СПРАВКА

за отразяване на становищата, получени след обществено обсъждане на
проект на Наредба за изменение на Наредба № 11 от 17 октомври 2019 г. за приемане на фармако-терапевтично ръководство по медицинска онкология

Участник в общественото обсъждане	Предложение/Мнение	Приема/ не приема предложението	Мотиви
AstraZeneca	**Предложения за изменения и допълнения от страна на AstraZeneca (предложените промени са маркирани в зелен цвят) и обосновка**		
	5. КАРЦИНОМ НА ГЪРДА **5.3. Системна терапия при рецидивирала или метастатична болест** В т. 5.3.1. Първа линия ендокринна терапия **CDK 4-6 блокери и ендокринна терапия** **Ribociclib** (600 mg P.O. дневно, 21 дни, 7 дни пауза) + ароматазен инхибитор като начална хормонално базирана терапия. При жени в пре- или перименопауза, а също и при мъже, хормоналната терапия трябва да се комбинира с LHRH - агонист. .... **Abemaciclib** (300 mg P.O. дневно, на 28 дни) + Fulvestrant (500 mg I.M. през 28 дни) като начална хормонално базирана терапия. При жени в пре- или перименопауза, , а също и при мъже, хормоналната терапия трябва да се комбинира с LHRH – агонист **AKT/PI3KCA/PTEN-инхибитор и Fulvestrant**	Приема предложението	Добавено със звездичка (*) на стр. 33

	Capivasertib (400 mg P.O., BID за 4 дни, последвани от 3 дни без лечение, до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност) + Fulvestrant – (500 mg i.m. на ден 1, 15 и 29, и веднъж месечно след това) след рецидив или прогресия по време на или след лечение със схема, базирана на ендокринна терапия, при наличие на една или повече PIK3CA/AKT1/PTEN-промени. ***Мотиви:*** *(предлагаме включване на capivasertib в текста горе, поради положителната оценка и препоръката на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) на EMA за издаване на разрешение за употреба на Truqap за лечение на възрастни пациенти с положителен за естрогенен рецептор, HER2-отрицателен локално авансирал или метастатичен рак на гърдата с една или повече PIK3CA/AKT1/PTEN-промени след рецидив или прогресия по време на или след лечение със схема, базирана на ендокринна терапия.* *Truqap притежава разрешение за употреба от FDA и одобрена продуктова информация в САЩ. Употребата на capivasertib се подкрепя от националното ръководство на NCCN (National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Guidelines Version 2.2024 Invasive Breast Cancer с препоръка от категория 1 – най-висока степен на препоръчителност и доказателственост.* *Разрешението за употреба и препоръката на NCCN се основават на регистрационното фаза III проучване CAPItello-291, оценяващо ефикасността и безопасността на capivasertib + fulvestrant спрямо плацебо + fulvestrant като лечение за локално авансирал или метастатичен HR+, HER2- рак на гърда след рецидив или прогресия по време на или след лечение с ароматазен инхибитор.* *Добавянето на capivasertib към fulvestrant е довело до сигнификантно подобрение по отношение на преживяемостта без прогресия в сравнение с монотерапия с fulvestrant при общата*		

	популация (около 60% от пациентите са били без установена PI3KCA/AKT1/PTEN- промяна).)		
	В т. 5.3.2. „Втора линия ендокринна терапия“, **след текста** „Abemaciclib (150 мг P.O.два пъти дневно, 28 дни, без прекъсване) + Fulvestrant (500 mg I.M. през 28 дни) като начална хормонално базирана терапия или при жени, получавали преди това ендокринна терапия. При жени в пре- или перименопауза, хормоналната терапия трябва да се комбинира с LHRH - агонист.“, ***да се добави***: „Capivasertib (400 mg P.O., BID за 4 дни, последвани от 3 дни без лечение, до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност) + Fulvestrant – (500 mg i.m. на ден 1, 15 и 29, и веднъж месечно след това) след рецидив или прогресия по време на или след лечение със схема, базирана на ендокринна терапия, при наличие на една или повече PIK3CA/AKT1/PTEN-промени.“	Приема предложението	Добавено със звездичка (*) на стр. 34
	В т. 5.3.7 „Химиотерапия при свръхекспресия на HER2“ Прилага се първа линия при HER2-положителни, метастазирали или локално рецидивирали пациенти, не получавали предшестваща анти-HER2 терапия за метастазирала болест. … Trastuzumab deruxtecan като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен HER2-положителен рак на гърдата, които са получили една или повече предшестващи схеми на основата на анти-HER2 терапия. При пациенти с HER2+, HR+ статус: Lapatinib (1500 mg P.O. дневно) плюс ароматазен инхибитор, или Trastuzumab плюс ароматазен инхибитор, или Trastuzumab + pertuzumab + ароматазен инхибитор ….....	Приема предложението	Добавено на стр. 38

	В т. **5.6. Карцином на гърда с ниска експресия на HER2** Ниска експресия на HER2 се дефинира като скор IHC 1+ или IHC 2+/ISH-. Trastuzumab deruxtecan е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен рак на гърдата с ниска експресия на HER2, които са получили предшестваща химиотерапия при наличието на метастази или са развили рецидив на заболяването по време на или в рамките на 6 месеца след завършване на адювантна химиотерапия.	Приема предложението	Добавено на стр. 41
	7. КАРЦИНОМ НА БЯЛ ДРОБ **7.1. Недребноклетъчен карцином** 7.1.4. Първа линия имунотерапия Прилага се при стадий IV. Durvalumab + tremelimumab* и химиотерапия, съдържаща платина, е показан за първа линия на лечение на възрастни с метастатичен НДКРБД без сенсибилизиращи EGFR мутации или ALK положителни мутации. При химиотерапия с платина: durvalumab 1 500 mg в комбинация с tremelimumab 75 mg и химиотерапия, съдържаща платина, на всеки 3 седмици (21 дни) за 4 цикъла (12 седмици). След химиотерапия с платина: durvalumab 1 500 mg на всеки 4 седмици като монотерапия и поддържаща терапия с пеметрексед, базирана на хистологията, на всеки 4 седмици. Пета доза tremelimumab 75 mg трябва да се приложи на седмица 16 заедно с durvalumab. Поддържащо лечение с durvalumab до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. **Мотиви**: в последната одобрена Кратка характеристика на продукта Imfinzi (Durvalumab) е посочена следната индикация, като терапия на първа линия при метастатичен НДРБД:	Приема предложението	Добавено със звездичка (*) на стр. 51 Вследствие на промяната е зачеркнат предишният текст в т.7.1.10 на стр. 57

	4.1 Терапевтични показания *Недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД)* *IMFINZI в комбинация с тремелимумаб и химиотерапия, съдържаща платина, е показан за първа линия на лечение на възрастни с метастатичен НДКРБД без сенсибилизиращи EGFR мутации или ALK положителни мутации.*		
	7.1. Недребноклетъчен карцином **7.1.9. Втора линия системна терапия според предшестващо лечение** **Недребноклетъчен рак на белия дроб с активираща HER2 (ERBB2) мутация.** Trastuzumab deruxtecan 5,4 mg/kg, прилаган като интравенозна инфузия веднъж на всеки 3 седмици (21-дневен цикъл) до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. **Мотиви:** *в последната одобрена Кратка характеристика на продукта Trastuzumab deruxtecan (Enhertu) е посочена следната индикация при локално авансирал или метастатичен НДРБД:* *Недребноклетъчен рак на белия дроб (non-small cell lung cancer, NSCLC) Enhertu като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с авансирал NSCLC, чиито тумори имат активираща HER2 (ERBB2) мутация и които се нуждаят от системна терапия след химиотерапия на основата на платина със или без имунотерапия.* *NSCLC Пациентите, лекувани с трастузумаб дерукстекан за авансирал NSCLC, трябва да имат активираща HER2 (ERBB2) мутация, установена посредством ин витро диагностично*	Приема предложението	Добавено със звездичка (*) на стр. 56 Вследствие на промяната е зачеркната т. 7.1.3.2. и е коригирана номерацията както в текста на стр.47, така и в съдържанието на стр. 4

	медицинско изделие (in vitro diagnostic, IVD) с CE маркировка. Ако няма налично IVD с CE маркировка, статусът на HER2 мутацията трябва да се оцени посредством алтернативен валидиран тест. *Дозировка:* *NSCLC Препоръчителната доза Enhertu е 5,4 mg/kg, прилаган като интравенозна инфузия веднъж на всеки 3 седмици (21-дневен цикъл) до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност*.		
	12. ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ 12.1.1 Първа линия имунотерапия **Прилага се при авансирал неоперабилен хепатоцелуларен карцином** **Durvalumab 1500 mg като монотерапия е** показан за първа линия на лечение на възрастни с авансирал или неоперабилен хепатоцелуларен карцином (ХЦК). Прилага се в доза 1 500 mg на всеки 4 седмициа до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. **Durvalumab + tremelimumab*** Durvalumab 1500 mg в комбинация с химиотерапия gemcitabine+ cisplatin на всеки 3 седмици (21 дни) до 8 цикъла, последвани от durvalumab 1500 mg на всеки 4 седмици като монотерапия. Продължава до прогресия или неприемлива токсичност. ***Мотиви**: в последната одобрена Кратка характеристика на продукта Imfinzi (durvalumab) са посочени следните индикация, препоръчителна доза и продължителност на терапия при рак на жлъчни пътища:*	Приема предложението	Добавено със звездичка (*) на стр. 77

	Хепатоцелуларен карцином (ХЦК) *IMFINZI като монотерапия е показан за първа линия на лечение на възрастни с авансирал или неоперабилен хепатоцелуларен карцином (ХЦК).* *IMFINZI в комбинация с тремелимумаб е показан за първа линия на лечение на възрастни с авансирал или неоперабилен хепатоцелуларен зкарцином (ХЦК).*		
	25. КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТНА ЖЛЕЗА **25.4. Лечение на кастрация-резистентен карцином** Olaparib е показан в комбинация с абиратерон и преднизон или преднизолон за лечение на възрастни пациенти с mCRPC (метастатичен резистентен на кастрация карцином на простатата), при които химиотерапия не е клинично показана. Препоръчва се лечението да продължи до прогресия на подлежащото заболяване или неприемлива токсичност. Не е необходимо геномно изследване преди употребата на Lynparza в комбинация с абиратерон и преднизон или преднизолон за лечение на пациенти с mCRPC. Препоръчителната доза Lynparza е 300 mg (две таблетки от 150 mg), приемани два пъти дневно, еквивалентна на обща дневна доза от 600 mg в комбинация с абиратерон 1 000 mg перорално веднъж дневно. Абиратерон трябва да се прилага с преднизон или преднизолон 5 mg перорално два пъти дневно. ***Мотиви**: (предлагаме премахване на звездите **, след „Olaparib" в текста горе, поради ефективно включване на комбинацията в списъка с лекарствените продукти, които Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) заплаща; в последната*	Приема предложението	Добавено на стр. 122

	одобрена Кратка характеристика на продукта olaparib (Lynparza) е посочена следната индикация при мCRPC : *Olaparib е показан в комбинация с абиратерон и преднизон или преднизолон за лечение на възрастни пациенти с mCRPC (метастатичен резистентен на кастрация карцином на простатата), при които химиотерапия не е клинично показана. Препоръчва се лечението да продължи до прогресия на подлежащото заболяване или неприемлива токсичност. Не е необходимо геномно изследване преди употребата на Lynparza в комбинация с абиратерон и преднизон или преднизолон за лечение на пациенти с mCRPC. Препоръчителната доза Lynparza е 300 mg (две таблетки от 150 mg), приемани два пъти дневно, еквивалентна на обща дневна доза от 600 mg в комбинация с абиратерон 1 000 mg перорално веднъж дневно. Абиратерон трябва да се прилага с преднизон или преднизолон 5 mg перорално два пъти дневно.)*		
Swixx	1. В точка 5.3.2 Втора линия ендокринна терапия, след текста „ • Lapatinib (1500 mg P.O. дневно) + Letrozol (2.5 mg P.O. дневно) – при постменопаузални пациенти.” **се добавя:** „*Sacituzumab govitecan* като монотерапия при пациенти с неоперабилен или метастатичен хормон-рецептор (HR)-позитивен HER2-негативен рак на млечната жлеза, които са получили ендокринно-базирана терапия и най-малко две допълнителни системни терапии за авансирало заболяване - 10 mg/kg, прилагани като интравенозна инфузия на ден 1 и 8 от 21-дневния цикъл.“ ***Мотиви:*** *Лекарственият продукт sacituzumab govitecan е одобрен от Европейската агенция по лекарствата. Съгласно одобрената продуктова информация той е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с неоперабилен или метастатичен хормон-рецептор (HR)-позитивен HER2-негативен рак на*	Приема предложенията	1. Добавено със звездичка (*) на стр. 34

	млечната жлеза, които са получили ендокринно-базирана терапия и най-малко две допълнителни системни терапии за авансирало заболяване. Препоръчителната доза sacituzumab govitecan е 10 mg/kg телесно тегло, приложени като интравенозна инфузия веднъж седмично на ден 1 и ден 8 от 21-дневния цикъл на лечение. Лечението трябва да се продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. *В НСЦРЛП е подадено заявление за промяна на показанията на вече включен лекарствен продукт в ПЛС с рег. №: 111-3150-18.04.2024г.* *Sacituzumab govitecan като монотерапия при пациенти с неоперабилен или метастатичен хормон-рецептор (HR)-позитивен HER2-негативен рак на млечната жлеза е включен в препоръките на NCCN.* 2. В точка 7.1.1. „Неоадювантна системна терапия“, след таблицата да се добави: „Обсъжда се основно при стадии от IB до IIIA. **Nivolumab + Carboplatin + Paclitaxel** Nivolumab - 360 mg I.V., ден 1 Carboplatin AUC4-6 I.V., ден 1 Paclitaxel – 200 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни за 3 цикъла.		2. Добавено със звездичка (*) на стр. 44

	3. Създава се нова точка 24.3. „Адювантна имунотерапия при инвазивен карцином“ със следното съдържание: „24.3. Адювантна имунотерапия при инвазивен карцином **Имунотерапия** Nivolumab - 240 mg I.V. на всеки 2 седмици или 480 mg I.V. на всеки 4 седмици като монотерапия за адювантно лечение на възрастни пациенти с мускулноинвазивен уротелен карцином (MIUC) с PD-L1 експресия на туморни клетки ≥1%, които са с висок риск от рецидив след извършена радикална резекция на MIUC. Максималната продължителност на лечението е 12 месеца.” 4. Настоящата точка 24.3. Първа линия имунотерапия става т.24.4. Първа линия имунотерапия 5. Настоящата точка 24.4. Втора линия имунотерапия става т.24.5. Втора линия имунотерапия 6. Настоящата точка 24.5. Втора и трета линия системна терапия т.24.6. Втора и трета линия системна терапия ***Мотиви за предложенията по Т. 2 - Т.6 :*** *Лекарственият продукт nivolumab е одобрен от Европейската агенция по лекарствата. Съгласно одобрената продуктова информация: 1) Nivolumab в комбинация с платина-базирана химиотерапия е показан за неоадювантно лечение на резектабилен недребноклетъчен рак на белия дроб с висок риск от рецидив при възрастни пациенти, чиито тумори са с PD-L1 експресия ≥ 1%; 2) Nivolumab като монотерапия е показан за адювантно лечение на възрастни пациенти с мускулноинвазивен уротелен карцином (MIUC) с PD-L1 експресия на туморни клетки ≥1%, които са с висок риск от рецидив след извършена радикална резекция на MIUC.*		3. Добавено със звездичка (*) на стр. 118 4-6. Не е коригирана номерацията на точките, тъй като не е добавяна нова отделна точка за този продукт, а просто самия продукт в края на раздела

	Предстои подаване на заявление към НСЦРЛП за включване на показания на вече включен в ПЛС лекарствен продукт. *Nivolumab в комбинация с платина-базирана химиотерапия за неоадювантно лечение на резектабилен недребноклетъчен рак на белия дроб, както и като монотерапия за адювантно лечение на възрастни пациенти с мускулноинвазивен уротелен карцином е включен в препоръките на NCCN.* 7. В точка 32 „ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ СТРОМАЛНИ ТУМОРИ“, във втората таблица, в съответната клетка, касаеща приложимите лекарствени терапии в Първа линия, във Втора линия и в Трета линия **да се добави**: „ *Avapritinib* – 300 mg P.O. дневно при PDGFRA D842V-мутация (300 mg P.O. дневно при съпътстващо приложение с умерен инхибитор на CYP3A“ ***Мотиви:*** *Лекарственият продукт avapritinib е одобрен от Европейската агенция по лекарствата. Съгласно одобрената продуктова информация avapritinib е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с неоперабилни или метастатични гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ), при който има D842V мутация на рецептор алфа на тромбоцитния растежен фактор (PDGFRA). При ГИСТ препоръчителната начална доза avapritinib е 300 mg перорално веднъж дневно на празен стомах. Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или поява на неприемлива токсичност. Изборът на пациенти за лечение на неоперабилен или метастатичен ГИСТ, при който има PDGFRA D842V мутация, трябва да се основава на валидиран тест. Трябва да се избягва съпътстващо приложение на avapritinib със силни или умерени инхибитори на CYP3A. Ако не може да се избегне съпътстващо приложение с умерен		7. Добавено със звездичка (*) на стр. 138

	инхибитор на CYP3A, началната доза на avapritinib трябва да бъде намалена от 300 mg на 100 mg перорално веднъж дневно. *Предстои подаване на заявление към НСЦРЛП за включване на показания на вече включен в ПЛС лекарствен продукт.* *avapritinib е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с неоперабилни или метастатични гастроинтестинални стромални тумори е включен в препоръките за лечение NCCN.* 8. В точка 33.2.1 „Таргетна терапия и имунотерапия“, в частта *Имунотерапия*, преди *Pembrolizumab***, да се добави**: “*Nivolumab relatlimab* - 480 mg *nivolumab* и 160 mg *relatlimab* I.V. през 28 дни за лечение от първа линия на авансирал (неоперабилен или метастазирал) меланом при възрастни и юноши на/над 12 години с туморна PD-L1 експресия < 1%.” ***Мотиви:*** *Лекарственият продукт nivolumab relatlimab е одобрен от Европейската агенция по лекарствата. Съгласно одобрената продуктова информация nivolumab relatlimab е показан за лечение от първа линия на авансирал (неоперабилен или метастазирал) меланом при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с туморна PD-L1 експресия < 1%. Препоръчителната доза при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години е 480 mg nivolumab и 160 mg relatlimab на всеки 4 седмици, приложени като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Тази доза е установена за пациенти в юношеска възраст с тегло поне 30 kg.* *Предстои подаване на заявление към НСЦРЛП за включване на показания на вече включен в ПЛС лекарствен продукт.*		8. Добавено със звездичка (*) на стр. 140

	nivolumab relatlimab като първа линия лечение на авансирал (неоперабилен или метастазирал) меланом при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с туморна PD-L1 експресия < 1% е включен в препоръките за лечение NCCN.		
Фармимпорт	Предлага се да бъде създадена нова глава „**ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ-СВЪРЗАН ВТОРИЧЕН ИМУНОДЕФИЦИТ**“, със следното съдържание: ***„42. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ-СВЪРЗАН ВТОРИЧЕН ИМУНОДЕФИЦИТ*** *Вторичният имунодефицит е често срещано състояние при пациенти със злокачествени солидни тумори. Патогномотичното лечение на имунодефицитни състояния е приложение на интравенозен имуноглобулин (IGIV). При пациенти, които боледуват от тежки или рекурентни инфекции, провеждат неефективно антимикробно лечение и имат или доказан недостиг на специфични антитела (PSAF)* или серумното им ниво на IgG е < 4 g/l е оправдано приложението на IGIV.* *PSAF=невъзможност за повишаване поне двукратно на титъра на IgG антителата срещу пневмококов полизахарид и полипептидни антигенни ваксини. *Лекарствен продукт* | *Стандартна доза*	Не приема предложението	Не се приема, тъй като ФТР е за противотуморна терапия, а не за съпътстваща и поддържаща терапия. Предложението касае друга медицинска специалност и следва да бъде включено в съответното ФТР.

	Венозен неспецифичен имуноглобулин (IGIV)	*Препоръчаната доза е 0,2 – 0,4 g/kg на всеки три или четири седмици.* *Междинните нива на IgG трябва да се измерят и оценяват във връзка с честотата на инфекцията. Дозата трябва да бъде коригирана според необходимото за постигане на оптимални нива на защита срещу инфекции, като повишение може да се налага при пациенти с персистиращи инфекции; намаляване на дозата може да се има предвид, когато пациентът продължава да бъде незаразен с инфекция.*		

Мотиви:

1. В обсъжданото ФТР има раздели, коментиращи състояния, съпътстващи основното онкологично заболяване като анемия, неутропения и др. и препоръчваното в тези случаи лечение. С цел пълнота на представената информация е редно да се опише и поведението при вторични имунни дефицити при пациентите със солидни тумори.

2. Редно е синхронизиране на ФТР със включените в КП възможни лечения при онкологични заболявания. В клиничните пътеки КП 240 „Продължително системно парентерално лекарствено лечение на злокачествени солидни тумори и свързаните с него усложнения“ и КП 245 „Диагностика и консервативно лечение на онкологични и онкохематологични заболявания, възникнали в детска възраст“, в раздел фармакотерапия е включено приложение на интравенозни имуноглобулин с код 13706-05:

Прилагане на кръв и кръвни продукти

13706-05 Приложение на човешки имуноглобулин

	Инжектиране или трансфузия на: *• гама глобулин* *• имуноглобулин* *• Intragam*		
„МЕРК ШАРП И ДОУМ БЪЛГАРИЯ" ЕООД	В раздел 7 „**КАРЦИНОМ НА БЯЛ ДРОБ**", т. **7.1. „Недребноклетъчен карцином" да се** отрази следното терапевтично показание, включено в кратката характеристика на лекарствения продукт Keytruda, Concentrate for solution for infusion, 25 mg/ml - 4 ml, mg, Pack: 1 (INN, Pembrolizumab): „Неоадювантно/Адювантно лечение Имунотерапия: Pembrolizumab 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици в комбинация с платина-базирана химиотерапия като неоадювантно лечение и след това продължен като монотерапия за адювантно лечение, е показан за лечение на операбилен недребноклетъчен карцином на белия дроб с висок риск от рецидив при възрастни. При неоадювантно /адювантно лечение на НДРБД, Pembrolizumab трябва да се прилага до рецидив на заболяването, неприемлива токсичност или за период до една година."	Приема предложението	Добавено със звездичка (*) на стр. 44 и 46
ЕВОФАРМА ЕООД	В точка 4. **„Карцином на щитовидната жлеза"** е посочена терапевтичната алтернатива с INN Lenvatinib за лечение на рефрактерен на радиоактивен йод карцином на щитовидната жлеза: „Lenvatinib като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с прогресиращ, локално напреднал или метастатичен, диференциран (папиларен/ фоликуларен/ Hürthle-клетъчен) карцином на щитовидната жлеза, рефрактерен на радиоактивен йод (РАЙ)". В цитирания текст не е посочена препоръчаната дневна дозата на Lenvatinib, както това е направено при другия терапевтичен избор за лечение на заболяването: „Sorafenib – 2 x 400 mg P.O. дневно, до прогресия или неприемлива токсичност".	Приема предложението	Добавено на стр. 22

	Считаме, че е необходимо изрично да бъде добавен текст, указващ дневната доза Lenvatinib при лечение на рефрактерен на радиоактивен йод карцином на щитовидната жлеза. **Предлагаме да се включи следното пояснение, което е базирано на кратката характеристика на лекарствения продукт с INN Lenvatinib:** „Препоръчителната дневна доза Lenvatinib е 24 mg (две капсули от 10 mg и една капсула от 4 mg), приемана веднъж дневно. Дневната доза трябва да се модифицира според нуждите съгласно плана за лечение при съответното съотношение доза/токсичност.“ ***Мотиви:*** *Това е дозировката според КХП на продукта* *Препоръчителната дневна доза на Lenvatinib за лечение на карцином на щитовидната жлеза е указана и в ръководството на Европейското дружество по медицинска онкология от април 2022 г. (ESMO Guideline update for advance Thyroid Cancer 2022).* *Lenvatinib има различни дозировки в различните си индикации, които са посечени в проекта на Наредба № 11 от 17 октомври 2019 г. за приемане на фармако-терапевтично ръководство по медицинска онкология за 2024 г.* *Те са коректно отразени в съответните точки и е добре подходът да бъде приложен и в т. 4 Карцином на щитовидната жлеза:* *- При хепатоцелуларен карцином : препоръчителната дневна доза Lenvatinib е:* *8 mg (две капсули от 4 mg), приемана веднъж дневно при пациенти с телесно тегло <60 kg и- 12 mg (три капсули от 4 mg) , приемана веднъж дневно при пациенти с телесно тегло >60 kg., което е посочено в т.12 Хепатоцелуларен карцином.*		

	- При карцином на ендометриума: Ленватиниб 20 mg перорално веднъж дневно , което е посочено в т. 19 Карцином на ендометриум.  ESMO Guideline update for advance		
Johnson&Johnson	Предложение за допълнения, свързани с лекарствения продукт с международно непатентно наименование **(INN) Amivantamab към лекарствената терапия на КАРЦИНОМ НА БЯЛ ДРОБ, Недребноклетъчен карцином, Първа линия имунотерапия.** **В Раздел 7. „КАРЦИНОМ НА БЯЛ ДРОБ“, подраздел 7.1. „Недребноклетъчен карцином“, подточка 7.1.4. „Първа линия имунотерапия“, *след текста:*** **“Поддържащо лечение Nivolumab 360 mg iv за 30 мин на 3 седмици в комбинация с Ipilimumab 1mg/kg на всеки 6 седмици до прогресия или до 2 години от началото.“,** ***да се добави следното*:** **“Amivantamab в комбинация с карбоплатин и пеметрексед**за лечение от първа линия на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен рак на белите дробове (НДРБД) с активиращи инсерционни мутации в екзон 20 на рецептора за епидермалния растежен фактор (EGFR). Преди започване на терапия с Amivantamab трябва да се установи положителен мутационен статус относно инсерции в екзон 20 на EGFR в проби от туморна тъкан или плазма, като се използва валидиран метод на изследване. Когато се използва в комбинация с карбоплатин и пеметрексед, Amivantamab трябва да се прилага след карбоплатин и пеметрексед	Приема предложението	Добавено със звездичка (*) на стр. 51

	в следната последователност: пеметрексед, карбоплатин и след това Amivantamab. Amivantamab се прилага интравенозно в доза 1400 mg (при пациенти с тегло < 80 kg) или 1750 mg (при пациенти с тегло ≥ 80 kg) веднъж седмично в продължение на 4 седмици, след което на всеки 3 седмици в доза 1750 mg (при пациенти с тегло < 80 kg) или 2100 mg (при пациенти с тегло ≥ 80 kg), като се започва в Седмица 7, до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Карбоплатин се прилага интравенозно с площ под кривата концентрация-време 5 mg/ml в минута (AUC 5) веднъж на всеки 3 седмици, в продължение на до 12 седмици. Пеметрексед се прилага интравенозно в доза 500 mg/m2 веднъж на всеки 3 седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.“ ***Мотиви:*** *Ракът е водеща причина за смърт в световен мащаб. Ракът на белия дроб е един от най-често срещаните видове рак и е най-честата причина за смърт от рак (почти 20% от смъртните случаи от рак); NSCLC (НДРБД)представлява 80% до 85% от раковите заболявания на белия дроб. Аденокарциномът е подгрупа на NSCLC и най-често срещаният тип рак на белия дроб, включващ 40% от раковите заболявания на белия дроб. Петгодишната преживяемост при NSCLC зависи от стадия при диагностицирането, вариращи от 57% за локализиран рак до 5% за рак, който се е разпространил на отдалечени места. При пациенти с метастазирал NSCLC клиничните насоки препоръчват тестване за активиращи мутации, които се наблюдават при приблизително 50% от аденокарциномите.* *Идентифицирането на тези "драйверни" активиращи мутации предостави възможност за специфично инхибиране на конститутивно активирания път, като се използват целеви инхибитори на тирозин киназа (TKI). Сред пациентите с NSCLC аденокарцином, най-разпространените от тези драйверни*		

	мутации са тези, които водят до активиране на EGFR, които се идентифицират при повече от 15% от пациентите с аденокарциномби до 50% от съответната азиатска популация. Най-често срещаните EGFR мутации, L858R и Exon 19del, са чувствителни към одобрени EGFR TKI, които са свързани с високи нива на отговор (приблизително 60% до 80%), удължена продължителност на отговор и средна преживяемост без прогресия (PFS) от приблизително 10-19 месеца. В резултат на това тези EGFR TKIs се считат за първа линия терапия за пациенти с NSCLC и EGFR L858R или Exon 19del мутации. При приблизително 10% от EGFR-мутиран NSCLC, EGFR се активира чрез една група хетерогенни вмъквания на базови двойки в рамката в EGFR екзон 20, наричани колективно като EGFR екзон 20ins мутации. Въпреки че се смята, че NSCLC с мутация на EGFR Exon 20ins споделя подобна биология с други NSCLC с мутация на EGFR, уникалната протеинова структура, свързана с тази група мутации на EGFR, предотвратява ефективното свързване от одобрени EGFR TKI, като стерично възпрепятства достъпа до активното място на рецептора. По този начин NSCLC, произтичащ от мутации на Exon 20ins, се отличава с de novo резистентност към понастоящем одобрени EGFR TKI, включително TKI от трето поколение като osimertinib. Съответно, наскоро представени доказателства от реалния свят предполагат по-ниски терапевтични резултати с нестандартната употреба на EGFR TKI при лечение от първа линия в сравнение с химиотерапия. В резултат на това не е одобрена EGFR TKI или друга таргетна терапия за лечение на пациенти с EGFR Exon 20ins NSCLC. *При липса на ефективни таргетни терапии, базираната на платина дублетна химиотерапия остава стандартът за грижа за първа линия терапия при пациенти с EGFR Exon 20ins-мутиралNSCLC. Ефикасността на комбинираната химиотерапия при пациенти с напреднал NSCLC и мутации на EGFR L858R или*		

	Exon 19del включва честота на обективен отговор (ORR) от приблизително 30% и медиана на PFS от приблизително 5 месеца. Ефикасността на комбинираната химиотерапия, която не зависи от EGFR, се очаква да бъде подобнапри пациенти с мутации вExon 20ins. *На 09.12.2021 г. Европейската агенция по лекарства одобри amivantamab за лечение на пациенти с НДРБД с EGFR Exon 20ins след неуспех на терапия на базата на платина. Amivantamab, първото в класа си биспецифично антитяло, свързващо се с рецептора за епидермалния растежен фактор (EGFR) и с рецептора за мезенхимно-епителен преход (mesenchymal-epidermal transition, cMet), е предназначено за употреба като монотерапия при възрастни пациенти с авансирал НДРБД и EGFR Exon 20ins след неуспех на терапия на базата на платина. Проучването CHRYSALIS доказва, че amivantamab води до понижение на риска от прогресия и смърт при тази пациентска популация и има благоприятен профил на безопасност и поносимост, както и ниска честота на прекратяване на лечението поради нежелани събития.* *На 25 април 2024 г. Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) прие положително становище, препоръчващо промяна на условията на разрешението за употреба на лекарствения продукт Rybrevant. CHMP прие новаиндикациякато първа линия комбинирана терапия за недребноклетъчен рак на белия дроб.* ***Rybrevant е показан:*** ***-в комбинация с карбоплатин и пеметрексед за лечение от първа линия на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен рак на белите дробове (НДРБД) с***		

	активиращи инсерционни мутации в екзон 20 на рецептора за епидермалния растежен фактор (EGFR). *Основанието се базира на данните за ефикасност и безопасност от изпитването PAPILLON: рандомизирано, открито, многоцентрово Фаза 3 проучване, сравняващо лечението с Амиванатамабв комбинация с карбоплатин и пеметрексед със самостоятелно приложена химиотерапия (карбоплатин и пеметрексед) при пациенти с нелекуван преди това, локално авансирал или метастатичен НДРБД с активиращи инсерционни мутации в екзон 20 на GFR. Проучването PAPILLON доказва, че amivantamabв комбинация с карбоплатин и пеметрекседводи до понижение на риска от прогресия и смърт при тази пациентска популация и има благоприятен профил на безопасност и поносимост. Към момента, тази индикация е одобрена от FDA, и е включена във V5.2024 на NCCN.* *Съществува неотложна неудовлетворена потребност от нови ефикасни терапии за пациенти с НДРБД cEGFR Exon 20ins като първа линия на лечение, които да удължат преживяемостта без прогресия на заболяването и общата преживяемост,и да подобрят свързаното със здравето качество на живот (HRQoL). Поради това,призовавамеи очаквамевключването на одобрената индикациявъвфармако-терапевтичното ръководство по Медицинска Онкология, както и Rybrevant да бъде достъпен за Българските пациенти с авансирал НДРБД с EGFR Exon 20ins, при които понастоящем прогнозата е неблагоприятна и липсват други ефикасни възможности за лечение от първа линия.*		
Рош България ЕООД	В т. 7.1. Недребноклетъчен карцином, т. 7.1.2. Адювантна системна терапия ***да се добави*:** „Alectinib като монотерапия е показана за адювантно лечение след пълна резекция на тумора на възрастни пациенти с ALK-позитивен	Приема предложението	Добавено със звездичка (*) на стр. 46

	недребноклетъчен рак на белия дроб /НДРБД/ с висок риск от рецидив. Препоръчителната доза alectinib е 600 mg (четири капсули от 150 mg), приемани два пъти дневно с храна (обща дневна доза 1200 mg). Лечението с alectinib трябва да продължи до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 2 години. Необходим е валидиран тест за подбор на пациенти с ALK-положителен НДРБД. ALK-положителният статус на НДРБД трябва да се установи преди започване на адювантна терапия с alectinib.“		
Съвместна онкологична национална мрежа (СОНМ)	1. В Раздел *Въведение, Бележка 3* се твърди, че: „…лечението на повечето локализации се базира на възприети и описани в кратките им характеристики предиктивни биомаркери, съгласно добрата медицинска практика.“. Биомаркерите за избор на конкретен лекарствен продукт и методологичният инструментариум за молекулярно профилиране се валидират, квалифицират и препоръчват от съответни международни институции (EMA, FDA), което не е съдържание нито на кратка характеристика на продукта, нито на т.нар. добра медицинска практика. От тази гледна точка смисълът на *Бележка 3* е неточен, не е предмет на фармако-терапевтично ръководство и **предлагаме да отпадне.** 2. В Раздел *Въведение, Бележка 4* и *5* визират препоръки, специфични за конкретни лекарствени продукти при конкретни карциномни локализиции, поради което предлагаме **да бъдат преместени в съответните раздели**.	1. Не приема предложението 2. Не приема предложението	1. ФТР по МО неслучайно е РЪКОВОДСТВО, защото дава допълнителни указания и порядък, и правилния начин за приложение на определени лекарствени продукти. Не на последно място биомаркерите са неразделна част от начина на подбор на пациентите при дадени лекарства, влизат в КХП и са били естествена неразделна част от клиничните изпитвания, довели до съответната индикация. 2. Не се приема, тъй като не визира конкретни продукти, а лекарствени класове и точно в уводните бележки е мястото, което указва специални

			изисквания към тях, които иначе трябва да се повтарят многократно в текста и то при всеки представител на този фармакологичен клас.
	3. Заглавието на *Раздел 13. Билиарен карцином* не съответства на съвременната терминология, която е *холангиокарцином* или *карциноми на жлъчни пътища,* и **предлагаме да бъде променено**.	3. Не приема предложението	3. Не се приема, тъй като би се пропуснала пълнотата на тази локализация.
	4. В *Раздел 13. Билиарен карцином,* в *Подраздел 13.1. Адювантна системна терапия* се твърди, че се „прилага химиотерапия при индивидуално селектирани пациенти“, без да се конкретизира лекарствен продукт и/или режим. **Предлагаме да се препоръча** 24-седмично приложение на *capecitabine* (8 курса) въз основа на фаза III проучване BILCAP, Primrose JN, et al. *Lancet Oncol* 2019; 20 (5): 663-673. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30915-X. Този подход се препоръчва от всички европейски ръководства за холангиокарцином.	4. Не приема предложението	4. Не се приема, тъй като така се затварят възможностите за лекарствено лечение с друга химиотерапия – например в случаите на непоносимост към *capecitabine.* Също така при тази локализация, макар и рядко, има временни успехи на различни фармакологични класове и е въпрос на клинична преценка спрямо възраст, коморбидност, предварително приложени лекарствени продукти и/или различни методи на локално третиране (РФА, радиохирургия и др.)
	5. В *Раздел 15, Подраздел 15.9. Чернодробна интраартериална химиотерапия при метастатичен колоректален карцином с чернодробни метастази* се препоръчва методика, която има ниско качество на	5. Не приема предложението	5. Не се приема, тъй като интраартериалната интрахепатална химиотерапия е прилагана

	доказателства за терапевтична ефективност и не фигурира в повечето престижните ръководства, основани на доказателства, включително в това на NCCN. Ръководството за колоректален карцином на ESMO от 2022 г. визира метода като възможна опция в специализирани центрове с експертиза, каквито засега в България не съществуват. Въз основа на тези мотиви **предлагаме подразделът да отпадне.**		в България в селектирани центрове от много години от водещи специалисти, медицински онколози и жлъчно-чернодробни хирурзи, а сега вече и с помощта на инвазивни кардиолози (за получаване на достъп) и не е в интерес на пациентите да се затваря терапевтична възможност, която, макар и при единици, след строга селекция може да се приложи.
	6. В *Раздел 25. Карцином на простатна жлеза, Подраздел Метастатичен кастрация-резистентен простатен карцином* (mCRPC) се препоръчва „…*Olaparib* в комбинация с *Abiraterone* и *Prednisone* или *Prednisolone* за лечение на възрастни пациенти с mCRPC, при които химиотерапия не е клинично показана“, без да се визира изискване за предиктивен биомаркер. В обновлението от март 2023 г. на ръководството на ESMO изрично се посочва, че *Olaparib* подобрява общата преживяемост при мъже с mCRPC и *BRCA*-алтерации (Fizazi K, et al. *Ann Oncol* 2023; 34 (6): https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.02.015). В последната версия на ръководството на NCCN от май 2024 г. се твърди, че „…*Olaparib* с *Abiraterone* е опция за пациенти с патогенна *BRCA1*- или *BRCA2*-мутация (герминативна и/или соматична), които все още не са получили нова хормонална терапия и които все още не са били лекувани в рамките на CRPC.“. Въз основа на тези мотиви **предлагаме към тази индикация да се добави изискване за наличие на**	6. Не приема предложението	6. Не се приема, тъй като за разлика от правилата на NCCN, EMA е приела, че не се изисква съобразяване с мутационния статус.

	***BRCA*-мутация.** 7. Заглавието на *Раздел 36. Индикации, базирани на биомаркери, а не на локализации спрямо възприетите стандартни правила* е аналитично и наративно и не съответства на съвременната терминология. В официални становища на ESMO се употребява терминът *tumour-agnostic treatment*, а другаде – *tissue-agnostic therapy*, поради което **предлагаме да бъде заменено с *Лечение за непознат тумор*.** 8. В предлаганата нова версия на ръководството е премахнат разделът *Поведение при остри алергични и инфузионни реакции,* включващ препоръки за нежелани събития, органично свързани с рутинната парентерална системна терапия и с някои нормативно-правни аспекти на добрата клинична практика. Поради тези мотиви **предлагаме съдържанието на раздела да бъде възстановено.**	7. Не приема предложението 8. Не приема предложението	7. Не се приема, тъй като не се касае за неизвестни тумори. Касае се за лечение, което се базира на различни драйверни мутации или други фактори, които са намерени във връзка с генното профилиране на конкретния тумор. 8. Не се приема, тъй като острите алергични и инфузионни реакции са само малка част от нежеланите лекарствени реакции, при това с вече доста остаряло съдържание. Ако се описва и поведението при НЛР, то трябва да се опише в такъв случай при всички възможни НЛР, а не само алергичните, което означава да се напише учебник или най-малкото отделно ръководство за НЛР. ФТР няма такава цел и това би променило характера му като система от правила при приложение на противотуморни лекарствени продукти,

			определяща локализацията и линията на лечение.
	9. *Раздел 36. Общи препоръки в лечението на онкологично болни* повтаря формулировки от *Въведение* и подробно визира т.нар. изчерпателно геномно профилиране, което не е предмет на на фармако-терапевтично ръководство (виж. *т. 1*). Въз основа на тези мотиви **предлагаме разделът да отпадне**.	9. Не приема предложението	9. Не се приема, тъй като повторенията в литературата не показват добра лексикална познаваемост, но в научни или практически ръководства повторенията са приемливи и често нужни. По отношение на изчерпателното геномно профилиране, което всъщност дава яснота за биомаркерите, а оттам и персонализирането на лекарственото лечение, е абсурдно да се твърди, че няма отношение към ФТР.

17.07.2024 г.

АЛБЕНА КИРКОВА:
и.д. главен секретар на НСЦРЛП