



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ

бул. Иван Ев. Гешов 15, София 1431
тел.: (+359 2) 8953 102, факс:(+359 2) 8953 157

office@ncpr.bg
www.ncpr.bg

Рег. №. 62-00-02 19.01.15.

ДО
УПРАВИТЕЛНИЯ СЪВЕТ
НА БЪЛГАРСКА ГЕНЕРИЧНА
ФАРМАЦЕВТИЧНА АСОЦИАЦИЯ
УЛ. "ХАН АСПАРУХ" № 8
ГР. СОФИЯ, 1463

Относно: Утвърждаване на Фармако-терапевтично ръководство по онкология

УВАЖАЕМИ ГОСПОДА,

Във връзка с изпълнение на чл. 59, ал 1 от Наредбата за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти, Ви предоставяме за становище фармако-терапевтично ръководство от Лекарствена комисия към Българско онкологично дружество.

Съгласно разпоредбите на чл. 59, ал. 2 от Наредбата следва в **едномесечен срок** да получим вашето становище.

Приложение: Фармако-терапевтично ръководство по онкология.

С уважение,

ПРОФ. Д-Р НИКОЛАЙ ДАНЧЕВ, ДМ
ПРЕДСЕДАТЕЛ



**МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ
ЗА СИСТЕМНО ЛЕКАРСТВЕНО ЛЕЧЕНИЕ,
ОЦЕНКА НА ЛЕЧЕБЕН ЕФЕКТ
И ПРОСЛЕДЯВАНЕ
НА ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ СОЛИДНИ ТУМОРИ
ПРИ ВЪЗРАСТНИ**

**ЛЕКАРСТВЕНА КОМИСИЯ
КЪМ БЪЛГАРСКО ОНКОЛОГИЧНО ДРУЖЕСТВО**

**чл. кор. проф. Мила Власковска
проф. д-р Асен Дудов
проф. д-р Галина Куртева
доц. д-р Димитър Калев
доц. д-р Жасмина Михайлова
д-р Светлана Ганчева
д-р Антоанета Томова
д-р Владимир Канарев
д-р Петьо Чилингиров**

Национално консенсусно решение, 2015

ВЪВЕДЕНИЕ

Подходът при солидни злокачествени тумори е комплексен. Прилага се хирургично, лъчево и лекарствено лечение. Индивидуалната последователност на тези подходи се определя от онкологична комисия, в състава на която влизат лекари с различни специалности. Системното лекарствено лечение е утвърден прийом, наред с другите два основни метода (хирургия, лъчелечение). Около 60-70% от болните развиват локални рецидиви или далечни метастази, независимо от радикалното лечение на първичния тумор. Конкретният лекарствен режим задължително се обсъжда и приема на онкологична комисия по химиотерапия и се протоколира според нормативите на медицинския стандарт на специалността „Медицинска онкология“.

Карциномът се приема за системна болест, която ултимативно поставя необходимостта от системно лекарствено лечение. На съвременния етап от развитие на клиничната онкология лекарственото лечение (медицинска онкология) търпи най-бързо развитие. Възможностите му непрекъснато се обогатяват с нови фармакологични и биологични средства, водещи до подобряване на терапевтичните резултати. С това расте отговорността на медицинските онколози (химиотерапевти) за избор на лечение с най-висока ефективност и с по-малка токсичност.

Лекарственото лечение (по традиция наричано химиотерапия) се назначава, прилага и проследява само от медицински онколози (химиотерапевти), работещи в специализирани структури (клиники или отделения по медицинска онкология) и познаващи много добре фармакологичните характеристики на противотуморните лекарства и техния токсикологичен профил.

Лекарственото лечение намира приложение в различни стадии на болестта: (1) адювантно – след радикално локално лечение на първичен злокачествен тумор; води до нарастване на броя на излекуваните болни и до удължаване на преживяемостта без прогресия на болестта; (2) неoadювантно – преди локално радикално лечение на първичен злокачествен тумор; позволява извършване на органосъхраняващи операции при карцином на гърда и ларинкс; превръща локалноавансиралите неоперабилни тумори в операбилни и дава възможност за пълно излекуване (карцином на гърда, пикочен мехур, простата и др.); (3) палиативно – при метастазирала болест; при тумори, високо чувствителни към цитостатично лечение, води до излекуване на голяма част от болните (90% при трофобластна болест, 75% при тестикуларни тумори, над 20% при овариален карцином). Лекарствено лечение не се прилага при силно увредено общо състояние (пърформанс статус – PS) и нарушена функция на паренхимни органи (костен мозък, черен дроб, бъбреци).

Настоящите медицински стандарти са задължителни за всички специалисти по медицинска онкология, прилагащи системно лекарствено лечение на злокачествени солидни тумори. Въз основа на собствен клиничен опит и в интерес на пациента медицинските онколози могат да модифицират отделни схеми или дозови режими, постъпвайки индивидуализирано и балансирано в дадени специфични ситуации и/или при научни цели. Приложението на редица противотуморни лекарства се базира на класическите познания на медицинските онколози, въпреки че кратките характеристики на по-старите лекарствени продукти не винаги запазват пълния обем на терапевтичната им активност. Повечето съвременни противотуморни комбинации или монотерапии се прилагат въз основа на клинични изпитвания, показали достоверност. Използването на настоящите стандарти за системно лекарствено лечение е необходимо, за да се осигури ефективна и унифицирана терапия на всички карциномно болни в България, независимо в кое специализирано онкологично лечебно заведение се лекуват.

Настоящите медицински стандарти са изготвени по Седма редакция на TNM стадиращата система на Международния съюз против рака (UICC).

Проследяването на онкологично болни, завършили комплексно лечение, се извършва от специалисти в онкологичната мрежа на Република България според локализацията и стадия на болестта. В настоящите стандарти проследяването на основните видове злокачествени тумори (основна съставка на диспансерно наблюдение) е представено в табличен вид, посочващ вид и време на контролни изследвания. Допълнително се посочват общоприетите критерии за оценка на лечебния ефект при солидни тумори (*Response evaluation criteria in solid tumors, RECIST*).

В стандартите се представят алгоритми за контрол на онкологична болка. Разделът включва онкологично болни със солидни тумори и малигнени хемопатии и е приет от Българско онкологично дружество (БОД) съвместно с Българско научно дружеството по клинична и трансфузионна хематология.

За първи път настоящите стандарти включват алгоритми за поведение при остри алергични и инфузионни реакции, и при екстравазация на антитуморни лекарства.

Българското онкологично дружество съставя лекарствена комисия, пряко ангажирана с ежегодно актуализиране и публикуване на стандарта. Работата ѝ се основава на указания на Европейското

общество по медицинска онкология (ESMO), Националната онкологична мрежа на САЩ (NCCN) и Американското общество по клинична онкология (ASCO).

Световните стандарти за лечение на злокачествени тумори се актуализират периодично след международни рандомизирани клинични изпитвания и специализирани форуми. Разликите в отделните страни са в зависимост от икономическото им състояние и бюджета на здравноосигурителните системи. В България стандартите се актуализират не по-малко от два пъти годишно. Това се осъществява на национални форуми по инициатива на БОД. Приемането им се извършва на годишна конференция на Дружеството, която е основен форум по медицинска онкология в страната. Допълнително се препоръчват националните ръководства, основани на доказателства, за поведение при различни локализации на злокачествени тумори, изготвени от националните експертни бордове в рамките на годишните онкологични конференции МОРЕ 2010-2014. През останалото време и при необходимост работи Лекарствена комисия към БОД, която формулира становища пред националните институции или подготвя промени за актуализация според данни от международни организации и форуми. Свикването на авторския колектив става по инициатива на председателя на БОД.

ПЪРВИЧНИ МОЗЪЧНИ ТУМОРИ

Химиотерапия се прилага при глиобластом от степен IV по Световна здравна организация (WHO). Кръвноликворната бариера ограничава проникването на лекарства в мозъчната тъкан, поради което се прилагат лекарствени продукти с малка молекула.

I. Химиотерапия при глиобластом

1. Провежда се съчетано химиолъчелечение с *temozolomide* – 75 mg/m² P.O. 6 седмици. След почивка от 4 седмици лечението продължава с *temozolomide* – 150 mg/m² дневно P.O., дни 1-5, за първи цикъл, а последващите от 2-ри до 6-и цикъл – 200 mg/m² през 4 седмици, т.е. провеждат се общо 6 цикъла.

2. При рецидив на болестта, непроведена преди това терапия с *temozolomide* и само след реоперация лечението продължава с *temozolomide*.

3. При включване на *temozolomide* след приключено самостоятелно лъчелечение се провеждат 6 цикъла.

4. Рецидивирал глиобластом – *lomustine*, *carmustine*.

II. Химиотерапия при рецидивирал анапластичен астроцитом

1. *Temozolomide* – 150-200 mg/m² дневно P.O., дни 1-5, до прогресия.

III. При рецидивирал олигодендроглиом

Temozolomide – 150-200 mg/m² дневно P.O., дни 1-5, до прогресия.

МЕТАСТАТИЧНИ МОЗЪЧНИ ТУМОРИ

Лечението се провежда с:

1. *Lomustine*.

2. *Carmustine*.

3. PCV

Procarbazine – 2 x 100 mg/m² P.O., дни 2-11

Lomustine – 100 mg/m² P.O., ден 1

Vincristine – 1.5 mg/m² I.V., ден 1

Повторение през 6 седмици.

КАРЦИНОМИ НА ГЛАВА И ШИЯ

I. Назофарингеални карциноми

I.A. Неoadювантна химиотерапия

В стадий III и IVA, B се провежда съчетано химиолъчелечение.

1. *Cisplatin* + *Fluorouracil*

Cisplatin – 50 mg/m² I.V., ден 1

Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., дни 1-5 (1-ва и 4-та седмица на лъчелечение).

2. Монотерапия с *cisplatin* или *fluorouracil*

Cisplatin – 40 mg/m² I.V., ден 1, на всяка седмица от лъчелечението;

Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., дни 1-5 (1-ва и 4-та седмица на лъчелечение).

3. TPF (индукционна химиотерапия, последвана от хирургия и адювантно лъчелечение с 54-66 Gy)

Docetaxel – 75 mg/m², ден 1

Cisplatin – 75 mg/m², ден 1

Fluorouracil – 750 mg/m², ден 1-5

4. *Cisplatin* + *Fluorouracil* (без съчетание с лъчелечение)

Cisplatin – 75-100 mg/m² I.V., ден 1

Fluorouracil – 500-750 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, дни 1-5

Повторение през 4 седмици.

I.B. Адювантна химиотерапия

Прилага се: (i) след радикално оперативно лечение и (ii) след проведено дефинитивно лъчелечение при болни в стадий III.

1. *Cisplatin* + *Fluorouracil*

Cisplatin – 100 mg/m² I.V., ден 1

Fluorouracil – 1000 mg/m² I.V. продължителна инфузия, дни 1-4

Повторение през 4 седмици.

2. *Paclitaxel* + *Cisplatin*

Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1 .

Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1

Повторение през 3 седмици.

3. *Ifosfamide/Mesna* + *Paclitaxel* + *Cisplatin*

Ifosfamir – 1000 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, ден 1-3

Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1

Cisplatin – 60 mg/m² I.V., ден 1 (*carboplatin*¹ – AUC6 I.V. 30-минутна инфузия)

Повторение през 3-4 седмици.

I.C. Рецидивирал или метастатичен карцином

Химиотерапия се провежда при болни с добър PS, като водещи са платина-базирани режими. Други активни лекарства са: *paclitaxel*, *docetaxel*, *ifosfamide*, *epirubicin*, *metothrexate*, които се прилагат самостоятелно или в комбинация.

II. Плоскоклетъчни карциноми на глава и шия

Лечението се провежда от мултидисциплинарен екип. Пациентът трябва да бъде с коригиран нутритивен статус, подържан по време на цялото лечение. Преди лечение се извършва и дентална рехабилитация. Лечебният резултат зависи от локализацията на първичния тумор и разпространението на болестта.

II.A. Неoadювантна химиотерапия

Прилага се при локално авансирал карцином на ларинкс, хипофаринкс и орофаринкс с цел органосохраняваща операция. Методът не е стандарт и трябва да се съобрази с анатомичното разположение, общо състояние (PS) и индивидуално прецизиране поради висока токсичност.

1. *Cisplatin* + *Fluorouracil*

Cisplatin – 100 mg/m² I.V., ден 1

Fluorouracil – 500-1000 mg/m² I.V. продължителна инфузия, дни 1-4

Повторение през 4 седмици.

2. *Cisplatin* + *Fluorouracil* + *Docetaxel*

Cisplatin – 100 mg/m² I.V., ден 1

Fluorouracil – 1000 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, дни 1-5

Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1

Повторение през 4 седмици.

¹ Изчислява се по формула на Calvert: *Carboplatin* (mg) = AUC x [креатининов клирънс (ml/min) + 25].

3. *Paclitaxel + Cisplatin + Fluorouracil*
Paclitaxel – 135-175 mg/m² I.V., ден 1
Cisplatin – 75-100 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 1000 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, дни 1-5
Повторение през 3-4 седмици.

II.B. Аджувантна химиотерапия

Прилага се: (i) след радикално оперативно лечение и невъзможност за последващо лъчелечение и (ii) след проведено дефинитивно лъчелечение при болни в стадий III.
Използват се режими от т. I.A.

II.C. Съчетано (конкурентно) химиолъчелечение

Прилага се при локалноавансирал карцином и добро общо състояние (PS).

1. *Cisplatin + Fluorouracil*

Cisplatin – 50 mg/m² I.V., ден 1

Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., дни 1-5 (1-ва и 4-та седмица на лъчелечение).

2. *Cisplatin* – 50 mg/m² I.V., ден 1, на всяка седмица от лъчелечението.

3. *Cetuximab* – 400 mg/m² I.V., последвана от 250 mg/m² I.V. седмично плюс лъчелечение.

II.D. I линия химиотерапия при рецидивирал или метастатичен карцином

1. *Cisplatin + Fluorouracil*

Cisplatin – 100 mg/m² I.V., ден 1

Fluorouracil – 1000 mg/m² I.V., дни 1-5

Повторение през 4 седмици.

2. *Methotrexate* – 40 mg/m² I.M., веднъж седмично до прогресия.

3. *Epirubicin + Bleomycin + Cyclophosphamide* (при лимфоепителиом)

Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ден 1

Bleomycin – 30 mg обща доза I.V., дни 1, 8 и 15

Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., дни 1 и 8

Повторение през 3 седмици.

4. *Cetuximab + Cisplatin + Fluorouracil*

Cisplatin – 100 mg/m² I.V., ден 1

Fluorouracil – 1000 mg/m² I.V., дни 1-4

Cetuximab – 400 mg/m² I.V., последвана от 250 mg/m² I.V. седмично

Повторение през 3 седмици.

5. *Cisplatin + Docetaxel*

Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1

Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1

Повторение през 3 седмици.

КАРЦИНОМ НА ЩИТОВИДНА ЖЛЕЗА

1. При лококално авансирала или метастатична болест, рефрактерна на радиойод-терапия (диференцирани папиларен, фоликуларен, *Hurthle*-клетъчен карциноми) – *Sorafenib* – 2 x 400 mg P.O. дневно, до прогресия или неприемлива токсичност.

2. При нерезектабилен локално авансирал или метастатичен медуларен карцином на щитовидна жлеза – *Vandetanib* – 300 mg P.O. дневно, до прогресия или неприемлива токсичност.

3. След стриктна преценка може да се направи опит за цитотоксично лечение с: *paclitaxel, cisplatin, epirubicin, dacarbazine*.

КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

