



Rekomendacja nr 130/2013

z dnia 23 września 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego 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: przetyk, nie określony (ICD10: C15.9); żołądek, nie określony (ICD10: C16.9); okrężnica, nie określona (ICD10: C18.9); płat dolny płuca lub oskrzele płątowe dolne (ICD10: C34.3)

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania 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: przetyk, nie określony (ICD10: C15.9); żołądek, nie określony (ICD10: C16.9); okrężnica, nie określona (ICD10: C18.9); płat dolny płuca lub oskrzele płątowe dolne (ICD10: C34.3).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dane, uzyskane z nielicznego piśmiennictwa, dotyczące zastosowania streptozocyny w ocenianych wskazaniach nie potwierdzają jej skuteczności. Dostępne doniesienia wskazują, że streptozocyna stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi cytostatykami wykazuje w tych wskazaniach niezadowalający odsetek odpowiedzi na leczenie i nie ma istotnego wpływu na czas przeżycia chorych. Dodatkowo dostępne są alternatywne terapie do stosowania streptozocyny, w postaci schematów chemioterapii opartych 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

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego 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). Zgodnie z wnioskiem lek miałby przestać być finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

Nowotwory neuroendokrynne (NEN) przewodu pokarmowego (głównie żołądkowo-jelitowo-trzustkowe) wywodzą się z 15 typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu neuroendokrynnego 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 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.

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

- Postępowanie chirurgiczne – stanowi leczenie podstawowe - radykalne leczenie jest możliwe w przypadku choroby zlokalizowanej (I–III stopień zaawansowania);
- Chirurgiczne leczenie paliatywne – w celu poprawy jakości życia – stosuje się na zasadach podobnych do obowiązujących w innych nowotworach przewodu pokarmowego;
- Farmakoterapia – jej podstawą są analogi somatostatyny (SST), które zmniejszają wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych oraz kontrolują objawy choroby, a także hamują jej progresję.

Guzy NEN okrężnicy charakteryzują się najgorszym rokowaniem spośród wszystkich GEP-NEN. Odsetek chorych przeżywiających 5 lat wynosi 33–60%. U 40% w chwili rozpoznania stwierdza się obecność przerzutów odległych.

Rakowiaki płuca (typowe i atypowe) należą do grupy nowotworów neuroendokrynnych (oprócz raka drobnokomórkowego i raka wielkokomórkowego z cechami różnicowania neuroendokrynnego). 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.

Dane epidemiologiczne wskazują, że 25% wszystkich guzów neuroendokrynnych stanowią guzy umiejscowione w układzie oddechowym. Zapadalność w populacji europejskiej w 2003 roku wyniosła 1,57 / 100 000 mieszkańców.

Podstawowe leczenie opiera się o leczenie chirurgiczne. W zaawansowanej chorobie, oraz w nowotworach dających przerzuty, obok leczenia chirurgicznego stosuje się chemioterapię. W ramach chemioterapii podawane są analogi somatostatyny, interferon alfa, inhibitory kinazy tyrozynowej i inne. Dopuszcza się stosowanie streptozocyny w terapii złożonej, wraz z 5-fluorouracylem lub doksorubicyną.

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 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.

Zgodnie z informacjami odnalezionymi w piśmiennictwie naukowym, streptozocyna jest stosowana w chemioterapii nowotworów. Wykazuje aktywność terapeutyczną w leczeniu raka trzustki i rakowiaka.

Wnioskowane wskazanie dotyczy stosowania streptozocyny w leczeniu nowotworów złośliwych o określonym umiejscowieniu uznanych lub podejrzanych jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: przetyk, 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).

Produkt leczniczy Zanosar (streptozocyna) nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA).

Alternatywna technologia medyczna

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; oktreotyd, lanreotyd; interferon alfa; sunitynib; ewerolimus; temozolomid; temozolomid + kapecytabina; temozolomid + kapecytabina + bewacyzumab; cisplatyna + etopozyd; 5-fluorouracyl + doksorubicyna.

Skuteczność kliniczna

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 przerzutę rakiem jelita grubego. W badaniu oceniano skuteczność czterech leków: CCNU; 6-tioguaniny; prokarbazyny oraz streptozocyny. 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 podaniu ostatniej dawki leku.

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 jednej z pacjentek 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.

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu Bukowski 1987 były: biegunka o umiarkowanym do ciężkiego przebiegu, wymioty oraz leukopenia.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie streptozocyny w badaniu Sun 2005 były: wymioty, biegunka, inne działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, wysypka, zaburzenia neurologiczne, oddechowe, układu moczowo-płciowego, hematologiczne, wątroby, lub inne.

W badaniu Dahan 2009 raportowano następujące zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia ciężkości: anemię (6%), trombocytopenię(3%), nudności (6%), wymioty (6%), biegunkę (6%), astenię(9%), uczucie bólu (6%); łącznie wszystkie działania niepożądane 3 i 4 stopnia ciężkości wystąpiły u 34% populacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie otrzymano danych dotyczących aktualnego stanu finansowania streptozocyny ze środków publicznych.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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 National

Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2013 r. dopuszcza się leczenie rakowiaków streptozocyną w kombinacji z doksorubicyną. Zgodnie z wytycznymi European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2012 r. 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.

Nie odnaleziono informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania streptozocyny ze środków publicznych ani informacji dotyczących finansowania streptozocyny ze środków publicznych w innych krajach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 4.07.2013r. (znak: MZ-PLD-460-18536-47/AL/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji 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), na podstawie art. 31e ust. 1a ustawy z dnia 24 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 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”.

Piśmiennictwo:

1. 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”.
2. Raport nr: 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); płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne (ICD10: C34.3). Raport ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie substancji.