



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej

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

Raport Nr: AOTM-RK-431-21/2013

Warszawa, styczeń 2014 r.

Zastosowane skróty:

NET, NEN – (ang. neuroendocrine tumour, neuroendocrine neoplasms) guz neuroendokryny

OS – przeżycie całkowite

PFS – czas wolny od progresji choroby

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	4
2. Problem decyzyjny	5
2.1. Problem zdrowotny	5
2.1.1. Nowotwory neuroendokrynne trzustki	5
2.1.2. Opis świadczeń alternatywnych	7
2.1.3. Liczebność populacji wnioskowanej	7
2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory	7
2.2.1. Interwencje	7
2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	7
2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane	8
2.2.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski	8
2.2.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	8
2.2.2. Komparatory	8
3. Opinie ekspertów	11
4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	11
4.1. Rekomendacje kliniczne	11
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	12
5. Finansowanie ze środków publicznych	13
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	13
6. Wskazanie dowodów naukowych	13
6.1. Analiza kliniczna	13
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	13
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej	13
6.1.3. Bezpieczeństwo	14
7. Podsumowanie	14
7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	14
8. Piśmiennictwo	16

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

15-10-2013

MZ-PLD-460-19199-31/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie streptozocyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: trzustka, nie określony (ICD10: C25.9)

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

streptozocyna

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

nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: trzustka, nie określony (ICD10: C25.9)

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

CSP (Francja)

IFET (Grecja)

Pfizer (Kanada)

Pharmacia (Izrael)

Teva (USA)

2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie streptozocyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: trzustka, nie określony (ICD10: C25.9). Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA).

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

W korespondencji z dnia 8 sierpnia 2013 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: trzustka, nie określony (ICD10: C25.9). Wykonano skróconą oceną technologii. Ocena ta jest ograniczona do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji ww. produktu leczniczego, oraz uzupełniona o ewentualne informacje dotyczące badań pierwotnych, przegląd dostępnych rekomendacji klinicznych, rekomendacji refundacyjnych dla tego leku na świecie oraz opinie ekspertów klinicznych, w tym konsultantów w dziedzinie onkologii. Następnie w toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii, z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań streptozocyny oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowych wskazaniach.

2.1. Problem zdrowotny

2.1.1. Nowotwory neuroendokrynne trzustki

Nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego (głównie żołądkowo-jelitowo-trzustkowe – GEP-NEN, gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms) wywodzą się z 15 typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu neuroendokrynego przewodu pokarmowego i trzustki. Nowotwory GEP-NEN mogą wykazywać czynność hormonalną, ale znaczna ich część nie wydziela wystarczającej dla wystąpienia objawów liczby hormonów i/lub amin biogennych. Przeszło połowę stanowią rakowiaki (w przypadku układu pokarmowego rakowiaki są wyłącznie nowotworami wydzielającymi serotoninę). W przypadku obecności przerzutów w wątrobie hipersekrekcja serotoniny wywołuje tzw. zespół rakowiaka. Komórki nowotworów neuroendokrynnych – analogicznie do komórek, z których się wywodzą – posiadają swoiste antygeny (tzw. markery neuroendokrynne), czyli białka charakterystyczne dla komórek nerwowych (PUO 2011).

Obraz kliniczny

Guzy neuroendokrynne trzustki (pNEN, pancreatic NEN) wywodzą się z komórek neuroendokrynnych tworzących w trzustce wyspy Langerhansa i stanowią łącznie około 2–10% nowotworów 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 (najczęściej skojarzone z zespołem MEN1).

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 ok. 4 cm; jedynie 5% guzów < 1 cm). W przeciwieństwie do guzów insulinowych gastrinoma zwykle ma złośliwy charakter.

Za większość objawów odpowiada nadmierna sekrecja gastryny (objawy ZES). Gastrinoma w 60-90% przypadków jest zlokalizowany w obrębie tak zwanego trójkąta gastrinoma, którego wierzchołki wyznaczają: miejsce połączenia przewodu pęcherzykowego z główną drogą żółciową, miejsce połączenia zstępującej i poziomej części dwunastnicy oraz środek umownej linii dzielącej głowę i trzon trzustki.

Do rzadkich (łącznie < 10% pNEN) hormonalnie czynnych NEN trzustki należą: guzy wydzielające VIP (VIP-oma) – 2%, guz glukagonowy (glucagonoma) – 1%, guz wydzielający serotoninę (carcinoid; rakowiak) – 1% i

guz somatostatynowy (somatostatinoma) – 1% oraz guzy trzustki mogące wytwarzać inne substancje: hormon adrenokortykotropowy, somatoliberynę, hormon wzrostu, kalcytoninę, peptyd podobny do parathormonu, żołądkowy peptyd hamujący, polipeptyd trzustkowy i inne.

Guzy hormonalnie nieczynne stanowią 68-80% wszystkich pNEN. Najczęściej są zlokalizowane w głowie trzustki, rzadziej w trzonie i ogonie. Większość NEN trzustki nieczynnych hormonalnie stanowią wysoko zróżnicowane raki neuroendokrynne (PUO 2011).

Diagnostyka

Rozpoznanie raka neuroendokrynnego wymaga wykonania badania immunohistochemicznego z użyciem typowych dla wszystkich GEP-NEN markerów komórek neuroendokrynnych i określenia aktywności proliferacyjnej komórek guza z przeciwciałem MIB-1 (anty-Ki-67). W przypadku guzów hormonalnie czynnych, z towarzyszącymi objawami klinicznymi, uzupełnieniem jest badanie immunohistochemiczne ekspresji określonej substancji czynnej [np. gastryna, insulina, glukagon, wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP, vasoactive intestinal peptide)].

Ocena patomorfologiczna GEP-NEN powinna uwzględniać:

- morfologiczne kryteria narządowe;
- stopień zaawansowania kliniczno-patologicznego;
- stopień dojrzałości histologicznej (grading; G);
- stopień zaawansowania klinicznego (staging).

Jedynie ocena stopnia dojrzałości histologicznej jest wspólna i opiera się na kryteriach niezależnych od umiejscowienia nowotworu (pozostałe elementy diagnostyki patomorfologicznej wykazują różnice narządowe).

W diagnostyce małych pierwotnych guzów trzustki podstawową rolę odgrywa EUS, której czułość w diagnostyce małych ognisk insulinoma sięga 94%. Ograniczeniem badania może być lokalizacja guza w ogonie trzustki lub obecność małych i słabo hipoechogenicznych guzów położonych głęboko w mięszu trzustki, a zaletą jest możliwość wykonania BAC przez ścianę żołądka. Wewnątrzprzewodowa EUS (wprowadzenie sondy o średnicy 2 mm do przewodu Wirsunga przez kanał duodenoskopu) może przewyższać omawianą metodę w wykrywaniu pNEN. Śródoperacyjne badanie USG wykazuje podobną do EUS czułość w detekcji niedużych zmian. Czułość tego badania – w połączeniu z śródoperacyjną oceną palpacyjną – sięga 97%.

Czułość SRS z zastosowaniem ^{111}In -pentreotydu jest duża (70-100%). Jedynie w diagnostyce guza insulinowego ma ona mniejsze znaczenie (czułość 50-60%), co wynika prawdopodobnie z małej ekspresji receptora dla SST.

W diagnostyce biochemicznej insulinoma „metodą referencyjną” jest wykonanie 72-godzinnej próby głodowej z oceną glikemii, stężenia insuliny, peptydu C i proinsuliny. W ustaleniu rozpoznania przydatne może być wykluczenie obecności sulfonilomocznika i metabolitów we krwi i/lub w moczu. W przypadku guza gastrynowego trzustki najpierw oznacza się stężenie gastryny w osoczu (u prawie wszystkich chorych > 150 pg/ml, a przy stężeniu > 1000 pg/ml i jednoczesnej hipersekrekcji HCl rozpoznanie bardzo prawdopodobne) oraz pH soku żołądkowego. Jeżeli stężenie gastryny na czczo jest zwiększone mniej niż 10-krotnie, a pH soku żołądkowego nie przekracza 2, warto wykonać test sekretynowy. Przy oznaczaniu stężenia gastryny w kolejnych dniach tylko u mniej niż 0,5% chorych z ZES stwierdza się wartości mieszczące się w granicach normy. Z kolei pH soku żołądkowego powyżej 3 prawdopodobnie wyklucza gastrinoma (PUO 2011).

Leczenie

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

W operacyjnym leczeniu nowotworów trzustki ze względu na zależność wielkości NEN trzustki i ryzyka złośliwości leczenie zależy od średnicy guza. Zmianę położoną w trzonie trzustki i mniejszą niż 2 cm można leczyć, stosując miejscowe wycięcie lub resekcję, a nowotwór zlokalizowany w ogonie podlega obwodowej resekcji trzustki z wycięciem śledziony lub bez niego. W przypadku guza > 2 cm z reguły należy stosować rozleglejsze niż lokalne wycięcie zmiany zabiegi (resekcja części lub całego narządu). W przypadku przewidywanego postępowania cytoredukcyjnego z zastosowaniem embolizacji tętnicy zaopatrującej guz, wskazane jest wykonanie cholecystektomii w celu uniknięcia martwicy pęcherzyka żółciowego (następstwo wystąpienia zespołu poembolizacyjnego). W przypadku guzów umiejscowionych w obrębie głowy trzustki lub przechodzących na dwunastnicę zaleca się wykonanie pankreatoduodenektomii.

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 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.

W przypadku NEN trzustki istnieją doniesienia o skuteczności schematów zawierających streptozocynę (lek w Polsce niezarejestrowany), a w innych wysoko zróżnicowanych nowotworach podejmowano próby stosowania schematów z udziałem fluorouracylu i doksorubicyny (PUO 2011).

2.1.2. Opis świadczeń alternatywnych

Podsumowując zawartość Załącznika 1. do niniejszego raportu, 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.

2.1.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 1. Liczba zachorowań w podziale na kody rozpoznań (populacja szersza niż w zleceniu)

Rok	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Liczba zachorowań	3200	3182	3254	3227	3254	3290	3298	3316	3335

Źródło: Raporty na podstawie danych, Centrum Onkologii, <http://epid.coi.waw.pl/krn/> dostęp 07.01.2014

Przedstawiona powyżej liczebność populacji obrazuje maksymalną populację z wnioskowanym wskazaniem. Odnaleziono dane łączne dla kodu ICD-10: C25.

2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.2.1. Interwencje

2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Streptozocyna

Nazwa handlowa: Zanosar

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki cytostatyczne

Kod ATC: L 01 AD

Substancja chemiczna: streptozocyna

Postać farmaceutyczna: proszek, 1g

Dawkowanie: podaje się co 5-6 tygodni w dawce 0,5-1 mg / m² powierzchni ciała na tydzień w powolnym dożylnym wlewie kroplówkowym trwającym 6h lub co 6 tygodni 0,5 g / m² powierzchni ciała (po rozpuszczeniu w 100-200 ml 5% roztworu glukozy) przez pięć kolejnych dni w dożylnym wlewie kroplówkowym trwającym 30-45 min (Podlewski 2009).

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA: brak pozwolenia EMA na dopuszczenie do obrotu.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce: brak pozwolenia

Mechanizm działania: 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 ok 60-70% w ciągu 24h z moczem. Okres półtrwania wynosi ok. 35 min. Streptozocyna nie przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego, przenikają natomiast jej metabolity (Podlewski 2009).

Przeciwwskazania: Niewydolność nerek i wątroby. Nie należy podawać jeśli leukocytów jest mniej niż $3 \times 10^9 / L$ a trombocytów $100 \times 10^9 / L$.

Tabela 2. Kraje, w których lek jest zarejestrowany

Kraj	Nazwa handlowa	Producent/podmiot odpowiedzialny
Francja	Zanosar	CSP
Grecja		IFET
Kanada		Pfizer
Izrael		Pharmacia
USA		Teva
na podstawie: http://www.drugs.com/international/streptozocin.html (dostęp 10.09.2013 r.)		

2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane

Streptozocyna jest stosowana w chemioterapii nowotworów. Wykazuje aktywność terapeutyczną w raku trzustki i rakowiaku (Podlewski 2009).

Nie odnaleziono charakterystyki produktu leczniczego.

2.2.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski

Nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: (ICD10: C25.9); trzustka.

2.2.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Brak dotychczasowego postępowania administracyjnego w Polsce.

2.2.2. Komparatory

Jako komparatory dla streptozocyny w monoterapii lub terapiach złożonych w przedmiotowych wskazaniach stosowane są głównie (w odnalezionych badaniach klinicznych) następujące schematy leczenia: streptozocyna + doksorubicyna; streptozocyna + 5-fluorourcyli; streptozocyna + doksorubicyna + 5-fluorourcyli.

W rekomendacjach klinicznych z kolei wymieniane są następujące schematy leczenia: kapecytabina; gemcytabina; gemcytabina + kapecytabina; doksorubicyna; dakarbazyna.

Tabela 3. Wcześniejsze stanowiska/opinie Rady Przejrzystości dotyczące świadczeń alternatywnych

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
ewerolimus	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 167/2013 i 168/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Afinitor (ewerolimus) w ramach programu lekowego: leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Afinitor (ewerolimus) w we wskazaniu leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada zaznacza, że cel programu lekowego to: „Wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby u chorych na nieoperacyjny lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowany nowotwór neuroendokryny trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”, dlatego korekty wymaga tytuł programu lekowego („Leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”), w którym brak jest informacji, że dotyczy też średnio zróżnicowanych nowotworów. Rada akceptuje zaproponowany instrument podziału ryzyka. Uzasadnienie: Ewerolimus wydłuża przeżycia wolne od progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo jej stabilizacji i zmniejszenia masy guza. Jest lekiem o dowiedzionej skuteczności klinicznej w przedmiotowym wskazaniu i akceptowalnych działaniach niepożądanych. Przy przyjęciu instrumentu podziału ryzyka, jest efektywny kosztowo.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2012 z dnia 29 października 2012r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
<p>gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”</p>	<p>[fragment utajniony]. Uzasadnienie: Ewerolimus należy do nowoczesnych leków molekularnych umożliwiających celowaną terapię, u dorosłych pacjentów, w postępujących i nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki. Posiada udowodnioną efektywność kliniczną i akceptowalny dla tej grupy leków poziom bezpieczeństwa stosowania. Ze względu na to, iż ewerolimus i jego komparator /sunityn b/ wykazują inny profil bezpieczeństwa, eksperci widzą potencjalną korzyść kliniczną dla pacjentów nietolerujących sunitynibu. W przypadku realizacji [fragment utajniony], stosowanie ewerolimusu w analizowanym wskazaniu jest kosztowo-użyteczne i kosztowo-efektywne w odniesieniu do opcjonalnej technologii refundowanej obecnie, uwzględniającej stosowanie sunitynibu.</p>
erlotyn b	
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 4/2/2010 z dnia 18 stycznia 2010r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka trzustki przy wykorzystaniu produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii” z wykazu świadczeń gwarantowanych</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „leczenie przerzutowego raka trzustki przy wykorzystaniu produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii” z wykazu świadczeń gwarantowanych. Uzasadnienie: Ocena efektywności klinicznej erlotynibu opiera się na wynikach tylko jednego badania randomizowanego, w którym wykazano istotny statystycznie wpływ na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji, ale bezwzględna korzyść wyrażona medianą przeżycia u chorych otrzymujących erlotynib wyniosła odpowiednio 0,42 miesiąca i 0,2 miesiąca. Nie stwierdzono natomiast różnicy w jakości życia ocenianej skalą QLQ C30. Koszty uzyskania wymienionych efektów zdrowotnych są bardzo wysokie i wielokrotnie przekraczają rekomendowany poziom efektywności kosztowej. Dlatego Rada uznała dalsze finansowanie ze środków publicznych erlotynibu w leczeniu raka trzustki za nieuzasadnione</p>
sunitynib	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2012 z dnia 28 maja 2012 w sprawie zasadności usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Sunitynib (Sutent) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Sunitynib (Sutent) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”. Uzasadnienie: Sunityn b jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej, jest efektywny kosztowo, zalecany przez kompetentne stowarzyszenia medyczne i konsultanta RP, więc powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby, w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2013 i 124/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Sutent (sunitynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynego trzustki (ICD-10 C25.4)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Sutent (kaps. twarde, 12,5 mg, 28 szt. EAN 5909990079377), w ramach programu lekowego „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynego trzustki”, jako leku dostępnego bezpłatnie w ramach istniejącej grupy limitowej. Rada akceptuje [fragment utajniony]. Uzasadnienie: Sutent (Sunitynib) jest lekiem istotnie wydłużającym czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czas przeżycia całkowitego chorych z zaawansowanymi, nieoperacyjnymi wysoko wyróżnionymi nowotworami neuroendokrynymi trzustki. Stopień bezpieczeństwa jest akceptowalny, a lek jest efektywny kosztowo, [fragment utajniony].</p>
znakowane radioizotopowo peptydy	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2013 z dnia 20 maja 2013 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Zastosowanie znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokryne” jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Zastosowanie znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokryne” jako świadczenia gwarantowanego w zakresie ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych zastosowania znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokryne u chorych z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym, w ramach leczenia szpitalnego. Uzasadnienie: Dane z piśmiennictwa (Bushnell 2003, Filice 2012) wskazują, że odpowiedź na leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny w subpopulacji chorych z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynymi, wykazującymi ekspresją receptora dla SST, odnotowywana jest w 30 do 70% przypadków, w znaczącym klinicznie odsetku przypadków uzyskuje się też stagnację choroby. Zdaniem Rady, w ślad za rekomendacjami PSGN, wskazaniem do leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami SST powinna być wysoka ekspresja receptora dla SST potwierdzona w badaniu scyntygraficznym (III klasa gromadzenia, bądź klasa IV w przypadku zmian zlokalizowanych w wątrobie). W Polsce, dostępne komercyjnie SSTA są poddawane znakowaniu za pomocą nuklidów: 90Y, 177Lu w Instytucie Energii Atomowej POLATOM w Świerku. Dostępność krajowej technologii znakowania radioizotopowego przyczynia się do racjonalizacji kosztów leczenia, alternatywę stanowiłoby leczenie za granicą.</p>

Tabela 4. Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Nr i data wydania	Rekomendacja Prezesa Agencji
ewerolimus	
<p>Rekomendacja nr 106/2013 i 107/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus), w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (ICD-10: C 25.4)”.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 oraz Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598, w ramach uzgodnionej z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (ICD-10: C 25.4)”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że skuteczność kliniczna ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym została dowiedziona, a profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny. Ewerolimus wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo jej stabilizacji i zmniejszenia masy guza. Przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka technologia jest efektywna kosztowo.</p>
<p>Rekomendacja nr 87/2012 z dnia 29 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej a bo dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Ewerolimus należy do leków molekularnych umożliwiających terapię celowaną, u dorosłych pacjentów, w postępujących i nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki. Lek posiada udowodnioną efektywność kliniczną i akceptowalny dla tej grupy leków profil bezpieczeństwa. Potencjalną korzyść kliniczną z możliwości zastosowania ewerolimusu odnoszą pacjenci, którzy nie tolerują sunitynibu. W porównaniu z sunitynibem stosowanie ewerolimusu w analizowanym wskazaniu jest kosztowo-efektywne, a w przypadku uwzględnienia proponowanej umowy podziału ryzyka również kosztowo-użyteczne. Wartość terapeutyczna ewerolimusu i sunitynibu jest porównywalna (brak różnic istotnych statystycznie w porównaniu pośrednim dla punktów końcowych: przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite). Prezes Agencji akceptuje sugestie Rady Przejrzystości odnośnie potrzeby zrównania kosztu terapii ewerolimusem do poziomu kosztu terapii sunitynibem.</p>
erlotyn b	
<p>Rekomendacja nr 3/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 stycznia 2010r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka trzustki przy wykorzystaniu produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii”, z wykazu świadczeń gwarantowanych</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka trzustki przy wykorzystaniu produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii”.</p> <p>Uzasadnienie: Przedmiotowe świadczenie opieki zdrowotnej obejmuje stosowanie erlotynibu w terapii skojarzonej z gemcytabiną w leczeniu przerzutowego raka trzustki. Ze względu na trudności diagnostyczne i wyjątkowo agresywny przebieg raka trzustki, większość chorych w momencie rozpoznania ma zaawansowaną postać choroby i może być leczona jedynie paliatywnie. Nieoperacyjny rak trzustki jest schorzeniem prowadzącym do zgonu w relatywnie krótkim czasie. Celem stosowania chemioterapii jest wydłużenie okresu przeżycia. Przedstawione Agencji materiały wnioskodawcy dotyczące efektywności klinicznej erlotynibu we wnioskowanym wskazaniu wskazują na nieznaczne wydłużenie mediany przeżycia całkowitego, w stosunku do placebo (około 10 dni) i nieznacznej różnicy mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (około 6 dni) oraz braku istotnych różnic w jakości życia pomiędzy analizowanymi grupami. Koszty uzyskania wymienionych efektów zdrowotnych są bardzo wysokie i wielokrotnie przekraczają rekomendowany poziom efektywności kosztowej. Wyniki odnalezionych przez Agencję przeglądów systematycznych zakończonych metaanalizą, porównujących wyniki monoterapii gemcytabiną z terapiami skojarzonymi są miarodajne, ale nie pozwalają na udokumentowanie istotnej przewagi efektywności klinicznej terapii skojarzonej nad monoterapią w omawianym wskazaniu. Natomiast toksyczność intensywnej chemioterapii może istotnie przewyższać korzyści płynące z ewentualnego wydłużonego przeżycia. Paliatywne leczenie zaawansowanej postaci raka trzustki to stan kliniczny pociągający za sobą koszty również działań niepożądanych i leczenia powikłań. Jakość życia pacjentów w istotny sposób jest zdeterminowana podstawową oceną bezpieczeństwa oraz profilem toksyczności produktu zastosowanego w terapii. Brak jest wystarczającej liczby wiarygodnych źródeł danych dokumentujących przewagę terapii z erlotynibem nad monoterapią w odniesieniu do przeżycia całkowitego we wnioskowanym świadczeniu. Według stanowiska Rady Konsultacyjnej analiza ekonomiczna i wpływu na budżet, ze względu na szereg czynników, nie były dla Rady wiarygodne, m.in. nie wliczono kosztu za LYG i QALY. ICER uniknięcia jednego epizodu niepowodzenia leczenia wyniósł ok. 71 tys. złotych, podczas gdy koszt za QALY opisywany w literaturze światowej wynosi 0,5 mln dolarów. Mimo potencjalnie korzystnego wpływu stosowania erlotynibu w terapii skojarzonej dane zawarte w materiałach przedstawionych przez wnioskodawcę opierają się na wynikach tyko jednego badania randomizowanego i wskazują na niewielki wpływ na wydłużenie przeżycia. Wysoki koszt tej opcji terapeutycznej, niewspółmierny do osiągniętej korzyści klinicznej, bezpośrednio determinuje zasadność finansowania tego schematu w leczeniu zaawansowanego raka trzustki ze środków publicznych.</p>

Nr i data wydania	Rekomendacja Prezesa Agencji
sunitynib	
<p>Rekomendacja nr 20/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 maja 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ani zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”. Sunitynib posiada udowodnioną efektywność kliniczną i akceptowalne dla tej grupy leków bezpieczeństwo stosowania w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Oszacowane wyniki analizy ekonomicznej dla terapii sunitynibem, we wnioskowanym wskazaniu realizowanym w ramach programu lekowego, są niższe od przyjętego progu opłacalności zarówno dla kosztu roku życia skorygowanego o jakość, jak i uzyskania dodatkowego roku życia.</p>
<p>Rekomendacja nr 80/2013 i 81/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Sutent (sunitinib) w ramach programu lekowego: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD 10: C25.4)</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Sutent (sunitinib) kaps. twarde, 12,5 mg, 28 szt. (4 blist. po 28 szt.) oraz Sutent (sunitinib) kaps. twarde, 25 mg, 28 szt. (4 blist. po 28 szt.) w ramach programu lekowego: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD 10: C25.4).</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg, 28 szt. oraz 25 mg, 28 szt., w ramach programu lekowego „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki”, jako leku dostępnego bezpłatnie w ramach istniejącej grupy limitowej. Wyniki opublikowanych badań klinicznych wskazują, że sunitynib jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Stosowanie sunitynibu związane jest ze statystycznie znamionym wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego, zwiększeniem wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz zmniejszeniem prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu. [fragment utajniony]</p>
znakowane radioizotopowo peptydy	
<p>Rekomendacja nr 52/2013 z dnia 20 maja 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „zastosowanie znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokrynnego”, jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „zastosowanie znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokrynnego”, jako świadczenia gwarantowanego do realizacji w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Jednocześnie Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „zastosowanie znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokrynnego”, jako świadczenia gwarantowanego do realizacji w ramach leczenia szpitalnego, u chorych z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „zastosowanie znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokrynnego”, jako świadczenia gwarantowanego do realizacji w ramach leczenia szpitalnego, u chorych z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym. Zgodnie z rekomendacjami Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych (PSGN), wskazaniem do leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny powinna być wysoka ekspresja receptora dla SST potwierdzona w badaniu scyntygraficznym (III klasa gromadzenia, bądź klasa IV w przypadku zmian zlokalizowanych w wątrobie). Dostępnymi w Polsce znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny są 90Y-DOTATATE (90Y-DOTA,Tyr3] oktreatat) oraz 177Lu-DOTATATE ([177Lu-DOTA,Tyr3] oktreatat) produkowane przez Instytut Energii Atomowej POLATOM w Świerku. Dostępność krajowej technologii znakowania radioizotopowego przyczynia się do racjonalizacji kosztów leczenia, którego alternatywę stanowiłoby leczenie zagranicą.</p>

3. Opinie ekspertów

Nie otrzymano opinii od żadnego z ekspertów.

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono łącznie 6 (PUO 2011, NCCN 2013, ESMO 2012) rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia nowotworów trzustki. Jedynie 3 rekomendacje 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.

4.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 5. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego stosowanego w przedmiotowych wskazaniach.

Autorzy rekomendacji, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
NCCN 2013; (USA) wytyczne praktyki klinicznej w nowotworach neuroendokrynych	Odpowiedź na terapię jest zazwyczaj niska, zazwyczaj nie obserwuje się wydłużenia PFS. Oceniano skuteczność kapecytabinę w badaniu II fazy, nie zanotowano istotnie statystycznych różnic w odpowiedzi na leczenie, u 13 z 19 pacjentów zaobserwowano stabilizację choroby. Terapię złożoną kapecytabiną i oksaliplatiną oceniano w badaniu II fazy, odpowiedź na leczenie uzyskano u 23% pacjentów ze słabo zróżnicowanym NET oraz u 30% pacjentów z dobrze zróżnicowanym NET. Oceniano skuteczność 5-fluorouracylu w badaniu II fazy (E1281) w kombinacji ze <u>streptozocyną</u> lub doksorubicyną. Odpowiedź na leczenie w obu ramionach wyniosła 16%. Dakarbazyna podawana była jako terapia ostatniej szansy, współczynnik odpowiedzi na terapię wyniósł 8%. Odpowiedź na leczenie temozolomidem w zaawansowanym rakowiaku występuje rzadko. Siła powyższych rekomendacji została ustalona przez panel ekspertów na poziomie równym 3.
NCCN 2012; (USA) wytyczne praktyki klinicznej w gruczolakorakach umiejscowionych w trzustce	(rekomendacja nie odnosi się do stosowania streptozocyny) Rekomenduje się stosowanie monoterapii w oparciu o gemcytabinę (1000 mg / m ² przez 30 min raz na tydzień przez 3 tygodnie co 28 dni. (kategoria 1) lub kapecytabinę (kategoria 2B). Akceptowalne terapie kombinowane to: gemcytabiną + erlotynib (kategoria 1); FLOFIRINOX (kategoria 1); gemcytabina + kapecytabina; gemcytabina + cisplatina; i inne.
ESMO 2012, (Europa) wytyczne praktyki klinicznej w neuroendokrynych nowotworach układu pokarmowego	Chemioterapia rekomendowana jest w NET i w NET dających przerzuty. Skuteczność chemioterapii w klasycznych rakowiakach jest niska, a współczynnik odpowiedzi na leczenie nie przekracza 15% (III, A) Leczenie cytotoksyczne powinno być stosowane u pacjentów z przerzutami do wątroby, u których leczenie chirurgiczne jest niemożliwe w schemacie <u>streptozocyna</u> + 5-fluorouracyl / doksorubicyna. Odpowiedź na leczenie sięga 35-40% (II,B).
ESMO 2012a, (Europa) wytyczne praktyki klinicznej w gruczolakorakach umiejscowionych w trzustce	(rekomendacja nie odnosi się do stosowania streptozocyny) W zakresie terapii adjuwantowej rekomenduje się terapie pooperacyjną z użyciem gemcytabiny lub 5-fluorouracylu przez 6 miesięcy (I A) Nie dowiedziano przewagi żadnego ze schematów w badaniach bezpośrednich. Zastosowanie terapii adjuwantowej poprawia 5-letni odsetek przeżyć o 9-20% u pacjentów z R0/R1 resekcją nowotworu.
PUO 2011, (Polska) Nowotwory układu pokarmowego	(rekomendacja nie odnosi się do stosowania streptozocyny) Znaczny odsetek nawrotów po resekcji uzasadnia próby wykorzystania leczenia uzupełniającego — CTH lub CRTH. Znamienne wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z obserwacją wykazano u chorych poddawanych chemioterapii uzupełniającej gemcytabiną (odsetek 5-letnich przeżyć 21 v. 9%) lub 5-fluorouracyłem z folinianem wapniowym (odsetek 5-letnich przeżyć 24 v. 14%), przy czym chorzy lepiej tolerują terapię gemcytabiną.
PUO 2011, (Polska) Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego	W przypadku NEN trzustki istnieją doniesienia o skuteczności schematów zawierających streptozocynę (lek w Polsce niezarejestrowany), a w innych wysoko zróżnicowanych nowotworach podejmowano próby stosowania schematów z udziałem fluorouracylu i doksorubicyny.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia **nie odnaleziono** informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych streptozocyny.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: streptozocin, streptozotocin, Zanosar.

Data ostatniego wyszukiwania: 05.09.2013r.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z pismem otrzymanym od NFZ 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).

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 7 stycznia 2014 r. Zidentyfikowano jeden przegląd dowodów naukowych oceniający skuteczność streptozocyny w leczeniu nowotworów neuroendokrynych (Weatherstone 2012) do którego włączono 12 badań oceniających skuteczność streptozocyny w nowotworach trzustki. Dodatkowo w celu zidentyfikowania później wydanych publikacji dokonano przeszukania po dacie publikacji w/w przeglądu. W wyniku w/w przeszukania nie odnaleziono żadnych dodatkowych publikacji.

Choć dołożono starań, by odszukać wszelkie dostępne dowody, wyszukiwanie nie spełnia warunków przeglądu systematycznego.

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

Na podstawie publikacji Weatherstone 2012 oraz rekomendacji ESMO 2012 dotyczącej wytycznych diagnozy i leczenia nowotworów neuroendokrynych układu pokarmowego i trzustki (łącznie 12 badań klinicznych) ekstrahowano dane dotyczące skuteczności streptozocyny w leczeniu neuroendokrynych nowotworów trzustki, w odniesieniu do następujących punktów końcowych RR (ryzyko względne), PFS (czas wolny od progresji), OS (całkowite przeżycie), mediana przeżycia w miesiącach.

Tabela 6. Wyniki skuteczności streptozocyny w leczeniu PNET

Autor	Rok	Interwencja	Liczba pacjentów	RR (%)	PFS (mies.)	OS (mies.)	wartość p	Mediana przeżycia* (mies.)
Broder	1973	Streptozocyna	52	50	-	-	-	-
Moertel	1980	Streptozocyna	42	36	17	16,5	-	16,5
		Streptozocyna + 5-fluorouracyl	42	63	17	26	-	26
Er ksson	1990	Streptozocyna + 5-fluorouracyl	19	58	36	-	-	-
		Streptozocyna + doksorubicyna	25	36	22	-	-	-
Moertel	1992	Streptozocyna + 5-fluorouracyl	34	45	14	16,8	0,004	18
		Streptozocyna + doksorubicyna	38	69	18	26,4		26
Cheng	1999	Streptozocyna + doksorubicyna	16	6	-	-	-	-
Rivera	1999	Streptozocyna + 5-fluorouracyl + doksorubicyna	11	55	15	21	-	-
Kouvaraki	2004	Streptozocyna + 5-fluorouracyl + doksorubicyna	84	39	18	37	-	40
McCollum	2004	Streptozocyna + doksorubicyna	16	6	3,9	20	-	20,2
Delaunoi	2004	Streptozocyna + doksorubicyna	45	36	16	24	-	-
Fjallskog	2008	Streptozocyna + doksorubicyna liposomalna	30	40	13	52	-	-
Turner	2010	Streptozocyna + 5-fluorouracyl + cisplatyna	49	38	-	-	-	-

* Na podstawie ESMO 2012

W podsumowaniu autorzy podkreślili, że chemioterapia nowotworów trzustki oparta o streptozocynę odgrywa ważną rolę w leczeniu pacjentów. W badaniach klinicznych dowiedziono wyższość streptozocyny w

porównaniu z innymi interwencjami w odniesieniu do punktu końcowego odpowiedź na leczenie (Weatherstone 2012).

6.1.3. Bezpieczeństwo

W związku z mechanizmem działania leku cukrzyca jest potencjalnym działaniem niepożądanym terapii streptozocyną. W niektórych badaniach nefrotoksyczność terapii okazała się dużym problemem. 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. Ostatnie badania raportują występowanie nudności i wymiotów u 1-17% pacjentów.

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

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie streptozocyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: 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). Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) ani w URPL.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

Problem zdrowotny

Guzy neuroendokryne trzustki (pNEN, pancreatic NEN) wywodzą się z komórek neuroendokrynych tworzących w trzustce wyspy Langerhansa i stanowią łącznie około 2–10% nowotworów 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 neuroendokryne (zwykle duże; przeciętna średnica ok. 4 cm; jedynie 5% guzów < 1 cm).

Opis wnioskowanej technologii medycznej:

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 ok 60-70% w ciągu 24h z moczem. Okres półtrwania wynosi ok. 35 min. Streptozocyna nie przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego, przenikają natomiast jej metabolity. Lek nie posiada pozwolenia EMA na dopuszczenie do obrotu.

Alternatywne technologie medyczne

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-fluorourcyli; streptozocyna + doksorubicyna + 5-fluorourcyli.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Zidentyfikowano jeden przegląd dowodów naukowych oceniający skuteczność streptozocyny w leczeniu nowotworów neuroendokrynych (Weatherstone 2012) do którego włączono 12 badań oceniających skuteczność streptozocyny w nowotworach trzustki. Dodatkowo w celu zidentyfikowania później wydanych publikacji dokonano przeszukania po dacie publikacji w/w przeglądu. W wyniku w/w przeszukania nie odnaleziono żadnych dodatkowych publikacji. Na podstawie publikacji Weatherstone 2012 oraz rekomendacji ESMO 2012 dotyczącej wytycznych diagnozy i leczenia nowotworów neuroendokrynych układu pokarmowego i trzustki ekstrahowano dane dotyczące skuteczności streptozocyny w leczeniu neuroendokrynych nowotworów trzustki, w odniesieniu do następujących punktów końcowych RR (ryzyko względne), PFS (czas wolny od progresji), OS (całkowite przeżycie), mediana przeżycia w miesiącach.

W podsumowaniu autorzy podkreślili, 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 wyższość streptozocyny w porównaniu z innymi interwencjami w odniesieniu do punktu końcowego odpowiedź na leczenie.

W związku z mechanizmem działania leku cukrzyca jest potencjalnym działaniem niepożądanym terapii streptozocyną. W niektórych badaniach nefrotoksyczność terapii okazała się dużym problemem. 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. Ostatnie badania raportują występowanie nudności i wymiotów u 1-17% pacjentów.

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

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono łącznie 6 (PUO 2011, NCCN 2013, ESMO 2012) rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia nowotworów trzustki. Jedynie 3 rekomendacje dotyczące leczenia nowotworów neuroendokrynych odnosiły się do stosowania streptozocyny i były to rekomendacje pozytywne. Rekomendacje dotyczące leczenia rakowiaków trzustki nie odnoszą się do stosowania streptozocyny.

Finansowania ze środków publicznych w Polsce:

Zgodnie z pismem otrzymanym od NFZ 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).

Uwagi dodatkowe:

Brak uwag.

8. Piśmiennictwo

- ESMO 2012** T. Seufferlein¹, J.B. Bachet², E. Van Cutsem³ & P. Rougier⁴, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group; Pancreatic adenocarcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii33–vii40, 2012
- ESMO 2012a** K. Öberg, U. Knigge, D. Kwekkeboom, A. Perren on behalf of the ESMO Guidelines Working Group; Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii124–vii130, 2012
- NCCN 2012** NCCN Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Pancreatic adenocarcinoma. Version 1.2012. NCCN.org
- NCCN 2013** NCCN Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Neuroendocrine tumours. Version 2.2013. NCCN.org
- Podlewski 2009** J.K. Podlewski, A. Chwalibogowska-Podlewska. Leki współczesnej terapii. Wydanie XIX. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009
- PUO 2011** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok; VIA MEDICA, Gdańsk 2011
- Weatherstone 2012** K. Weatherstone, T. Meyer; Streptozocin-based chemotherapy is not history in neuroendocrine tumours; Targ Oncol (2012) 7:161–168

Załącznik 1. Tabela technologii alternatywnych