

Załącznik nr 2
do zarządzenia Nr 39/2011/DGL Prezesa NFZ
z dnia 10 sierpnia 2011 roku

Nazwa programu:

LECZENIE RAKA WĄTROBOKOMÓRKOWEGO

ICD-10 C 22.0

Rak komórek wątroby

Dziedzina medycyny: Onkologia kliniczna

I. Cel programu:

1. Wydłużenie czasu przeżycia chorych na raka wątrobokomórkowego
2. Wydłużenie czasu do nawrotu lub progresji choroby.
3. Poprawa jakości życia chorych.

II. Opis problemu medycznego:

Rak wątrobokomórkowy (HCC, hepatocellular carcinoma) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z hepatocytów i w 80 – 90% powstaje u osób z pozapalną marskością wątroby. Na świecie ponad 75% zachorowań ma związek z zakażeniem wirusami zapalenia wątroby typu B lub C, natomiast w krajach rozwiniętych podstawowe znaczenie etiologiczne ma zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C oraz alkoholowa marskość wątroby. Do innych czynników ryzyka rozwoju HCC należą: aflatoksyny, doustne środki antykoncepcyjne, androgenne środki anaboliczne, palenie tytoniu, niektóre pasożytnicze choroby wątroby, niedobór alfa-1-antytrypsyny, hemochromatoza oraz pierwotna żółciowa marskość wątroby.

Rokowanie w HCC jest złe – odsetek przeżyć 5-letnich w Europie wynosi tylko 9%. Zasadniczym kryterium rokowniczym jest zaawansowanie nowotworu i stopień wydolności wątroby. Jedyną metodą umożliwiającą osiągnięcie wyleczenia jest postępowanie chirurgiczne. Najskuteczniejszym działaniem jest wykonanie przeszczepu wątroby, które umożliwia osiągnięcie przeżyć 5-letnich i około 70% chorych. Zastosowanie radykalnego leczenia miejscowego możliwe jest jednak jedynie u około 20% chorych. W przypadku braku możliwości wykonania resekcji lub przeciwwskazań do jej wykonania, można stosować leczenie paliatywne z wykorzystaniem metod ablacyjnych. Alternatywą paliatywnego leczenia chirurgicznego jest radioterapia, chemioradioterapia i systemowa lub przetłężnicza chemioterapia.

Epidemiologia:

Rak wątrobokomórkowy stanowi 85 – 90% pierwotnych nowotworów wątroby, które jako całość (łącznie z rakiem wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych) są uwzględniane w statystykach epidemiologicznych. Na świecie około 630 tysięcy osób rocznie zachorowuje na pierwotnego raka wątroby, co stanowi 5,7% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe. Na pierwotnego raka wątroby umiera rocznie około 600 tysięcy osób (trzecia przyczyna zgonów z powodu chorób nowotworowych na świecie). W większości krajów europejskich pierwotny rak wątroby jest jednak chorobą występującą stosunkowo rzadko. W Polsce w roku 2007 na pierwotnego raka wątroby zachorowało 1343 osoby (standaryzowany współczynnik zachorowalności: mężczyźni – 2,7/100 000, kobiety – 1,6/100 000), a zmarło 1949 osób (standaryzowany współczynnik zachorowalności: mężczyźni – 3,7/100 000, kobiety – 2,2/100 000). Dla samego HCC wskaźniki powinny być niższe o 10 – 15%. Zachorowalność na pierwotnego raka wątroby w Polsce w latach 1999 – 2005 malała, a obecnie utrzymuje się na stałym poziomie.

III. Opis programu

1. Substancja czynna finansowana w ramach programu: sorafenib.

Postać farmaceutyczna, dawka:

Tabletka powlekana 200 mg

Opis działania leku

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który *in vitro* i *in vivo* wykazuje działanie zarówno przeciwproliferacyjne, jak i przeciwangiogenne hamując bezpośrednio aktywność kinaz tyrozynowych receptorów błonowych oraz kinaz serynowo-treoninowych wewnątrzkomórkowych elementów szlaku sygnałowego Ras/MAPK.

2. Kryteria włączenia do programu:

Do leczenia sorafenibem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający następujące kryteria:

- 1) histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka wątrobokomórkowego;
- 2) brak możliwości zastosowania leczenia miejscowego lub jego nieskuteczność;
- 3) stan sprawności 0-1 według WHO;

- 4) czynnościowy stan wątroby w kategorii A na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh;
- 5) nieobecność przerzutów poza wątrobą;
- 6) obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej, zgodnie z kryteriami RECIST;
- 7) wskaźniki morfologii krwi:
 - a) stężenie hemoglobiny większe lub równe 8,5 g/dl,
 - b) liczba granulocytów większa lub równa $1,0 \times 10^9/l$,
 - c) liczba płytek większa lub równa $60 \times 10^9/l$;
- 8) wskaźniki czynności nerek – stężenie kreatyniny mniejsze lub równe 1,5-krotności górnej granicy normy;
- 9) wskaźniki czynności wątroby:
 - a) stężenie bilirubiny mniejsze lub równe 3 mg/dl,
 - b) stężenie AspAT i AlAT mniejsze lub równe 5-krotności górnej granicy normy,
 - c) stężenie albumin większe lub równe 3 g/dl,
 - d) INR mniejsze lub równe 2,3 lub czas protrombinowy przedłużony o maksymalnie 6 sekund powyżej górnej granicy normy;
- 10) niestosowanie w przeszłości farmakologicznego leczenia przeciwnowotworowego z powodu raka wątrobokomórkowego;
- 11) u kobiet w wieku rozrodczym wykluczenie ciąży na podstawie testu ciążowego.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:

- 1) brak rozpoznania mikroskopowego raka wątrobokomórkowego;
- 2) przebyta chemioterapia lub innego rodzaju farmakologiczne leczenie z powodu raka wątrobokomórkowego;
- 3) możliwość zastosowania leczenia miejscowego raka wątrobokomórkowego;
- 4) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze;
- 5) stan sprawności 2-4 według WHO;
- 6) obecność przerzutów poza wątrobą;
- 7) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- 8) obecność istotnych schorzeń współistniejących;
- 9) uszkodzenie szpiku kostnego, nerek lub wątroby (brak spełnienia laboratoryjnych kryteriów włączenia do programu);

- 10) utrzymująca się przed włączeniem do programu toksyczność powyżej 3 według WHO;
- 11) ciąża lub karmienie piersią;
- 12) brak zgody na stosowanie efektywnej antykoncepcji (u mężczyzn lub u kobiet w okresie prokreacyjnym).

4. Schemat podawania leku:

Sorafenib jest stosowany w dobowej dawce 800 mg (2 razy dziennie po 2 tabletki zawierające 200 mg) bez przerw.

W przypadkach wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych należy przerwać stosowanie leku aż do zmniejszenia się nasilenia tych objawów oraz należy rozważyć zmniejszenie dobowej dawki sorafenibu do 400 mg dziennie (2 tabletki po 200 mg raz dziennie).

Jeżeli istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w okresie 4 tygodni pomimo przerywania podawania leku, należy zakończyć leczenie.

Jeżeli pomimo zmniejszenia dawki do 400 mg dziennie istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane ponownie wystąpią, należy zredukować dawkę leku do 400 mg podawanych co drugi dzień.

Dalsze redukcje dawki leku nie są możliwe - ponowne pojawienie się istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych nakazuje zakończenie leczenia.

Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

5. Monitorowanie programu

Na monitorowanie programu składa się:

a) monitorowanie leczenia:

W celu przeprowadzenia kwalifikacji pacjenta do udziału w programie i monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać w wyznaczonych terminach badania, których lista i harmonogram wykonania zawiera załącznik nr 1 do programu.

Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.

b) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych ujętych w załączniku nr 4 do umowy;

c) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze Rak Wątrobokomórkowy (SMPT-Rak wątrobokomórkowy), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez oddziały wojewódzkie NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.

6. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sorafenib lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) obiektywna progresja choroby w trakcie stosowania leku;
- 3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia, w tym istotnego pogorszenia stanu sprawności ogólnej;
- 4) istotne, w ocenie lekarza prowadzącego, pogorszenie jakości życia świadczeniobiorcy;
- 5) rezygnacja świadczeniobiorcy

7. Wymagania wobec świadczeniodawców udzielających świadczeń w ramach programu terapeutycznego, ujęto w załączniku nr 3 do Zarządzenia.

Załącznik nr 1 do programu

Leczenie raka wątrobowokomórkowego

BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

1. Badania przy kwalifikacji

- 1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie raka wątrobowokomórkowego;
- 2) morfologia krwi z rozmazem;
- 3) oznaczenie stężenia mocznika, kreatyniny, AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny, wapnia, białka, glukozy, albumin, AFP w surowicy;
- 4) oznaczenie antygenu HBS oraz przeciwciał anti-HCV w surowicy;
- 5) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego;
- 6) tomografia komputerowa jamy brzusznej i klatki piersiowej (w celu wykluczenia przerzutów pozawątrobowych);
- 7) RTG klatki piersiowej;
- 8) EKG;
- 9) próba ciążowa (u kobiet w wieku rozrodczym);
- 10) pomiar ciśnienia tętniczego.

Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

2. Monitorowanie leczenia:

Co 4 tygodnie (lub w chwili rozpoczynania kolejnego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane):

- 1) morfologia krwi z rozmazem,
- 2) oznaczenie stężenia kreatyniny, AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny w surowicy,
- 3) pomiar ciśnienia tętniczego,
- 4) inne – w razie wskazań klinicznych;

Nie rzadziej niż co 12 tygodni (lub przed zakończeniem co trzeciego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane):

- 1) oznaczenie poziomu AFP w surowicy,
- 2) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego,
- 3) tomografia komputerowa jamy brzusznej,
- 4) RTG klatki piersiowej,
- 5) EKG,
- 6) inne badania – w razie wskazań klinicznych;

Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:

- 1) oznaczenie poziomu AFP w surowicy,
- 2) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego,
- 3) tomografia komputerowa jamy brzusznej,
- 4) RTG klatki piersiowej,
- 5) EKG.