



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 202/2013 z dnia 23 września 2013 r.
w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
świadczenia „podanie streptozocyny w rozpoznaniach
zakwalifikowanych do kodów: ICD10: C15.9; ICD10: C16.9; ICD10:
C18.9; ICD10: C34.3”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie streptozocyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: ICD10: C15.9; ICD10: C16.9; ICD10: C18.9; ICD10: C34.3”.

Uzasadnienie

Dane z piśmiennictwa dotyczące zastosowania streptozocyny w nowotworach neuroendokrynnych przełyku, żołądka, okrężnicy lub płuca (nowotworom tym odpowiadają kody ICD10 C15.9; C16.9; C18.9; C34.3, obejmujące także inne niż neuroendokrynnego typu mikroskopowe guzy) są bardzo skąpe, głównie z uwagi na rzadkość występowania tych schorzeń. Dostępne doniesienia wskazują jednak, że streptozocyna stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi cytostatykami wykazuje w omawianych przypadkach niezadowalający odsetek odpowiedzi i nie ma istotnego wpływu na czas przeżycia chorych. Lek nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (European Medicine Agency) ani w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych w Polsce. Alternatywę dla stosowania streptozocyny stanowią w omawianych wskazaniach schematy chemioterapii oparte o inne cytostatyki lub paliatywne metody leczenia miejscowego (wycięcie przerzutów, termoablacja, krioablacja, embolizacja, radioterapia, a w przypadku guzów wykazujących zróżnicowanie (G1, G2) również analogi somatostatyny, leczenie radioizotopowe lub interferon alfa).

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: przełyk, nie określony (ICD10: C15.9); żołądek, nie określony (ICD10: C16.9); okrężnica, nie określona (ICD10: C18.9); płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne (ICD10: C34.3). 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.).

Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.



Problem zdrowotny

Nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego (głównie żołądkowo-jelitowo-trzustkowe) wywodzą się z 15 typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu neuroendokrynego przewodu pokarmowego i trzustki. Nowotwory te 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 hipersekrecja 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.

Rakowiaki płuca (typowe i atypowe) należą do grupy nowotworów neuroendokrynnych (oprócz raka drobnokomórkowego i raka wielkokomórkowego z cechami różnicowania neuroendokrynego). Rakowiaki typowe płuca cechują się przede wszystkim miejscowo naciekającym wzrostem i niewielkim ryzykiem przerzutowania. Rakowiaki atypowe (utkanie z większym polimorfizmem komórek i cechami martwicy) wykazują bardziej agresywny przebieg kliniczny, a przerzuty stwierdza się w 30–50% przypadków.

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.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla streptozocyny w monoterapii lub terapiach złożonych w przedmiotowych wskazaniach stosowane są głównie następujące schematy leczenia: interferon alfa; doksorubicyna; 5-fluorouracyl; doksorubicyna + 5-fluorouracyl; CCNU; 6-tioguanina; prokarbazyna; radioterapia + cyklofosfamid; radioterapia + cyklofosfamid + CCNU + winkrystyna + metotreksat (badania randomizowane i nierandomizowane) i inne (opisy przypadków).

W rekomendacjach klinicznych z kolei wymieniane są następujące schematy leczenia: kapecytabina; kapecytabina + oksaliplatyna; oktreotydy, lanreotydy; interferon alfa; sunitynib; ewerolimus; temozolomid; temozolomid + kapecytabina; temozolomid + kapecytabina + bewacyzumab; cisplatyna + etopozyd; 5-fluorouracyl + doksorubicyna.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Odnaleziono 2 badania randomizowane oceniające skuteczność streptozocyny. W badaniu Dahan 2009 (3 pkt w skali JADAD) porównywano skuteczność streptozocyny w schemacie z 5-fluorouracylem z interferonem alfa. W żadnym z ramion badania nie odnotowano ani jednego przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie. Wyższą skutecznością wykazała się terapia interferonem alfa, jednakże nie uzyskano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy ramionami badania. W badaniu Sun 2005 (1 pkt. w skali JADAD) porównywano skuteczność schematów doksorubicyna + 5-fluorouracyl oraz streptozocyna + 5-fluorouracyl. Nie wykazano istotnie statystycznej różnicy w skuteczności terapii pomiędzy ramionami badania.

Odnaleziono również wyniki 4 badań nierandomizowanych, w których oceniano skuteczność streptozocyny. W jednoramiennym badaniu Turner 2010 streptozocyna wchodziła w skład schematu chemioterapii wielolekowej (folinian wapnia + 5-fluorouracyl + mannitol + cisplatyna + streptozocyna). Odpowiedź na leczenie u pacjentów z pierwotnym guzem o umiejscowieniu innym niż w trzustce – 25% (8 / 32). Mediana przeżycia dla całej populacji pacjentów wyniosła 45 miesięcy, a współczynnik przeżycia 1-rocznego i 2-letniego wyniosły odpowiednio 76,7% (95% CI: 66-84,5) i 65,5% (95% CI: 54,1-74,7).

W prospektywnym badaniu Bukowski 1987 oceniano skuteczność terapii złożonych w dających przerzuty nieoperacyjnych guzach neuroendokrynnych zlokalizowanych poza trzustką. Stosowano schemat 5-fluorouracyl + doksorubicyna + cyklofosfamid + streptozocyna (FAC-S) oraz schemat bez doksorubicyny (FC-S). Wyższą skutecznością wykazał się schemat FAC-S, mediana przeżycia wyniosła 12,9 miesiąca w porównaniu z 7,6 miesiąca dla ramienia FC-S. Ponadto analiza wyników badania wykazała, że najwyższą odpowiedź na leczenie uzyskano w grupie pacjentów z nowotworami umiejscowionymi w obrębie układu pokarmowego.

W badaniu Horton 1975 oceniano skuteczność różnych terapii, w tym streptozocyny, u pacjentów z dającym przerzuty rakiem jelita grubego. W badaniu oceniano skuteczność czterech leków: CCNU; 6-tioguanina; prokarbazyna oraz streptozocyna. Całkowity współczynnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 8%. Nie wykazano

istotnych statystycznie różnic w skuteczności streptozocyny, CCNU, 6-tioguaniny, jednakże te schematy leczenia wykazywały istotnie statystycznie wyższą skuteczność niż prokarbazyna w zakresie odpowiedzi na leczenie. Mediana czasu remisji wyniosła w badaniu 9 (2-60) tygodni. Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 22,6 tygodni w grupie prokarbazyny (27 zgonów / 38 pacjentów); 12,1 w grupie streptozocyny (41 / 50); 20,2 w grupie CCNU (42 / 55); 16,2 w grupie 6-tioguaniny (42 / 54).

W badaniu Kane 1978 oceniano skuteczność streptozocyny w leczeniu raka drobnokomórkowego płuca. Dla wszystkich włączonych do badania pacjentów oceniana interwencja była drugą linią leczenia; 3 pacjentów leczonych było wcześniej radioterapią oraz cyklofosfamidem, a 10 pacjentów leczonych było wcześniej radioterapią oraz schematem cyklofosfamid + CCNU + winkrystyna + metotreksat. Żaden z pacjentów nie uzyskał odpowiedzi na leczenie, u wszystkich zarejestrowano natomiast progresję choroby w tydzień po ostatniej dawce leku.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych zaliczyć można: zaburzenia żołądkowo jelitowe: nudności wymioty, biegunka; nefrotoksyczność (proteinuria, hipofosfatemia, azotemia, uszkodzenie cewek nerkowych); hepatotoksyczność: żółtaczka, zwiększenie stężenia bilirubiny, aktywności aminotransferaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy; ipoalbuminemia, hiperglikemia; mielotoksyczność: leukopenia i trombocytopenia; ból w miejscu wstrzyknięcia. Wykazuje działanie mutagenne, teratogenne i karcinogenne.

Skuteczność praktyczna

Odnaleziono 4 publikacje stanowiące opisy przypadków pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi, u których zastosowano schematy leczenia oparte o streptozocynę. W 2 przypadkach (Neal 1986; Chorba 1984) zastosowano streptozocynę w schemacie z 5-fluorouracylem i uzyskano odpowiedź na leczenie. W publikacji Chow 1998 zastosowano schemat streptozocyna + doksorubicyna w III linii leczenia. U pacjentki uzyskiwano odpowiedź na leczenie przez 6 miesięcy, terapia musiała być przerwana ze względu na działania niepożądane. W publikacji Colleoni 1991 opisano ciężki przypadek pacjentki, u której w III linii leczenia podano schemat streptozocyna + epirubicyną, pacjentka zmarła po 4 cyklach leczenia.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Całkowite nakłady finansowe na refundację streptozocyny w przedmiotowych nowotworach układu pokarmowego (C 15.9; C 16.9; C 18.9) wyniosły odpowiednio 136 686,87 PLN w 2012 roku i 0,00 PLN w pierwszym kwartale 2013 roku.; w nowotworach płuca (C 34.3) wyniosły odpowiednio 2 114,64 PLN w 2012 roku i 82 288,44 PLN w pierwszym kwartale 2013 roku.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w przedmiotowych wskazaniach (1 wytyczne dotyczące postępowania w rakowiakach – NCCN 2013; 2 rekomendacje ESMO dotyczące guzów neuroendokrynnych układu oddechowego i przewodu pokarmowego – ESMO 2012, ESMO 2012a; 5 rekomendacji Polskiej Unii Onkologii, oraz dwie publikacje o charakterze przeglądu – 1 francuską, Rougier 2000 oraz jedną międzynarodową Firling 2012). W Polskich wytycznych streptozocyna wymieniana jest jedynie w leczeniu przerzutów do wątroby w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego. Zgodnie z wytycznymi NCCN 2013 dopuszcza się leczenie rakowiaków streptozocyną w kombinacji z doksorubicyną. Zgodnie z wytycznymi ESMO 2012 dotyczącymi nowotworów neuroendokrynnych płuca streptozocyna zalecana jest w dalszych liniach leczenia w schemacie z 5-fluorouracylem bez/z doksorubicyną. Zgodnie z wytycznymi ESMO 2012 dotyczącymi nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego streptozocyna w schemacie z 5-fluorouracylem bez/z doksorubicyną zalecana jest w pierwszej linii leczenia farmakologicznego u chorych, u których leczenie chirurgiczne jest niemożliwe.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada zwraca uwagę, że zastosowanie streptozocyny jest szeroko rekomendowane przez towarzystwa naukowe w leczeniu niskozróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, gdy leczenie chirurgiczne jest niemożliwe, to jest we wskazaniu nie będącym przedmiotem aktualnego zlecenia.

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

.....
Wiceprzewodniczący 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 AOTM-RK-431-16/2013, Streptozocyna, we wskazaniach: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: przełyk, nie określony (ICD10: C15.9); żołądek, nie określony (ICD10: C16.9); okrężnica, nie określona (ICD10: C18.9); płąt dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne (ICD10: C34.3), wrzesień 2013 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 23 września 2013r.