti) ukazuju uglavnom na studije niže razine dokaza, opservacijska istraživanja, uz nedostatak randomiziranih kontroliranih ispitivanja komparativne učinkovitosti za većinu indikacija, uz različite definicije ishoda i neželjenih događaja i heterogenu populaciju, uz potrebu daljnjih kliničkih komparativnih istraživanja protonske radioterapije u odnosu na konvencionalnu radioterapiju, IMRT ili stereotaksičnu fotonsku radioterapiju.

Neke studije ukazale su na bolju učinkovitost protonske radioterapije od fotonske terapije, u liječenju nekih tumora oka (melanoma uveje, retine), baze lubanje i ledne moždine, te komparabilnu učinkovitost u liječenju karcinoma prostate. Malobrojne studije troškovne učinkovitosti ukazuju na troškovnu učinkovitost radioterapije česticama kod nekih malignih bolesti.

Liječenje snopom protona povezano je sa smanjenjem akutne i kronične toksičnosti, kao i manjom učestalosti sekundarnih tumora kao posljedice zračenja, te manjim akutnim i kroničnim oštećenjem organa u razvoju pedijatrijskih bolesnika i adolescenata, zato je korist potencijalno veća u navedenoj populaciji.

Iako su literaturni podatci ograničeni, opisuju liječenje tumora oko kritičnih struktura i organa koji imaju najveći rizik nastanka sekundarnih tumora nakon zračenja ili trajno oštećenje njihove funkcije. Takvi tumori su meduloblastom, glioblastom, ependimom,

retinoblastom, rabdomiosarkom i sarkom zdjelice. Najčešća nuspojava je pituitarna insuficijencija, opisana kod 3.5%-27% bolesnika.

Ograničene indikacije za liječenje PBT-om kod odraslih uključuju, uz tumore oka, hondrom baze lubanje, spinalni hondrom; hondrosarkom baze lubanje; spinalni i paraspinalni sarkom kosti i mekog tkiva, a pedijatrijske indikacije uključuju hondrom baze lubanje i leđne moždine, hondrosarkom baze lubanje, spinalni i paraspinalni sarkom kosti i mekog tkiva, rabdomiosarkom orbite, parameningealni, glave, vrata i zdjelice; ependimom; Ewingov sarkom, retinoblastom, sarkom zdjelice, gliomi optičkog puta i drugi gliomi, kraniofaringeom, parenhimalni tumori pinealne žlijezde, te estezioneuroblastom.

U pedijatrijskoj onkologiji predstavlja terapiju izbora, jer smanjuje ozbiljne nuspojave.

Izgradnja PBT jedinica kao i liječenje značajno je skuplje od liječenja x-zrakama iz linearnog akceleratora; potrebno je 25 puta više prostora nego za linearni akcelerator; od odluke za postavljanje sustava PBT do početka liječenja prvog bolesnika potrebno je proći 3-5 godina; nužna je dodatna edukacija zdravstvenih djelatnika; očekivano trajanje ciklotrona/sinhrotrona (koji mogu imati promjer veći od 7 m) je oko 20-30 godina za razliku od linearnog akceleratora (10 godina); ciklotron ili sinhrotron trebaju biti povezani s nekoliko soba za liječenje: četiri ili pet kako bi se opravdali vrlo visoki troškovi.

S obzirom na vrlo visoke troškove PBT centara, nastoji se proširiti spektar indikacija, naročito za komercijalne centre u SAD-u, kao za liječenje karcinoma prostate. Zato je nužno pridržavati se postojećih ograničenih indikacija, gore navedenih.

U Velikoj Britaniji od 2008. godine djeluje Stručno Povjerenstvo na nacionalnoj razini koje donosi odluke o liječenju bolesnika u inozemstvu, uz preporuku izgradnje dva nova centra u UK do 2017. godine za liječenje 1500 bolesnika godišnje (investicija vrijedna oko 250 milijuna funti). Unatrag 20. godina postoji manji centar za liječenje bolesnika s tumorima oka (100-130 bolesnika godišnje).

Do 2017. godine oko 400 bolesnika godišnje upućivat će se u inozemne PBT centre, uz troškove do 36 milijuna funti godišnje. U Švicarskoj liječenje po bolesniku iznosi oko 20 000 funti; u Parizu do 60 000 funti, a u SAD-u i preko 100 000 funti.

U Francuskoj pokrivaju se troškovi oko 40 000 EUR-a, a troškovi liječenja jednog bolesnika u Velikoj Britaniji procijenjuju se na oko 21 000 funti (za 1500 bolesnika 22.5 milijuna funti godišnje).

Konvencionalna radioterapija je oko 5 000 GBP po bolesniku, ukoliko se primijeni opća anestezija tada iznosi 8 000 GBP.

### *Izgradnja PBT centara*

Troškovi izgradnje jednog PBT centra iznose 96.8 milijuna funti. Potrebna oprema i edukacija iznose 44.6 milijuna funti, a ostali troškovi dodatnih 9.33 milijuna funti, što zajedno čini 150.7 milijuna funti. Trošak liječenja po bolesniku iznosio bi 61 000 funti.

Prema učinjenoj analizi troškovne učinkovitosti, izgradnja dva PBT centra, s liječenjem 600-750 bolesnika po centru godišnje, troškovno je učinkovita opcija u Velikoj Britaniji u odnosu na slanje bolesnika u inozemstvo, uz ICER od 19 187 GBP/QALY. Izgradnja jednog PBT centra manje je troškovno učinkovita, uz ICER od 21 751 GBP/QALY, a tri centra uz ICER od 25 062 GBP/QALY.

Očekuje se i liječenje oko 108 bolesnika iz Republike Irske, iz Škotske (koja ima oko 5.2 milijuna stanovnika) oko 114 bolesnika, Welsa oko 70 bolesnika, te Sjeverne Irske oko 42 bolesnika.

Maksimalni kapacitet po centru je 750 bolesnika godišnje. Liječenje se provodi 6-8 tjedana.

PBT centri trebaju biti integrirani s bolničkom onkološkom, radiološkom i pedijatrijskom službom kako bi se najbolje iskoristilo medicinsko osoblje i oprema, kao što su CT, MRI i PET, u planiranju navedenog liječenja.

Edukaciju djelatnika potrebno je započeti dvije godine unaprijed. Djelatnici PBT centra uključuju liječnike, kao PBT specijalistu, pedijatrijskog onkologa, anesteziologa, medicinske sestre, fizičare, inženjere, tehničko osoblje, te osobu zaduženu za dozimetriju.

**Temeljem dostupnih literaturnih podataka ne preporuča se izgradnja Centara za radioterapiju tumora česticama, odnosno PBT centra u Republici Hrvatskoj (RH). Naime, iako analizu troškovne učinkovitosti trenutačno nije moguće učiniti u RH radi nedostatka stručnjaka, temeljem literaturnih podataka može se pretpostaviti da izgradnja PBT centra u Hrvatskoj ne bi bila troškovno učinkovita, a radi malog broja malignih bolesnika s jasnim indikacijama za navedeno liječenje te izrazito visokih troškova izgradnje takvog centra i potrebne opreme (oko 150 milijuna funti). Procijenjeni broj bolesnika iz Škotske (koja ima oko 5.2 milijuna stanovnika, dakle oko 1 milijun stanovnika više nego Hrvatska) s jasnim indikacijama za radioterapiju česticama, iznosi oko 114 bolesnika koji se prosljeđuju na liječenje u Englesku. Trenutačno je u izgradnji i jedan takav centar u Austriji.**



**Sukladno važećim Zakonima RH svaka osoba ima pravo na zdravstvenu zaštitu i na mogućnost ostvarenja najviše moguće razine zdravlja, ima pravo na jednakost u cjelokupnom postupku ostvarivanja zdravstvene zaštite, te zdravstvenu uslugu standardizirane kvalitete i jednakog sadržaja.**

**Bolesnici s jasnim indikacijama za PBT trebaju biti upućeni na liječenje u inozemne PBT centre, uz poštivanje jasne procedure, kriterija i odluka multidisciplinarnog tima. Budući da liječenje traje 6-8 tjedana, navedeno predstavlja značajan utjecaj na život cijele obitelji. Treba uzeti u obzir i jezične i kulturološke razlike, moguće nedovoljne kapacitete inozemnih centara, kao i otežano putovanje nakon kirurškog zahvata. Potrebno je voditi računa i o kvaliteti zdravstvene zaštite u inozemstvu. Informacije temeljene na dokazima potrebno je pružiti na razumljivom jeziku za roditelje.**

**Potreban je trajni nadzor kliničke učinkovitosti i sigurnosti primjene zdravstvene tehnologije putem prospektivnih opservacijskih registara, poglavito kod rijetkih tumora ili kod djece, kada radnomizirana klinička ispitivanja nisu opravdana iz etičkih razloga.**

## **9. Literatura**

1. Gallagher CJ, Lister TA, Smith M. Malignant disease. In: Kumar P, Clark M, eds. Clinical Medicine 2012 8th edition. Edinburgh: Elsevir 2012:431-492.
2. Croatian National Institute of Public Health. Croatian Health Service Yearbook 2011. Zagreb, 2012.
3. Državni registar za rak, [http://www.hzjz.hr/rak\\_index.htm](http://www.hzjz.hr/rak_index.htm)
4. Šamija M, Pučo K. Učinci radioterapije. U: Šamija M, Nemet D i sur. Potporno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika. Zagreb: Medicinska naklada 2010:24-31.
5. Krajcar Bronić I, Kimura M. Radiation physics and chemistry in heavy ion cancer therapy. Chemistry in Industry. 2007;56:643-54.
6. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Trikalinos TA, Terasawa T, Ip S, Raman G, Lau J. Particle Beam Radiation Therapies for Cancer. Technical Brief No. 1. (Prepared by Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS-290-07-10055.) Rockville, MD: AHRQ. Revised November 2009. Available at: [http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/58/173/particle%20beam%20mainreptrev1-09\(r\).pdf](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/58/173/particle%20beam%20mainreptrev1-09(r).pdf).
7. Carbon Ion Radiation therapy, CADTH, 2009., Available at: <http://www.cadth.ca/products/environmental-scanning/environmental-scans/issue-3>
8. United Healthcare. Proton Beam Radiation therapy, 2012., Available at: [https://www.unitedhealthcareonline.com/cmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medical%20Policies/Medical%20Policies/Proton\\_Beam\\_Radiation\\_Therapy.pdf](https://www.unitedhealthcareonline.com/cmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medical%20Policies/Medical%20Policies/Proton_Beam_Radiation_Therapy.pdf)
9. Blue Cross Blue Shield. Technology Evaluation Center. TEC Assessment Program. Proton beam therapy for prostate cancer. 2011 Jun;25(10):1-4. Available at: [http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/25/25\\_10.pdf](http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/25/25_10.pdf).
10. Proton beam radiation therapy. Clinical Practice Guideline. Alberta Health Service, 2013.
11. Bekelman JE, Hahn SM. The body of evidence for advanced technology in radiation therapy. JNCI. 2013;105:6-7.
12. Bekkering GE, Rutjes AW, Vlassov VV, Aebbersold DM, von Bremen K, Juni P, Kleijnen J. The effectiveness and safety of proton radiation therapy for indications of the eye: a systematic review. Strahlentherapie und Onkologie 2009; 185(4):211-221.
13. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Technology Assessment. Comparative evaluation of radiation treatments for clinically localized prostate cancer: an update. August 2010. Available at: <http://www.cms.gov/coveragegeninfo/downloads/id69ta.pdf>.
14. Allen AM, Pawlicki T, Dong L, et al. An evidence based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. Radiother Oncol. 2012 Apr;103(1):8-11.
15. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. Radiother Oncol. 2009.
16. Proton therapy in chordoma of the base of the skull: a systematic review. Neurosurg Rev. 2009 Oct;32(4):403-16.
17. VATAP Brief Overview: Reviews of proton beam therapy for cancer. Boston, 2010.
18. Walsh J. Proton therapy for prostate cancer. California Technology Assessment Forum. 2012, San Francisco, CA.

19. Gray PJ, Pally JJ, Yeap BY, Sandra MG, Sandler HM, Mitchalski JM, et al. Patient-reported outcomes after 3-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 2013;119:1729-35.
20. Childs SK, Kozak KR, Friedmann AM, Yeap BY, Adams J, MacDonald SM, et al. Proton radiotherapy for parameningeal rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82: 635–642.
21. Chung CS, Keating N, Yock TI, Tarbell NJ. Comparative analysis of secondary malignancy risk in patients treated with proton therapy versus conventional photon therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72: S8.
22. MacDonald SM, Safai S, Trofimov A, Wolfgang J, Fullerton B, Yeap BY, et al. Proton radiotherapy for childhood ependymoma: initial clinical outcomes and dose comparisons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71: 979–986.
23. Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54: 824–829.
24. Moeller BJ, Chintagumpala M, Philip JJ, Grosshans DR, McAleer MF, Woo SY, et al. Low early ototoxicity rates for pediatric medulloblastoma patients treated with proton radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2011;6:58.
25. Yu JB, Soulos PR, Herrin J, Cramer LD, Potosky AL, Roberts KB, et al. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:25–32.
26. Ollendorf DA, Hayes J, McMahon P, Kuba M, Pearson SD. Management Options for Low-Risk Prostate Cancer: A Report On Comparative Effectiveness And Value. Institute for Clinical and Economic Review: 2009; Boston, MA, USA.
27. Grutters JPC, Kessels AGH, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Joore MA, Lambin P. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology*. 2010;95:32-40.
28. Prostate cancer patients report on benefits of proton therapy. Dobson DaVanza and Associate, LLC Vienna, 2013.
29. Yu JB, Soulos PR, Herrin J, Cramer LD, Potosky AL, Roberts KB, Gross CP. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:25-32.
30. Proton Beam Therapy for prostate cancer. Cigna Medical Coverage Policy, 2012.
31. Boulch-Maucort D, Baron MH, Pommier P, Weber DC, Mizoe JE, Rochat J et al. Rationale for carbon ion therapy in high-grade glioma based on a review and meta-analysis of neutron beam trials. *Cancer Radiotherapie*. 2010;14:34-41.
32. Proton beam therapy for the treatment of neoplasm involving (or adjacent to) cranial structure. Australia and New Zealand Horozont Scannin Network. 2007.
33. Lodge M, Pijls-Johannesma M, Stirk L, Munro A J, De Ruyscher D, Jefferson T. A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2007; 83(2): 110-122.
34. Lundkvist J, Ekman M, Ericsson S R, Jonsson B, Glimelius B. Proton therapy of cancer: potential clinical advantages and cost-effectiveness. *Acta Oncologica* 2005; 44(8): 850-861.
35. Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jonsson B, Glimelius B. Cost-effectiveness of proton radiation in the treatment of childhood medulloblastoma. *Cancer*. 2005;103:793-801.

36. Parthan A, Prurrivarasin N, Davies D, Taylor DCA, Pawar V, Bijlani A et al. Comparative cost-effectiveness of stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated and proton radiation therapy for localized prostate cancer. *Frontiers in Oncology*. 2012;2:1-9.
37. Konski A, Speier W, Hanlon A, Beck JR, Pollack A. Is proton beam therapy cost effective in the treatment of adenocarcinoma of the prostate? *J Clin Onco*. 2007; 25: 3603–3608.
38. National Health Services. National Specialised Commissioning Team. Guidance for the referral of patients abroad for NHS proton treatment. Version 2.3, July 2011. Available from: <http://www.specialisedservices.nhs.uk/service/proton-beam-therapy>
39. National Services Scotland. Proton beam therapy: Scottish pathway for consideration of funding. Version 1.4, May 2011. Available from: <http://www.nsd.scot.nhs.uk/publications/other/guidelines.html>
40. National Health Services. National Proton Beam Therapy Service Development Programme. Strategic Outline Case. 2012.

## **Dodatak 1. Primjer procesa donošenja odluke za upućivanje bolesnika na liječenje PBT-om u inozemstvo, Alberta, Kanada (10)**

### ***Referral Process***

#### **Who should make the referral and oversee the process?**

- A full multidisciplinary Tumour Board meeting should be held in which all tumour group members, including a radiation oncologist, have the opportunity to provide input on the case.
- The responsibility for referral and communications with the proton beam therapy treatment centre remains with the referring oncologist; this discussion should begin prior to the referral to the Out-of-Country Health Services Committee (OOCHSC). The Oochsc application must ideally contain the specific site, recommended therapy, and dates.
- The responsibility for follow-up and continuity of care also rests with the referring oncologist.

#### **How should the referral be made?**

- A completed Application should be submitted to the Oochsc (found at <http://www.health.alberta.ca/documents/Oochsc-Application-Form.pdf>). Alternately, a letter of referral with all the required information included in it can also be submitted.
- Please review the Oochsc Information Sheet ([www.health.alberta.ca/AHCIP/Out-of-Country-HS-Committee.html](http://www.health.alberta.ca/AHCIP/Out-of-Country-HS-Committee.html)) for details on what clinical information is required for inclusion with the Application. Note: The Oochsc does not have access to any electronic medical records; therefore it is important to include all relevant documents from diagnosis to treatment completed to referral date.
- All relevant letters, summaries, operation reports, diagnostic/laboratory/histology reports, and imaging reports should be included with this application and mailed or faxed to:

**Chair, Out-of-Country Health Services Committee, 10025 Jasper Avenue, PO Box 1360 Station Main, Edmonton AB T5J 2N3 , Fax: (780) 415-0963**

- Oochsc applications are considered complete when all the required information has been submitted, and the Oochsc Chair has notified the referring physician in writing that the application has been scheduled for review at an upcoming meeting.
- Once the Oochsc chair has determined that the application is complete, **the Oochsc will assess the application and make a decision within 60 days. If the application is urgent for medical reasons (i.e., malignant or fast-growing tumour), the referring oncologist must state this on the application, along with the reasons for the urgency and the timeframe within which it is recommended that the health services/ treatment be initiated.**
- The multidisciplinary Tumour Board and the referring oncologist should initiate contact with potential proton beam radiotherapy centres to determine the most appropriate centre for the patient, taking in account individual circumstances such as availability, location, and patient preference, in addition to the ability of the centre to provide the service requested in the required timeframe for the patient.

#### **What happens if the case is approved?**

- The referring oncologist will be contacted once the Oochsc has made a decision. The Oochsc approval letter will:
  1. stipulate approval for payment of the services requested
  2. outline the required next steps for the patient
  3. provide details on what services are covered (all medical treatment and transportation to and from) and what is not covered (all accommodation and special costs).
- The patient will also be requested to complete two release forms that are to be returned to the Oochsc. These releases allow the medical management company to assist both the patient and the referring physician with the details of the approved medical treatment. The referral letter to the proton beam radiotherapy centre should clearly state that the patient has been approved by the Oochsc.