



## Rekomendacja nr 17/2014

z dnia 20 stycznia 2014 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie streptozocyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

**Prezes Agencji nie rekomenduje** usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego streptozocyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki).

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych terapii streptozocyną w rozpoznaniu ICD-10 D25.9. Autorzy odnalezionego przeglądu badań naukowych podkreślają, że chemioterapia nowotworów trzustki oparta o streptozocynę (zarówno w monoterapii jak i w schematach wielolekowych) odgrywa ważną rolę w leczeniu pacjentów. W badaniach klinicznych dowiedziono wyższości streptozocyny w porównaniu z innymi interwencjami w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie. Odnalezione rekomendacje kliniczne (Polska Unia Onkologii 2011, National Comprehensive Cancer Network 2013, European Society for Medical Oncology 2012) dotyczące leczenia nowotworów neuroendokrynnych odnosiły się pozytywnie do stosowania streptozocyny.

Docelowo Prezes sugeruje rozważenie umieszczenia streptozocyny w Wykazie substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzonych z zagranicy na warunkach i w trybie określonych w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. NR 45, poz. 271, z późn. zm.) z rozpoznaniem według ICD-10, który określa załącznik nr 2 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. z 213 r., poz. 1520).

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego streptozocyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki), z wykazu świadczeń



gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

### **Problem zdrowotny**

Guzy neuroendokrynne trzustki (pNEN, pancreatic NEN) wywodzą się z komórek neuroendokrynych tworzących w trzustce wyspy Langerhansa i stanowią łącznie około 2–10% nowotworów tego narządu. Biorąc pod uwagę guzy hormonalnie czynne, najczęściej obserwuje się guzy: insulinowy (*insulinoma*) – 20-25% i gastrynowy (*gastrinoma*) – 15%. Guz insulinowy jest zbudowany z komórek B, w około 90% ma charakter niezłośliwy. W około 10% przypadków stwierdza się mnogie guzy.

Charakterystyczne objawy składające się na triadę Whipple'a tworzą: objawy hipoglikemii, stężenie glukozy we krwi  $\geq 2,2$  nmol/l (40 mg/dl), ustępowanie objawów hipoglikemii po podaniu glukozy. Większość guzów gastrynowych trzustki stanowią wysoko zróżnicowane raki neuroendokrynne (zwykle duże; przeciętna średnica około 4 cm; jedynie 5% guzów < 1 cm).

Leczenie NEN zależy od ryzyka złośliwości (stopień zróżnicowania), zaawansowania (możliwe jest wykluczenie zmian przerzutowych przez adekwatne metody diagnostyki lokalizacyjnej), objawów hormonalnych w wyniku hipersekcji oraz ogólnego stanu chorego i współwystępowania innych chorób.

Podstawową rolę w farmakoterapii hormonalnie czynnych NEN odgrywają analogi somatostatyny (SST), które zmniejszają wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych oraz kontrolują objawy choroby, a także hamują jej progresję. W leczeniu radioizotopowym NEN wykorzystuje się znakowane analogi SST oraz pochodne mIBG. W GEP-NEN chemioterapia (CTH) ma zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby (niedoszczętna pierwotna resekcja lub nawrót po pierwotnym leczeniu i brak możliwości zastosowania paliatywnego postępowania miejscowego). Uzupełniająca CTH w przypadku NEN nie znajduje uzasadnienia w odniesieniu do obecnego stanu wiedzy. Wartość paliatywnej CTH w stadium zaawansowanym zależy od charakterystyki histologicznej (typ histologiczny oraz stopień dojrzałości) oraz umiejscowienia GEP-NEN. W każdym przypadku zaawansowanego GEP-NEN przed podjęciem decyzji o zastosowaniu CTH należy rozważyć paliatywne metody leczenia miejscowego (wycięcie przerzutów, termoablacja, krioablacja lub embolizacja), bioterapii (analogi SST) lub leczenia izotopowego.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Streptozocyna należy do grupy pochodnych nitrozomocznika. Hamuje syntezę DNA i RNA. Działa szczególnie na komórki wysp trzustkowych. Słabo się wchłania z przewodu pokarmowego, dlatego jest stosowana pozajelitowo. Jest metabolizowana w wątrobie i wydalana przez nerki w około 60-70% w ciągu 24 godzin z moczem. Okres półtrwania wynosi około 35 minut. Streptozocyna nie przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego, przenikają natomiast jej metabolity. Lek nie posiada pozwolenia European Medicines Agency (EMA) na dopuszczenie do obrotu.

Streptozocyna jest stosowana w chemioterapii nowotworów. Wykazuje aktywność terapeutyczną w raku trzustki i rakowiaku

### **Alternatywna technologia medyczna**

W raku trzustki w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe, które mogą stanowić komparatory dla streptozocyny: Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Fluorouracilum, Gemcitabinum, Ifosfamidum, Lanreotidum, Mitomycinum, Octreotidum, Oxaliplatinum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum. W badaniach klinicznych oprócz streptozocyny w monoterapii stosowano następujące schematy leczenia: streptozocyna + doksorubicyna; streptozocyna + 5-fluorouracyl; streptozocyna + doksorubicyna + 5-fluorouracyl.

### **Skuteczność kliniczna**

Zidentyfikowano jeden przegląd dowodów naukowych oceniający skuteczność streptozocyny w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych (Weathstrone 2012) do którego włączono 12 badań oceniających skuteczność streptozocyny w nowotworach trzustki.

Włączone do przeglądu badania charakteryzują się wysoką heterogenicznością zarówno pod względem metodologii, czasu obserwacji, liczby włączonych pacjentów oraz stosowanych interwencji. Większość włączonych badań stanowiły badania jednoramienne, streptozocyna podawana była w monoterapii lub w postaci terapii wielolekowej.

W zależności od zastosowanej interwencji (monoterapia streptozocyną lub terapia złożona w oparciu o streptozocynę) wartości współczynnika odpowiedzi na leczenie przyjmowały następujące wartości:

- Streptozocyna od 36% do 50%
- Streptozocyna + 5-fluorouracyl od 45% do 63%
- Streptozocyna + 5-fluorouracyl + cisplatyna 49 %
- Streptozocyna + 5-fluorouracyl + doksorubicyna od 39% do 55%
- Streptozocyna + doksorubicyna od 6% do 69%
- Streptozocyna + doksorubicyna liposomalna 40%

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W związku z mechanizmem działania leku cukrzyca jest potencjalnym działaniem niepożądanym terapii streptozocyną. W badaniu Moertel 1980 u 1/3 pacjentów rozwinęły się zaburzenia czynności nerek. W badaniu Moertel 1992 wśród 105 pacjentów włączonych do badania u 9 pacjentów stwierdzono niewydolność nerek, z których 7 wymagało dializowania. Nie odnotowano nefrotoksyczności 3 i 4 stopnia ciężkości w najnowszych badaniach co może być wynikiem aktywnego monitorowania stanu pacjenta podczas terapii i odpowiedniego modyfikowania dawki leku.

Streptozocyna działa silnie emetogennie, stosowanie środków przeciwwymiotnych zmniejsza nasilenie tego działania niepożądanego.

Podobnie jak w przypadku wszystkich środków cytotoksycznych, mielosupresja jest efektem ubocznym stosowania streptozocyny, zwłaszcza gdy jest stosowana w ramach terapii łączonej z innymi lekami.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2012-2013 refundacja streptozocyny wiązała się z następującymi kosztami: w roku 2012 – 0,00 PLN (1 wniosek, 0 zgód); w roku 2013 – 28 484,48 PLN (1 wniosek, 1 zgoda na refundację).

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono łącznie sześć rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia nowotworów trzustki. Trzy rekomendacje (Polska Unia Onkologii 2011, National Comprehensive Cancer Network 2013, ESMO 2012) dotyczące leczenia nowotworów neuroendokrynnych odnosiły się do stosowania

streptozocyny i były to rekomendacje pozytywne. Rekomendacje dotyczące leczenia rakowiaków trzustki nie odnoszą się do stosowania streptozocyny.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 15.10.2013r. (znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie streptozocyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C25.9, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 23/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie streptozocyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie streptozocyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport Nr: AOTM-RK-431-21/2013. Streptozocyna, we wskazaniach: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: trzustka, nie określona (ICD10: C25.9). Raport ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie substancji.