



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”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie streptozocyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że streptozocyna odgrywa ważną rolę w omawianym wskazaniu i terapia ta rekomendowana jest w omawianym wskazaniu w kilku zaleceniach klinicznych ekspertów. Umiarkowane koszty terapii w porównaniu z innymi lekami onkologicznymi dodatkowo uzasadniają utrzymanie możliwości jej stosowania pomimo braku rejestracji streptozocyny w procedurze centralnej (EMA).*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie przekazane pismem MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 z 15.10.2013 r. 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, z 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 neuroendokrynne 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 neuroendokrynne (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-fluorourcyl; streptozocyna + doksorubicyna + 5-fluorourcyl.

## **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

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.

## **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

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).

## **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

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.

## **Dodatkowe uwagi Rady**

Jednocześnie Rada zwraca uwagę na fakt, iż w aktualnym stanie prawnym, nie jest możliwa realizacja świadczenia w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, a jedynie w ramach „importu docelowego”.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

## **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Streptozocyna, we wskazaniach: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, z wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: trzustka, nie określona (ICD10: C25.9) Raport ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie substancji, AOTM-RK-431-21/2013, styczeń 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.