СПРАВКА

за отразяване на становищата, получени след обществено обсъждане на проект на наредба за изменение на Наредба № 15 от 21 ноември 2019 г. за приемане на фармако-терапевтично ръководство за лечение на гастроентерологичните заболявания

Участник в общественото обсъждане	Предложение/Мнение	Приема/ не приема предложението	Мотиви
Pfizer Europe MA EEIG	**Предложения за изменения:** **1. В секция „2.4.1.5. Биологични средства“:** След изречението: „Infliximab – първоначална (индукционна) доза: 5 mg/kg интравенозна инфузия на 0, 2 и 6 седмици; поддържаща доза: 5 mg/kg интравенозна инфузия на всеки 8 седмици.“ **да се добави:** „Прилага се в доза 5 mg/kg като интравенозна инфузия, последвана от допълнителна инфузия в доза 5 mg/kg 2 седмици след първата инфузия. При липса на повлияване след вливане на 2 дози, лечението с инфликсимаб не трябва да се продължава. Наличните данни не подкрепят продължаването на лечението с инфликсимаб при пациенти, които не се повлияват в рамките на 6 седмици от първата инфузия. При пациентите, които отговорят на лечението, алтернативните стратегии за продължаване на лечението са: • Поддържащо лечение: допълнителни инфузии в доза 5 mg/kg на 6 та седмица след първата инфузия, след което – на всеки 8 седмици или	Приема предложението	Отговаря на кратката характерисика на продукта Infliximab и на S1P рецепторен модулатор Etrasimod.

	• Повторен курс: инфузия на 5 mg/kg, ако признаците и симптомите на болестта рецидивират. Макар да липсват сравнителни данни, ограничените данни при пациенти, първоначално повлияли се от лечение в доза 5 mg/kg, но при които впоследствие клиничният отговор се е загубил, показват, че при някои пациенти отговорът може да се възстанови с повишаване на дозата. Продължаването на терапията трябва да се обмисли много внимателно при пациенти, при които не се наблюдава терапевтичен ефект след коригиране на дозата. Infliximab е показан за лечение на тежка болест на Crohn в активен стадий при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години, които не са отговорили на стандартна терапия, включваща кортикостероид, имуномодулатор и първична хранителна терапия или които проявяват непоносимост, или при които има противопоказания за такава терапия. Проучванията с използването на инфликсимаб са правени само при съвместното му приложение със стандартна имуносупресираща терапия. Прилага се в доза 5 mg/kg като интравенозна инфузия, след което – допълнителни инфузии в доза 5 mg/kg на 2 та и 6 та седмица след първата инфузия, последвани от инфузии на всеки 8 седмици. Наличните данни не подкрепят продължаването на лечението с инфликсимаб при деца и юноши, неотговорили в рамките на 10 седмици от започване на лечението. При някои пациенти за поддържане на клиничния ефект може да са необходими по къси интервали между инфузиите, докато при други може да са достатъчни и по-дълги интервали. Пациенти, при които са били скъсени дозовите интервали до по-малко от 8 седмици, може да са с повишен риск от нежелани реакции. При		

	тези пациенти, при които не се отчита допълнителна терапевтична полза след смяната на дозовите интервали, такава продължителна терапия с по къси дозови интервали трябва внимателно да се обмисли. Безопасността и ефикасността на инфликсимаб не са проучени при деца под 6 годишна възраст с болест на Crohn.“ **2. В секция „2.4.8.2. Фистулизираща БК“** След изречението: „При липса на отговор към биологичната терапия се препоръчва добавяне на Azathioprine или Methotrexate в комбинация с антибиотици.“ **да се добави:** „Infliximab е показан за лечение на фистулизираща болест на Crohn в активен стадий при възрастни пациенти с недостатъчен отговор на цялостен курс на стандартна терапия (включително с приложение на антибиотици, дрениране и имуносупресираща терапия). При пациентите с фистулизираща болест на Crohn с остри гнойни фистули не трябва да се започва лечение с инфликсимаб, докато не се изключи евентуален фокус на инфекция, най-вече абсцес. Прилага се в доза от 5 mg/kg като интравенозна инфузия, последвана от допълнителни инфузии в доза 5 mg/kg на 2 та и 6 та седмица след първата инфузия. Ако пациентът не отговори след тези 3 дози, лечението с инфликсимаб не трябва да се продължава. При пациенти, които отговарят на лечението, алтернативните стратегии за продължаване на лечението са: • Поддържащо лечение: допълнителни инфузии в доза 5 mg/kg на всеки 8 седмици или • Повторен курс: инфузия в доза 5 mg/kg, ако признаците и симптомите на болестта рецидивират, последвани от инфузии в доза 5 mg/kg на		

	всеки 8 седмици. Макар да липсват сравнителни данни, ограничените данни при пациенти, първоначално повлияли се от лечение в доза 5 mg/kg, но при които впоследствие клиничният отговор се е загубил, показват, че при някои пациенти повлияването може да се възстанови с повишаване на дозата. Продължаването на терапията трябва да се обмисли много внимателно при пациенти, при които не се наблюдава терапевтичен ефект след коригиране на дозата. Опитът с повторни курсове при рецидив на признаците и симптомите на болест на Crohn е ограничен и няма сравнителни данни за съотношението полза/риск при алтернативните стратегии за продължаване на лечението.“ **3. В секция „3.4. ЛЕЧЕНИЕ НА УК“** Промени в параграфа „Възможностите на съвременното лечение на УК осигуряват активно противовъзпалително въздействие на мястото на възпалителните промени (проктит, ляв колит) – оптимална локална терапия в комбинация със системно приложение на ЛС), както и навременна ранна имуномодулираща/анти-TNF/анти IL12/23, JAK киназни инхибитори терапия при умерено тежък и тежък УК самостоятелно или в комбинация. Модерните терапевтични алгоритми, включващи анти-TNF в комбинация с имуномодулатори или JAK киназни инхибитори самостоятелно, са с висока ефективност при ранно приложение при високорискови пациенти.“, **както следва:** „Възможностите на съвременното лечение на УК осигуряват активно противовъзпалително въздействие на мястото на възпалителните промени (проктит, ляв колит) – оптимална локална терапия в комбинация със системно приложение на ЛС), както и навременна		

	ранна имуномодулираща/анти-TNF/анти IL12/23/**iJAK/S1P рецептор-модулираща** терапия при умерено тежък и тежък УК самостоятелно или в комбинация. Модерните терапевтични алгоритми, включващи анти-TNF в комбинация с имуномодулатори или JAK киназни инхибитори **или S1P рецепторен модулатор** самостоятелно, са с висока ефективност при ранно приложение при високорискови пациенти.“ 4. **В секция „3.4.1. Използвани лекарствени продукти“, „Селективни имуносупресори/Лекарства малки молекули“ след раздела „JAK киназни инхибитори“ да се добави:** „S1P рецепторен модулатор: Etrasimod е показан за лечение на пациенти на възраст 16 години и повече с умерено тежък до тежък активен УК, които са имали недостатъчен отговор, загуба на отговор или непоносимост към конвенционална терапия или биологично средство. Препоръчителната доза е 2 mg етразимод, приемана веднъж дневно PO. Препоръчва се етразимод да се приема с храна през първите 3 дни с цел намаляване на потенциалните преходни ефекти на понижаване на сърдечната честота, свързани със започване на лечението. След това етразимод може да се приема със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода и не трябва да се разделят, разтрошават или дъвчат, тъй като тези методи не са проучени в клинични изпитвания.“ **5. В секция „3.4.1.4. Биологични средства (инхибитори на TNF алфа; антиинтегринови;** **анти IL12/23, анти-IL23)“, „Инхибитори на TNF алфа“** след		

	изречението: „**Infliximab** Първоначална (индукционна) доза: 5 mg/kg интравенозна инфузия на 0, 2 и 6 седмици; поддържаща доза: 5 mg/kg интравенозна инфузия на всеки 8 седмици.“ **да се добави:** „Прилага се в доза 5 mg/kg като интравенозна инфузия, след което – допълнителни инфузии в доза 5 mg/kg на 2 та и 6 та седмица след първата инфузия, последвани от инфузии на всеки 8 седмици. Наличните данни говорят, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 14 седмици от началото на лечението, т.е. след третата доза. При пациенти, при които през този период няма данни за терапевтичен ефект, продължаването на лечението трябва да се обмисли внимателно. Infliximab е показан за лечение на тежък активен улцерозен колит при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години, с недостатъчен отговор на стандартна терапия, включително с кортикостероиди и 6 MP или AZA, или такива, при които има непоносимост към или медицински противопоказания за такава терапия. Прилага се в доза 5 mg/kg като интравенозна инфузия, последвана от допълнителни инфузии от 5 mg/kg, на 2 ра и 6 та седмица след първата инфузия, последвани от инфузии на всеки 8 седмици. Наличните данни не подкрепят продължаване на лечението с инфликсимаб при педиатрични пациенти, неотговорили в рамките на първите 8 седмици от започване на лечението. Безопасността и ефикасността на инфликсимаб не са проучени при деца под 6 годишна възраст с улцерозен колит.“ 6. **В секция „3.4.3.2. КС-зависимо заболяване“** след „анти IL12/23 (ustekinumab), анти IL23.“ **да се добави** „JAK киназни инхибитори или S1P рецепторен модулатор.“		

	7. **В секция „3.4.3.3. Рефрактерен на лечение УК“ изречението** „Анти -TNF, анти-интегриновите, анти IL12/23 лекарствени продукти, **JAK киназните инхибитори или S1P рецепторен модулатор** са избор на лечение при пациенти с умерено тежка и тежка форма на УК (пълен Mayo score > 6), при които първа линия на лечение (КС и имуномодулатори) е била неуспешна, контраиндицирана или има нетолерантност.“ **да се промени, както следва:** „Анти -TNF, анти-интегриновите, анти IL12/23 лекарствени продукти, JAK киназните инхибитори или S1P рецепторен модулатор са избор на лечение при пациенти с умерено тежка и тежка форма на УК (пълен Mayo score > 6), при които първа линия на лечение (КС и имуномодулатори) е била неуспешна, контраиндицирана или има нетолерантност.“ **Изречението** „При неуспех, контраиндикации или нетолерантност към КС и имуномодулатори се провежда „биологично“ лечение с anti-TNF, антиинтегрини или анти IL12/23 – anti IL23, JAK-инхибитори.“ **да се промени както следва:** „При неуспех, контраиндикации или нетолерантност към КС и имуномодулатори се провежда „биологично/**таргет синтетично**“ лечение с anti-TNF, антиинтегрини или анти IL12/23 – anti IL23, JAK-инхибитори или **S1P рецепторен модулатор**.“ **Параграфът** „Антиинтегриновите, анти IL12/23 лекарствени продукти се прилагат при неотговорили, респ. нетолериращи предходна терапия,		

	вкл. анти-TNF препарати. Анти IL-23 лекарствени продукти могат да се прилагат при пациенти с умерено тежък до тежък активен УК, които са имали неадекватен отговор, загубили са отговор или са имали непоносимост към конвенционална терапия или биологично лечение**.“ да се промени, както следва:** „Антиинтегриновите, анти IL12/23 лекарствени продукти, JAK киназните инхибитори или S1P рецепторен модулатор могат да се прилагат при пациенти с умерено тежък до тежък активен УК, които са имали неадекватен отговор, загубили са отговор или са имали непоносимост към конвенционална терапия или биологично лечение.“ **След това да се добави:** „S1P рецепторен модулатор може да се прилага при пациенти с недостатъчен отговор, със загуба на отговор или непоносимост към една или повече от следните възможни терапии: перорални аминосалицилати, кортикостероиди, тиопурини, JAK инхибитори или биологични средства (напр. TNF блокер, антагонисти на интегрин, антагонисти на -IL12/23).“ **Името на раздел** „Индикация за биологична терапия“ **да се замени с** „Индикация за биологична /таргет синтетична терапия“ **и да се добави:** „Индикация за S1P рецепторен модулатор Etrasimod е показан за лечение на пациенти на възраст 16 години и повече с умерено тежък до тежък активен УК, които са имали недостатъчен отговор, загуба на отговор или непоносимост към конвенционална терапия или биологично средство. Препоръчителната доза е 2 mg етразимод, приемана веднъж дневно PO. Препоръчва се етразимод да се приема с храна през първите 3 дни с цел		

	намаляване на потенциалните преходни ефекти на понижаване на сърдечната честота, свързани със започване на лечението. След това етразимод може да се приема със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода и не трябва да се разделят, разтрошават или дъвчат, тъй като тези методи не са проучени в клинични изпитвания.“ **8. В секция „3.4.4. Поддържащо лечение“ изречението** „При отговорилите на JAK киназни инхибитори, както и при анти-TNF, анти IL12/23 терапия, за поддържане на ремисията са подходящи както тиопурините, така и продължаване на анти-TNF/анти IL12/23 терапията със или без тиопурини, както и JAK киназни инхибитори самостоятелно.“ **да се промени, както следва:** „При отговорилите на JAK киназни инхибитори, S1P рецепторен модулатор, както и при анти- TNF, анти IL12/23 терапия, за поддържане на ремисията са подходящи както тиопурините, така и продължаване на анти-TNF/анти IL12/23 терапията с или без тиопурини, както и JAK киназни инхибитори или S1P рецепторен модулатор самостоятелно.“ **Изречението** „Предхождащ неуспех от тиопурини подкрепя поддържащо лечение с анти-TNF, анти IL12/23, антиинтегринови препарати, JAK киназни инхибитори.“ **да се промени, както следва:** „Предхождащ неуспех от тиопурини подкрепя поддържащо лечение с анти-TNF, анти IL12/23, анти-интегринови препарати, JAK киназни инхибитори или S1P рецепторен модулатор.“ **9. В секция „6. БРЕМЕННОСТ И ХВЗЧ“ да се добави следния текст:**		

	„Инфликсимаб трябва да се използва по време на бременност, само ако е абсолютно необходимо. Наличният клиничен опит е ограничен. Ограничени данни от публикуваната литература показват, че инфликсимаб е установен в ниски нива в кърмата в концентрации до 5% от серумните нива на майката. Инфликсимаб се открива също и в серума на кърмачето след експозиция на инфликсимаб чрез кърмата. Докато системната експозиция при кърмачето се очаква да е ниска, защото инфиксимаб се разгражда до голяма степен в стомашно-чревния тракт, то приложението на живи ваксини на кърмаче, когато майката получава инфликсимаб, не е препоръчително, освен ако серумните нива на инфликсимаб при кърмачето са неустановими. Може да се обмисли употребата на инфликсимаб по време на кърмене. Употребата на тофацитиниб по време на бременност и кърмене е противопоказана. Етразимод е противопоказан по време на бременност и не трябва да се използва по време на кърмене.“		
Астра Зенека България ЕООД	**Предложения за допълнения:** **В раздел IV. ОСТРИ КРЪВОИЗЛИВИ ОТ ГОРНИЯ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЕН ТРАКТ** … 3. ЛЕЧЕНИЕ … 3.2.2. При варикозно кървене, **да се добави нова точка със следното съдържание:** „3.2.3. При кървене на фона на антикоагуланта терапия **Мотиви:** Неудовлетворената медицинска нужда от спиране на животозастрашаващо или неконтролирано кървене, причинено от директни орални антикоагуланти. ■ При всички пациенти с данни за хемодинамично значимо,	Приема предложението	Допълнението обогатява Раздел IV. Остри кръвоизливи от горния гастроинтестинален тракт с нова точка, отнасяща се за овладяване на кървене на фона на антикоагулантна терапия. Препоръките са на база на панела Делфи, относно реверсивна терапия при пациенти приемащи FXa инхибитор с животозастрашаващо гастроинтестинално кървене, на 2021 ESGE Guidelines, на 2023 ACG Guidelines, на 2019 BSG Guidelines, на КХП на Ondexxya.

	животозастрашаващо гастроинтестинално кървене, свързано с инхибитор на FXa, трябва да се обмисли реверсивна терапия. Реверсията на инхибиторите на FXa трябва да се обмисли веднага след първоначалната оценка в спешното отделение, ако пациентът има очевидна хиповолемия и хемодинамична нестабилност, масивно открито кървене и е известно времето от приема на последната доза инхибитор на FXa. Решението за реверсия на инхибирането на FXa трябва да бъде индивидуално за всеки пациент, като се преценят рисковете и ползите от реверсията. **Мотиви:** Препоръки на база панелът Делфи относно реверсивна терапия при пациенти приемащи FXa инхибитор с животозастрашаващо гастроинтестинално кървене. Източник: Definition of factor Xa inhibitor-related, life-threatening gastrointestinal bleeding and guidance on when to use reversal therapy: A Delphi panel Fermann GJ, et al. J Am Coll Emerg Physicians Open. 2023;4(5):e13043. DOI: 10.1002/emp2.13043 ■ При пациенти с остър кръвоизлив от горния гастроинтестинален тракт, приемащи директни орални антикоагуланти (ДОАК), антикоагулантът трябва да се спре и ендоскопията да не се отлага. При пациенти с тежко продължаващо кървене трябва да се обмисли употребата на реверсивен агент на директните орални антикоагуланти или интравенозен концентрат на протромбинов комплекс. **Мотиви:** Препоръка (Strong recommendation) от 2021 ESGE Guidelines Източник:		

	Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021 Gralnek IM. Endoscopy. 2021;53(3):300-332. DOI: 10.1055/a-1369-5274 ■ При пациенти, приемащи директни орални антикоагуланти, се предлага реверсия за малката подгрупа пациенти, при които се наблюдава животозастрашаващо кървене от долната част на гастроинтестиналния тракт, което не се повлиява от първоначалната реанимация и спирането на антикоагуланта. При пациенти, при които се налага реверсия, трябва да се използват целеви реверсивни агенти (идаруцизумаб за дабигатран и андексанет алфа за апиксабан и ривароксабан), когато са налични, ако директният орален антикоагулант е бил приет през последните 24 часа. **Мотиви:** Условна препоръка (Conditional recommendation) от 2023 ACG Guidelines Източник: Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding: An Updated ACG Guideline The American Journal of Gastroenterology 118(2):p 208-231, February 2023. | DOI: 10.14309/ajg.0000000000002130 ■ При животозастрашаващо кървене от долната част на гастроинтестиналния тракт на фона на терапия с директни орални антикоагуланти се препоръчва да се обмисли лечение с идаруцизумаб или андексанет алфа.		

	Мотиви: Препоръка (Strong recommendation) от 2019 BSG Guidelines относно терапевтичното поведение при остро кървене от долната част на гастроинтестиналния тракт, свързано с инхибитор на FXa Източник: Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology Oakland K. Gut. 2019;68(5):776-789. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317807 ■ Андексанет алфа е лекарство, което се използва за спиране на животозастрашаващо или неконтролирано кървене при възрастни, приемащи антикоагулантите лекарства апиксабан или ривароксабан. Андексанет алфа е показан за възрастни пациенти, лекувани с директен инхибитор на фактор Xa (FXa) (апиксабан или ривароксабан), когато е необходима реверсия на антикоагулацията поради животозастрашаващо или неконтролирано кървене. Андексанет алфа е рекомбинантна форма на човешки фактор FXa, който е модифициран така, че да няма FXa ензимна активност. Андексанет алфа е специфичен реверсивен агент за инхибиторите на FXa. Основният механизъм на действие е свързването и отделянето на инхибитора на FXa. Клиничната ефикасност се основава на реверсията на анти-FXa активността при здрави доброволци и пациенти с кървене, на които е приложен апиксабан или ривароксабан. Андексанет алфа не е подходящ за премедикация при спешна хирургична операция. Поради липса на данни не се препоръчва употреба за реверсия при едоксабан или еноксапарин. Андексанет алфа		

	не води до реверсия на ефектите на антикоагуланти, различни от FXa инхибитори. **Мотиви:** Неудовлетворената медицинска нужда от спиране на животозастрашаващо или неконтролирано кървене, причинени от инхибитори на фактор Xa. Източници: **КХП Ondexxya** www.ema.europa.eu/bg/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_bg.pdf **Ondexxya (andexanet alfa). Общ преглед на Ondexxya и защо е разрешен за употреба в ЕС.** https://www.ema.europa.eu/bg/documents/overview/ondexxya-epar-medicine-overview_bg.pdf		

.....05.2024 г.

ГАЛИНА СТОЕВА:
Главен секретар на НСЦРЛП