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**		
	В т. 5. КАРЦИНОМ НА ГЪРДА, 5.2. Адювантна системна терапия, **да се добавят текстовете в зелено**: Лечението се препоръчва, ако се очаква относително намаление на определения риск от рецидив и смърт при приемливо ниво на нежелани лекарствени реакции. Изборът на метод за системно лекарствено лечение (химиотерапия и/или ендокринна терапия, и/или прицелно лечение) се основава на наличие на редица прогностични и **предиктивни фактори:** големина на първичен тумор, ангажиране на аксиларни лимфни възли, хистологичен вид, степен на диференциация (G), статус на естрогенни (ER), прогестеронови (PgR) и HER2- рецептори **(вкл. ниска/ултраниска експресия),** наличието на gBRCAm, наличието на PIK3CA/AKT1/PTEN-промени, пролиферативен Ki-67-индекс (под или над 15-20%), възраст, общо състояние (PS), придружаващи болести, ефект от приложената НХТ (Табл. 1). Тумори, които не експресират ER/PgR, се приемат за ендокринно нечувствителни; при тях средство на избор е химиотерапия и имунотерапия. Като допълнение към химио- и ендокринна терапия при свръхекспресия на HER2 се добавя адювантно лечение с Trastusumab ± Pertuzumab или Ado-trastuzumab emtansine. **…** **Таблица 1. Оценка на риск при карцином на гърда.**	Приема се	Отразено на стр. 25

Нисък риск	Негативни лимфни възли и всички от следните признаци: Тумор ≤ 2 cm G1 Липса на разпространена перитуморна съдова инвазия (туморни емболи) Липса на свръхекспресия на HER2 Наличие на ER и/или PgR експресия Възраст ≥ 35 години
Среден риск	Негативни лимфни възли и поне един от следните признаци: Тумор > 2 cm G2-3 Наличие на разпространена перитуморна съдова инвазия (туморни емболи) Наличие на свръхекспресия на HER2 Липса на ER и/или PgR експресия Възраст < 35 години
Висок риск	1-3 позитивни лимфни възли с липса на ER и/или PgR експресия, или с наличие на свръхекспресия на HER2 ≥ 4 позитивни лимфни възли Наличие на герминативна *BRCA1/2*-мутация Тройно-негативен карцином на гърда Наличието на PIK3CA/AKT1/PTEN-промени

Мотиви: *Предлагаме добавянето на gBRCAm и ТНКГ като фактори, обуславящ висок риск от рецидив.*

	В Таблица 2. Биологични подтипове: дефиниция. **Подтипове** / **Клиникопатологична дефиниция** Луминален А — ER+ и/или PgR+, HER2-негативен (вкл. ниска/ултраниска експресия), нисък Ki-67 (<15-20%) Луминален — ER+ и/или PgR+, HER2 негативен (вкл. ниска/ултраниска експресия), висок Ki-67 Луминален — ER+ и/или PgR+, всякакъв Ki-67, HER2-позитивен HER2 позитивен (нелуминален) — HER2-позитивен, липса на ER и PgR Базалоиден, тройно негативен (дуктален) — Липса на ER и PgR, HER2-негативен (вкл. ниска/ултраниска експресия)	Приема се	Отразено на стр. 26-27
	В т. 5.2.4 Адювантна химиотерапия … При пациенти с тройнонегативен фенотип и проведена неоадювантна химиоимунотерапия и комплексно лечение се провежда адювантно лечение с имунотерапия. **Адювантна терапия на възрастни пациенти с положителен за хормонален рецептор (HR), отрицателен за човешки епидермален**	Приема се	Отразено на стр.30-31

	растежен фактор 2 (HER2), ранен рак на млечната жлеза, с висок риск от рецидив. **Abemaciclib tabl. 150 mg два пъти дневно перорално в комбинация с ендокринна терапия до 2 години от началото на лечението или до прогресия или неприемлива токсичност. Високият риск от рецидив се определя от клинични и патологични характеристики: или ≥ 4 положителни аксиларни** **лимфни възли (positive axillary lymph nodes, pALN), или 1-3 pALN и поне един от следните критерии: размер на тумора ≥ 5 cm или хистологична степен 3.** **Olaparib* е показан като монотерапия или в комбинация с ендокринна терапия за адювантно лечение на възрастни пациенти с герминативни BRCA1/2 мутации, които имат HER2-отрицателен, високорисков ранен рак на гърдата, лекуван преди това с неоадювантна или адювантна химиотерапия.** **При жени в пре- или в перименопауза, ендокринната терапия с ароматазен инхибитор трябва да се комбинира с агонист на лутеинизиращия хормон-освобождаващ хормон (LHRH - luteinising hormone- releasing hormone).**		
	В **т. 5.3. Системна терапия при рецидивирала или метастатична болест** 5.3.1. Първа линия ендокринна терапия … 5.3.2. Втора линия ендокринна терапия … 5.3.3. Антитяло-лекарствени конюгати Datopotamab deruxtecan като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен хормон-рецептор (HR)-	Приема се частично	Отразено на стр. 34, както и в съдържанието в началото на документа (Включен е само текстът за Sacituzumab govitecan. По предложенията за Datopotamab deruxtecan и Trastuzumab deruxtecan все още няма одобрение от ЕМА. Поради тази причина към момента не

	позитивен, HER2-негативен рак на гърда, които са получили ендокринна терапия и поне една линия химиотерапия за авансирало заболяване 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. Trastuzumab deruxtecan като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен хормон-рецептор (HR)-позитивен рак на гърда, с ниска (IHC 1+ или IHC 2+/ISH-) или ултраниска (IHC 0 с мембранно оцветяване) експресия на HER2, които са получили една или повече схеми на лечение, базирани на ендокринна терапия при наличието на метастази – 5,4 mg/kg, прилаган като интравенозна инфузия веднъж на всеки 3 седмици (21- дневен цикъл) до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. ***Мотиви:*** *Предлагаме включването на datopotamab deruxtecan при пациенти с нерезектабилен или метастатичен хормон-рецептор (HR)-позитивен, HER2-негативен рак на гърда, които са получили ендокринна терапия и поне една линия химиотерапия за авансирало заболяване, поради позитивните резултати от проучване TROPION-Breast01, препоръката за употреба на datopotamab deruxtecan като терапия от 2L от National Comprehensive Cancer Network® - NCCN Guidelines Version 1.2025. Invasive Breast Cancer. Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) издаде позитивно становище относно datopotamab deruxtecan на 30 януари*		могат да бъдат включени във ФТР)

	2025 г., препоръчвайки издаването на разрешение за употреба за лекарствения продукт. *Предлагаме включването на trastuzumab deruxtecan при пациенти с ниска или ултраниска експресия на HER2, които са получили една или повече схеми на лечение, базирани на ендокринна терапия при наличието на метастази, поради позитивните резултати от проучването DESTINY-Breast06 и издаденото разрешение за употреба в съответната индикация от Агенцията за контрол на храните и лекарствата (Food and Drug Agency, FDA).* *Предлагаме и обособяването на нова рубрика, („5.3.3. Антитяло-лекарствени конюгати“), поради нарастващия брой лекарствени продукти от тази група.*		
	В т. 5.3.4. Първа линия химиотерапия при пациенти, получавали адювантни антрациклини … При пациенти с герминативни BRCA1/2- мутации, които имат HER2 отрицателен, HR позитивен, локално авансирал или метастатичен рак на гърдата, лекувани преди това с антрациклини и таксан, освен ако не са подходящи, които са прогресирали по време на или след предходна ендокринна терапия или неподходящи за ендокринна терапия **Olaparib* tabl. – 2 x 300 mg P.O. дневно, до прогресия или неприемлива токсичност.** ***Мотиви:*** *(предлагаме добавянето на знак [*] след olaparib в текста горе, понеже въпреки наличието на одобрение от Европейската агенция по лекарствата и Изпълнителната агенция по лекарствата, съществува ограничение в начина на предписване: докато лекарственият продукт е в ПЛС с индикациите си при ранен карцином на гърда както при HR позитивни, така и при тройно-негативни тумори, при авансирал карцином на гърда, той следва да се прилага при пациенти с тройно негативен карцином на гърдата.*	Приема се	Отразено на стр. 36

	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. **Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab** Docetaxel – 75 mg/m2 I.V., ден 1 (6 курса) Trastuzumab – 8 mg/kg, 6 mg/kg I.V., ден 1 (до прогресия) Pertuzumab – 840 mg (натоварваща доза), 420 mg (поддържаща доза до прогресия) I.V., ден 1 Повторение през 21 дни. или фиксирана комбинация на Pertuzumab+Trastuzumab за подкожно приложение – Pertuzumab 1200 mg/Trastuzumab 600 mg S.C. като натоварваща доза, последвана от поддържаща доза Pertuzumab 600 mg/Trastuzumab 600 mg S.C., през 21 дни до прогресия **Paclitaxel + Trastuzumab**	Приема се	Отразено на стр. 38-39

	Paclitaxel – 175 mg/m2 I.V., ден 1 Trastuzumab – 2 mg/kg I.V. седмично, след еднократна натоварваща доза от 4 mg/kg Повторение през 21 дни (6-8 курса). **Docetaxel + Trastuzumab** Docetaxel – 75 mg/kg I.V., ден 1 Trastuzumab – 2 mg/kg I.V. седмично, след еднократна натоварваща доза от 4 mg/kg Повторение през 21 дни (6-8 курса). **Vinorelbine + Trastuzumab** Vinorelbine – 30 mg/m2 I.V. дни 1, 8 и 15 или дни 1 и 8 Trastuzumab – 2 mg/kg I.V. седмично, след еднократна натоварваща доза от 4 mg/kg Повторение през 21-28 дни. **Capecitabine + Trastuzumab** Capecitabine – 2500 mg/m2 P.O. дневно, дни 1-14 Trastuzumab – 2 mg/kg I.V. седмично, след еднократна натоварваща доза от 4 mg/kg Повторение през 21 дни. **Trastuzumab deruxtecan** 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 - 5.4 mg/kg I.V..Повторение през 21 дни … Втора линия – при прогресия в хода на лечението с trastuzumab – съдържащи режими:		

	Trastuzumab emtansine (T-DM1) – 3.6 mg/kg I.V., Повторение през 21 дни. **Lapatinib + Capecitabine** Lapatinib – 1250 mg P.O. дневно, дни 1-21 Capecitabine – 2000 mg/m2 P.O. дневно, дни 1-14 Повторение през 21 дни. **Lapatinib + Letrozole (при постменопаузални пациенти)** Lapatinib – 1500 mg P.O. дневно Letrozole – 2.5 mg P.O. дневно Продължава до прогресия. **Trastuzumab + Lapatinib (± ароматазен инхибитор)** Lapatinib – 1000 mg P.O. дневно Trastuzumab – натоварваща доза 4 mg/kg I.V., последвана от 2 mg/kg седмично. Продължава до прогресия. **Trastuzumab deruxtecan** Trastuzumab deruxtecan - 5.4 mg/kg I.V., Повторение през 21 дни.		

	7. КАРЦИНОМ НА БЯЛ ДРОБ В т. 7.1.2. Адювантна системна терапия Обсъжда се основно при стадий IB (с тумор > 4 cm), II и III**, да се добави:** **Durvalumab в комбинация с базирана на платина химиотерапия като неоадювантно лечение, последвано от Durvalumab, монотерапия като адювантно лечение, е показан за лечение на възрастни с резектабилен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД), с висок риск от рецидив и без EGFR мутации или пренареждания на ALK** **Неоадювантно лечение: Durvalumab 20 mg/kg или 1 500 mg в комбинация с химиотерапия на всеки 3 седмици до 4 цикъла преди операцията.** **Адювантно лечение: Durvalumab 20 mg/kg или 1500 mg като монотерапия на всеки 4 седмици до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или максимално за 12 месеца след операцията.** ***Мотиви*:** *Нова одобрена индикация IMFINZI от FDA - 12.2024 г.* *---- INDICATIONS AND USAGE ---------- IMFINZI is a programmed death-ligand 1 (PD-L1) blocking antibody indicated: • in combination with platinum-containing chemotherapy as neoadjuvant treatment, followed by IMFINZI continued as a single agent as adjuvant treatment after surgery, for the treatment of adult patients with resectable (tumors ≥ 4 cm and/or node positive) non-small cell lung cancer (NSCLC) and no known epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations or anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangements.* *Neoadjuvant and Adjuvant Treatment of Resectable NSCLC: o Weight ≥ 30 kg: Neoadjuvant: IMFINZI 1,500 mg in combination with chemotherapy*	Не се приема	Индикацията все още няма одобрение от ЕМА. Поради тази причина към момента не може да бъде включена във ФТР

	every 3 weeks for up to 4 cycles prior to surgery. Adjuvant: IMFINZI 1,500 mg as a single agent every 4 weeks for up to 12 cycles after surgery. (2.2) o Weight < 30 kg Neoadjuvant: IMFINZI 20 mg/kg every 3 weeks in combination with chemotherapy for up to 4 cycles prior to surgery. Adjuvant: 20 mg/kg every 4 weeks as a single agent for up to 12 cycles after surgery. (2.2)		
	В т. 7.1.Х. Таргетна терапия по време на или след проведена адювантна химиотерапия, при пациенти с неоперабилен НДРБД, чиито тумори имат делеции в екзон 19 или субституиращи мутации в екзон 21(L858R). **Прилага се при стадий III неоперабилни пациенти, чието заболяване не е прогресирало след лъчехимиотерапия на базата на платина.** **Osimertinib като монотерапия в доза 80 mg еднократно дневно, е показан за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал, неоперабилен НДРБД, чиито тумори имат делеции в екзон 19 или субституиращи мутации в екзон 21 (L858R) и чието заболяване не е прогресирало по време на или след химиолъчетерапия на базата на платина. Пациенти с локално авансирал или метастазирал рак на белите дробове трябва да получават лечение с Osimertinib до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност.** ***Мотиви:*** *Нова одобрена индикация в КХП TAGRISSO* *4.1 Терапевтични показания TAGRISSO като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал, неоперабилен НДРБД, чиито тумори имат делеции в екзон 19 или субституиращи мутации в екзон 21 (L858R) и чието заболяване не е прогресирало по време на или след химиолъчетерапия на базата на платина.* *Дозировка* *Монотерапия* *Препоръчителната доза е 80 mg озимертиниб еднократно дневно.*	Приема се	Отразено на стр. 62 със звездичка, тъй като индикацията все още не е включена в ПЛС

	Пациенти с локално авансирал или метастазирал рак на белите дробове трябва да получават лечение с TAGRISSO до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност.		
	В т. 7.1.8. Консолидираща имунотерапия след проведена ~~адювантна~~ химиотерапия, отчетен отговор при пациенти с локално авансирал, неоперабилен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) и с PDL1 ≥ 1% Прилага се при стадий III неоперабилни пациенти, чието заболяване не е прогресирало след лъчехимиотерапия на базата на платина. Монотерапия с durvalumab Durvalumab - 10 mg/kg I.V. ден 1 през 14 дни или 1500 mg i.v. на 4 седмици (при пациенти с PD-L1 експресия в ≥ 1% от туморните клетки). Продължава до прогресия или неприемлива токсичност с максимална продължителност до 12 месеца. ***Мотиви:*** *КХП IMFINZI* *4.1 Терапевтични показания Недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД) IMFINZI като монотерапия е показан за лечение на локално авансирал, неоперабилен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 в ≥ 1% от туморните клетки и чието заболяване не е прогресирало след химиолъчетерапия на базата на платина (вж. точка 5.1).*	Приема се	Отразено на стр. 56
	В т. 7.1.3. Първа линия таргетна терапия Прилага се в стадий IIIB и IV при всички пациенти с документирани активиращи мутации, нелекувани преди това с EGFR- или ALK/ROS1/RET инхибитори. Лечение с EGFR-тирозинкиназни инхибитори; назначава се при тумори с активиращи EGFRмутации –идентифицирани от хистологична и цитологична биопсии или от кръвна/ плазмена проба (течна биопсия, само при невъзможност за тъканна).	Приема се	Отразено на стр. 46-47 с добавена звездичка, тъй като индикацията все още не е включена в ПЛС

	Osimertinib монотерапия – 80 mg P.O. дневно, до прогресия (независимо от T790M-мутация) Afatinib – 40 mg P.O. дневно, до прогресия. Erlotinib – 150 mg P.O. дневно, до прогресия. Gefitinib – 250 mg P.O. дневно, до прогресия Osimertinib е показан в комбинация с: • пеметрексед и химиотерапия на базата на платина за първа линия на лечение на възрастни пациенти с авансирал НДРБД, чиито тумори имат делеции в екзон 19 или субституиращи мутации в екзон 21 (L858R) на EGFR. Препоръчителната доза е 80 mg Osimertinib еднократно дневно, когато се прилага с пеметрексед и химиотерапия на базата на платина ***Мотиви:*** *Обосновка: Нова одобрена индикация в КХП TAGRISSO* *4. КЛИНИЧНИ ДАННИ 4.1 Терапевтични показания* *TAGRISSO е показан в комбинация с: • пеметрексед и химиотерапия на базата на платина за първа линия на лечение на възрастни пациенти с авансирал НДРБД, чиито тумори имат делеции в екзон 19 или субституиращи мутации в екзон 21 (L858R) на EGFR.* *Комбинирана терапия Препоръчителната доза TAGRISSO е 80 mg озимертиниб еднократно дневно, когато се прилага с пеметрексед и химиотерапия на базата на платина. Вижте кратката характеристика на продукта за пеметрексед и цисплатин или карбоплатин за съответната информация за прилагане.*		
	В т. 7.2. Дребноклетъчен карцином 7.2.1. Първа линия химиотерапия (4 курса; при отговор – до 6 курса) 7.2.1.1. Ограничен стадий (LD) Провежда се химиотерапия и ранно (след курс 1-3) торакално лъчелечение. Cisplatin (Carboplatin) + Etoposide Cisplatin – 60 mg/m2 (Carboplatin AUC5-6) I.V., ден 1 Etoposide – 120 mg/m2 I.V., дни 1-3 Повторение през 21 дни. Cisplatin + Etoposide Cisplatin – 25 mg/m2 I.V., дни 1-3 Etoposide – 100 mg/m2 I.V., дни 1-3 Повторение през 21 дни.	Не се приема	Индикацията все още няма одобрение от ЕМА. Поради тази причина към момента не може да бъде включена във ФТР

	7.2.1.1.1 Имунотерапия след проведена химиотерапия, отчетен отговор при пациенти с дребноклетъчен карцином в ограничен стадий **Durvalumab в доза 1 500 mg на всеки 4 седмици се прилага като монотерапия за лечение на възрастни с дребноклетъчен рак на белия дроб в ограничен стадий (ОС-ДКРБД), чието заболяване не е прогресирало след химиолъчетерапия на базата на платина. Лечението продължава до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или максимално за 24 месеца** ***Мотиви**: Нова индикация IMFINZI – EMA positive HCMP opinion* *4.1 Терапевтични показания* *Дребноклетъчен рак на белия дроб (ДРБД)* *IMFINZI като монотерапия е показан за лечение на възрастни с дребноклетъчен рак на белия дроб в лимитиран стадий (ЛС-ДКРБД), чието заболяване не е прогресирало след химиолъчетерапия на базата на платина.* *4.2 Дозировка и начин на приложение* *ЛС-ДРБД* *1 500 mg на всеки 4 седмица* *До прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или максимално за 24 месеца*		
	В т. 19. КАРЦИНОМ НА ЕНДОМЕТРИУМ **19.2 Системна терапия при метастатична болест** Може да се приложи монотерапия с антрациклини или таксани. **Durvalumab в комбинация с карбоплатин и паклитаксел е показан за първа линия на лечение при възрастни с първичен авансирал или рецидивиращ рак на ендометриума, които са кандидати за системна терапия, последвана от поддържащо лечение с:**	Приема се	Отразено на стр. 113-114 със звездичка, тъй като индикацията все още не е включена в ПЛС

	• Durvalumab като монотерапия при рак на ендометриума с дефицит на механизма на възстановяване на несъответствията на ДНК (dMMR) **• Durvalumab в комбинация с олапариб при рак на ендометриума без дефицит на механизма на възстановяване на несъответствията на ДНК (pMMR).** **Пациентите с рак на ендометриума трябва да се оценяват за терапия на базата на MMR статуса на тумора, потвърден чрез валидиран тест.** **Препоръчителната доза durvalumab е 1 120 mg в комбинация с карбоплатин и паклитаксел на всеки 3 седмици (21 дни) за минимум 4 и до 6 цикъла, последвани от durvalumab 1 500 mg на всеки 4 седмици като монотерапия (dMMR пациенти) или в комбинация с олапариб 300 mg два пъти дневно (pMMR пациенти).** **Лечението продължава до определена според RECIST v1.1 прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.** ***Мотиви:*** *нова одобрена индикация в КХП IMFINZI* *Рак на ендометриума: IMFINZI в комбинация с карбоплатин и паклитаксел е показан за първа линия на лечение при възрастни с първичен авансирал или рецидивиращ рак на ендометриума, които са кандидати за системна терапия, последвана от поддържащо лечение с:* *• IMFINZI като монотерапия при рак на ендометриума с дефицит на механизма на възстановяване на несъответствията на ДНК (dMMR)* *• IMFINZI в комбинация с олапариб при рак на ендометриума без дефицит на механизма на възстановяване на несъответствията на*		

	ДНК (pMMR). *Изследване за MMR при пациенти с рак на ендометриума Пациентите с рак на ендометриума трябва да се оценяват за терапия на базата на MMR статуса на тумора, потвърден чрез валидиран тест (вж. точка 5.1).* *Таблица 1. Препоръчителна доза IMFINZI като монотерапия и като комбинирана терапия* Pembrolizumab в комбинация с ленватиниб, е показан за лечение на авансирал или рецидивиращ ендометриален карцином при възрастни, при които заболяването е прогресирало, или след предходно лечение с платина-базирана терапия при всякакви условия, и които не са подходящи зарадикална операция или лъчетерапия....		

Рак на ендометриума	1 120 mg в комбинация с карбоплатин и паклитаксел на всеки 3 седмици (21 дни) за минимум 4 и до 6 цикъла, последвани от IMFINZI 1 500 mg[й] на всеки 4 седмици като монотерапия (dMMR пациенти) или в комбинация с олапариб 300 mg два пъти дневно (pMMR пациенти)	До прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност

Swixx	1. В точка 7.1.3.1. Първа линия таргетна терапия за лечение с ALK/ROS1/RET инхибитор /след валидиран тест/, касаеща недребноклетъчен карцином на бял дроб, ***да се добави***: • „ Repotrectinib* като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с ROS1-положителен авансирал недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД). Препоръчителната доза при възрастни е 160 mg репотректиниб веднъж дневно за 14 дни,последвана от 160 mg репотректиниб два пъти дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.“	Приема се	т.1-3 - Отразено на стр. 47, 60, 63

	2. В точка 7.1.9. Втора линия системна терапия според предшестващо лечение, касаеща недребноклетъчен карцином на бял дроб, ***да се направят следните допълнения***: • „ Repotrectinib* като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с ROS1-положителен авансирал недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД). Препоръчителната доза при възрастни е 160 mg репотректиниб веднъж дневно за 14 дни,последвана от 160 mg репотректиниб два пъти дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. • Adagrasib* като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД) с KRAS G12C мутация и с прогресия на заболяването след най-малко една предишна системна терапия.“ ***3.*** В таблицата в точка 7.1.10. Трета линия системна терапия според предшестващо лечение касаеща недребноклетъчен карцином на бял дроб, ***да се добави:*** • „ Repotrectinib* като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с ROS1-положителен авансирал недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД). Препоръчителната доза при възрастни е 160 mg репотректиниб веднъж дневно за 14 дни,последвана от 160 mg репотректиниб два пъти дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.“ ***Мотиви:*** *ОСНОВАНИЯ ЗА ПРЕДЛОЖЕНИЕТО по т. 1 - т. 3:* *• В одобрението за употреба на лекарственият продукт repotrectinib е посочено, че AUGTYRO като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с ROS1-положителен авансирал недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД);* *• В одобрението за употреба на лекарственият продукт adagrasib е посочено, че KRAZATI като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб*		

	(НДКРБД) с KRAS G12C мутация и с прогресия на заболяването след най-малко една предишна системна терапия; *• Предстои подаване на заявление към НСЦРЛП за включване на лекарствените продукти repotrectinib и adagrasib в Приложение 2 на ПЛС.* ***4.*** В точка 15.3 Първа линия имунотерапия (при метастатична болест) ***се допълва следния текст:*** „NIVOLUMAB* в доза 240 mg + IPILIMUMAB в доза 1 mg/kg приложени интравенозно на всеки 3 седмици, последвани от монотерапия с NIVOLUMAB, приложена интравенозно с доза 240 mg на всеки 2 седмици или 480 mg на всеки 4 седмици, при възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен колоректален карцином с дефицит на възстановяване на несъответствие на ДНК или висока микросателитна нестабилност“; 5. В точка 15.5 Имунотерапия при прогресия на предходна флуоропиримидин-базирана комбинирана терапия с висока микросателитна нестабилност (MSI-H) или дефицит в механизма за възстановяване на несъответствията на ДНК (dMMR) при възрастни ***се допълва следния текст:*** „NIVOLUMAB* в доза 3 mg/kg + IPILIMUMAB в доза 1 mg/kg, , приложени интравенозно на всеки 3 седмици за първите 4 дози, последвани от монотерапия с nivolumab, приложена интравенозно с доза 240 mg на всеки 2 седмици, при възрастни пациенти с колоректален карцином с дефицит на възстановяване на несъответствие на ДНК или висока микросателитна нестабилност след предишна химиотерапия, базираща се на флуоропиримидин.“; ***Мотиви по т. 4 и т. 5:*** *• В одобрението за употреба на лекарственият продукт nivolumab е посочено, че OPDIVO в комбинация с ipilimumab е показан за лечение*		т. 4-5 – Отразено на стр. 89, 90

	на възрастни пациенти с колоректален карцином с дефицит на възстановяване на несъответствие на ДНК или висока микросателитна нестабилност при следните условия: *- първа линия на лечение на нерезектабилен или метастатичен колоректален карцином;* *- лечение на метастатичен колоректален карцином след предишна химиотерапия, базираща се на флуоропиримидин;* *• Предстои подаване на заявление към НСЦРЛП за включване на показания на вече включен в ПЛС лекарствен продукт.* 6. **Създава се нова точка „24.3. Адювантна имунотерапия при инвазивен карцином“ със следното съдържание**: „ Имунотерапия • Nivolumab* 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. Прилага се интравенозно в доза 240 mg I.V. на всеки 2 седмици или 480 mg I.V. на всеки 4 седмици. Максималната продължителност на лечението е 12 месеца.“; 7. **Настоящата точка 24.3. става т. 24.4., като се правят следните редакции:** ■ **абзацът**:„Nivolumab* като монотерапия е показан за лечение на локално авансирал, неоперабилен или метастатичен уротелиален карцином при възрастни след неуспешна платина-базирана терапия.“ **се заличава**; ■ **абзацът:** „Nivolumab – 240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути“ **се заличава**; ■ **абзацът:** „До прогресия на заболяването или неприемлива токсичност“ **се заличава;** ■ **абзацът:** „ Nivolumab - 240 mg I.V. на всеки 2 седмици или 480 mg I.V. на всеки 4 седмици като монотерапия за адювантно лечение на		т.6-9 – Отразено на стр. 128, 129, като е коригирано и съдържанието в началото на документа

	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.“ **се заличава.;** ■ **създава се нов абзац със следното съдържание:** • “Nivolumab*, прилаган интравенозно в доза 360mg в продължение на 30 минути в комбинация с цисплатин и гемцитабин, на всеки 3 седмици за до 6 цикъла, последвано от ниволумаб монотерапия, прилаган интравенозно в доза 240 mg на всеки 2 седмици в продължение на 30 минути или 480 mg на всеки 4 седмици в продължение на 30 минути. Препоръчва се лечение с nivolumab до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца от първата доза, което настъпи първо." **8. Настоящата точка 24.4. става т. 24.5.** Втора линия имунотерапия, **като в нея се допълва следния текст:** • „ Nivolumab* като монотерапия е показан за лечение на локално авансирал, неоперабилен или метастатичен уротелиален карцином при възрастни след неуспешна платина-базирана терапия. Прилага се интравенозно в доза 240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност“ 9. Настоящата точка 24.5. става т.24.6. ***Мотиви за предложенията по т. 6 – т. 9:*** *• Лекарственият продукт nivolumab като монотерапия е одобрен от Европейската агенция по лекарствата 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, а не за първа линия лечение.*		

	• *В кратката характеристика на nivolumab е посочено, че за първа линия терапия на продукта е показан или в комбинация с цисплатин и гемцитабин при възрастни пациенти с неоперабилен или метастатичен уротелен карцином или като монотерапия при локално авансирал, неоперабилен или метастатичен уротелен карцином при възрастни след неуспешна платина-базирана терапия.* *• Предстои подаване на заявление към НСЦРЛП за включване на показания на вече включен в ПЛС лекарствен продукт.* 10. В точка 33.2.1. Таргетна терапия и имунотерапия, в рубриката „Първа линия терапия с имунни чекпоинт-инхибитори при BRAF WT тумори“, се допълва нова подточка със следното съдържание: • „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 по т. 10:*** *• Лекарственият продукт nivolumab relatlimab е одобрен от Европейската агенция по лекарствата и е включен в Приложение 2 на ПЛС. 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%.* *• Решението на НСЦРЛП за включване в Приложение 2 на ПЛС не въвежда ограничение за приложението на лекарствения продукт при BRAF WT тумори.* ***11.*** *В точка 36. ИНДИКАЦИИ, БАЗИРАНИ НА БИОМАРКЕРИ, А НЕ НА ЛОКАЛИЗАЦИИ СПРЯМО ВЪЗПРИЕТИТЕ СТАНДАРТНИ ПРАВИЛА, в секция „ СОЛИДНИ ТУМОРИ, ЕКСПРЕСИРАЩИ*		т.10 – Отразено на стр. 151 т. 11 – Отразено на стр. 155

	ФУЗИЯ В ГЕН НА НЕВРОТРОФИНРЕЦЕПТОРНИ ТИРОЗИНКИНАЗИ (NTRK)“, ***най-отдолу, се добавя:*** *• “Repotrectinib* като монотерапия е показан за лечение на възрастни и педиатрични пациенти на възраст 12 и повече години с авансирали солидни тумори, експресиращи NTRK генна фузия, и:* *- които са получавали предшестващ NTRK инхибитор или* *- не са получавали предшестващ NTRK инхибитор и възможностите за лечение, които не са насочени към NTRK, предоставят ограничена клиничнаполза или са изчерпани.“* ***Мотиви за предложението по т. 11:*** *• В одобрението за употреба на лекарственият продукт repotrectinib е посочено, че AUGTYRO като монотерапия е показан за лечение на възрастни и педиатрични пациенти на възраст 12 и повече години с авансирали солидни тумори, експресиращи NTRK генна фузия, и* *- които са получавали предшестващ NTRK инхибитор или* *- не са получавали предшестващ NTRK инхибитор и възможностите за лечение, които не са насочени към NTRK, предоставят ограничена клинична полза или са изчерпани;* *• Предстои подаване на заявление към НСЦРЛП за включване на лекарствения продукт repotrectinib в Приложение 2 на ПЛС.*		

МЕРК ШАРП И ДОУМ БЪЛГАРИЯ ЕООД (вх. № 111-1063/19.02.2025 г.)	**Направени са следните предложения:** **1. ПЪРВИЧНИ МОЗЪЧНИ ТУМОРИ** **1.3 Тумори, асоциирани с болест на von Hippel-Lindau (VHL)** Belzutifan 120 mg P.O. дневно като монотерапия за първа линия лечение на възрастни пациенти с болест на von Hippel-Lindau, които се нуждаят от терапия за хемангиобластоми в централната нервна система (ЦНС), при които локалните терапевтични процедури са неподходящи. Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност. **14. КАРЦИНОМ НА БЪБРЕК** **14.1. Бъбречноклетъчен карцином** **14.1.2. Първа линия** **Тумори, асоциирани с болест на von Hippel-Lindau (VHL)** Belzutifan 120 mg P.O. дневно като монотерапия за първа линия лечение на възрастни пациенти с болест на von Hippel-Lindau, които се нуждаят от терапия за асоцииран и локализиран бъбречноклетъчен карцином (RCC), при които локалните терапевтични процедури са неподходящи. Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност.	Приема се	Отразено на стр. 13, 83, 100 с добавена звездичка, тъй като все още не е включен в ПЛС, като промените са отразени и в съдържанието в началото на документа

	14.1.4. Трета и последваща линия Belzutifan 120 mg P.O. дневно като монотерапия при възрастни пациенти за лечение на авансирал бъбречноклетъчен карцином от светлоклетъчен тип, който прогресира след две или повече линии на терапия, включващи PD-(L)1 инхибитор и поне две VEGF таргетни терапии. Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност. **17. НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ** **17.3. Тумори, асоциирани с болест на von Hippel-Lindau (VHL)** Belzutifan 120 mg P.O. дневно като монотерапия за първа линия лечение на възрастни пациенти с болест на von Hippel-Lindau, които се нуждаят от терапия за невроендокринни тумори на панкреаса (pNET), при които локалните терапевтични процедури са неподходящи. Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност.		
„МЕРК ШАРП И ДОУМ БЪЛГАРИЯ" ЕООД **(вх. № 111-893/11.02.2025 г.)**	В Глава 7: „Карцином на бял дроб", **да бъде добавен** лекарственият продукт ТЕРМЕТКО с генерично наименование tepotinib, който принадлежи към групата „протеин киназни инхибитори". **Предлагаме да бъде добавен следният текст:** „ТЕРМЕТКО като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен белодробен карцином (NSCLC), съдържащ изменения, водещи до пропускане на екзон 14 (METex14) в гена на фактора за мезенхимно-епителен преход, при който е необходима системна терапия след предварително лечение с имунотерапия и/или химиотерапия на основата на платина."	Приема се	Отразено на стр. 48 със звездичка, тъй като все още не е включен в ПЛС
Фармасуис ЕООД	Бихме искали да насочим вниманието към липсата на алтернатива за лечение с Cabozantinib, съществуваща в предходни издания за ФТР.	Приема се	Отразено на стр. 83

	Предлагаме включването на Cabozantinib във фармако-терапевтичното ръководство по медицинска онкология тъй като считаме, че ще доведе до: Подобряване на резултатите от лечението: Cabozantinib е доказал своята ефективност при лечението на бъбречноклетъчен карцином. Включването му в ръководството би позволило на лекарите да използват този терапевтичен вариант за пациенти, които имат нужда от ново и по-ефективно лечение, особено при тези с ограничени опции Подобряване на достъпа до иновации в лечението: Включването на Cabozantinib в ръководството би дало възможност за интегриране на иновации в онкологичното лечение в стандартните практики на здравната система. Това би позволило на пациентите да имат достъп до нови и модерни терапии, които могат да подобрят прогнозата им. Това ще повиши качеството на лечението, което се предоставя на пациентите, като същевременно ще се гарантира, че те получават терапия, която е в съответствие с глобалните стандарти, като националната практика ще се доближи до интернационалните препоръки.		
Janssen-Cilag International NV, Белгия	*1. В РАЗДЕЛ 7. КАРЦИНОМ НА БЯЛ ДРОБ, В Подраздел 7.1. Недребноклетъчен карцином, В Подточка 7.1.4. Първа линия имунотерапия,* ***предлагаме да се промени текста за Amivantamab, както следва:*** **„Amivantamab в комбинация с карбоплатин и пеметрексед*** за лечение от първа линия на възрастни пациенти с авансирал НДРБД с активиращи инсерционни мутации в екзон 20 на EGFR. Преди започване на терапия с Amivantamab трябва да се установи мутационния статус на EGFR в проби от туморна тъкан или плазма, като се използва валидиран метод на изследване. Ако не бъде открита мутация в плазмена проба, трябва да се изследва туморна тъкан, ако е налична в достатъчно количество и качество, тъй като при използването на плазмен тест е възможно да се получат фалшиво	Приема се	т. 1 – Отразено на стр. 51-54

отрицателни резултати. Изследването може да се извърши по всяко време след поставяне на първоначалната диагноза преди започване на терапията. Не е необходимо да се повтаря изследването след установяване на мутационния статус на EGFR.

Препоръчителни дози Amivantamab, когато се използва в комбинация с карбоплатин и пеметрексед:

Телесно тегло на изходно ниво[a]	Доза Rybrevant	Схема на приложение	Брой флакони
Под 80 kg	1 400 mg	Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 • Седмица 1 – инфузия с разделена доза на Ден 1 и Ден 2 • Седмици 2 до 4 – инфузия на Ден 1	4
	1 750 mg	На всеки 3 седмици, като се започне в Седмица 7	5
Над или равно на 80 kg	1 750 mg	Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 • Седмица 1 – инфузия с разделена доза на Ден 1 и Ден 2 • Седмици 2 до 4 – инфузия на Ден 1	5
	2 100 mg	На всеки 3 седмици, като се започне в Седмица 7	6

[a] Не са необходими корекции на дозата за последващи промени на телесното тегло.

Когато се използва в комбинация с карбоплатин и пеметрексед, Amivantamab трябва да се прилага след карбоплатин и пеметрексед в следната последователност: пеметрексед, карбоплатин и след това Amivantamab.

	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.“ **След предходния текст предлагаме да се добави нов текст:** „**Amivantamab в комбинация с лазертиниб*** за първа линия на лечение на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен рак на белите дробове (НДРБД) с делеции в екзон 19 на EGFR или субституционни мутации L858R в екзон 21. Преди започване на терапия с Amivantamab трябва да се установи мутационния статус на EGFR в проби от туморна тъкан или плазма, като се използва валидиран метод на изследване. Ако не бъде открита мутация в плазмена проба, трябва да се изследва туморна тъкан, ако е налична в достатъчно количество и качество, тъй като при използването на плазмен тест е възможно да се получат фалшиво отрицателни резултати. Изследването може да се извърши по всяко време след поставяне на първоначалната диагноза преди започване на терапията. Не е необходимо да се повтаря изследването след установяване на мутационния статус на EGFR. **Препоръчителни дози Amivantamab в комбинация с Lazertinib:**		

Телесно тегло на изходно ниво[a]	Доза Rybrevant	Схема на приложение	Брой флакони 350 mg/7 ml Rybrevant
Под 80 kg	1 050 mg	Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 • Седмица 1 – инфузия с разделена доза на Ден 1 и Ден 2 • Седмици 2 до 4 – инфузия на Ден 1	3
		На всеки 2 седмици, като се започне в Седмица 5	
Над или равно на 80 kg	1 400 mg	Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 • Седмица 1 – инфузия с разделена доза на Ден 1 и Ден 2 • Седмици 2 до 4 – инфузия на Ден 1	4
		На всеки 2 седмици, като се започне в Седмица 5	

[a] Не са необходими корекции на дозата за последващи промени на телесното тегло.

Когато се прилага в комбинация с лазертиниб в един и същи ден, препоръчва се Amivantamab да се прилага по което и да е време след Lazertinib. **Lazertinib се прилага перорално в доза 240 mg веднъж дневно.**

Lazertinib в комбинация с Amivantamab* е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) с делеция в екзон 19 или субституция L858R в екзон 21 на EGFR.

Преди започване на лечението с Lazertinib трябва да бъде установен положителен EGFR мутационен статус в туморна тъкан или плазма, като се използва валидиран метод. Ако не се открие мутация в плазмена проба, трябва да се изследва туморна тъкан при наличие на 2

	достатъчно количество и качество на тъканта поради възможност за фалшиво отрицателни резултати при изследване на плазма. **Препоръчителната доза Lazertinib е 240 mg веднъж дневно в комбинация с Amivantamab.** Препоръчва се Lazertinib да се прилага винаги преди Amivantamab, когато се прилагат в един и същи ден.“ *2. В Подточка 7.1.9. Втора линия системна терапия според предшестващо лечение* ***Предлагаме да се промени текста за Amivantamab, както следва:*** **„Amivantamab като монотерапия** за лечение на възрастни пациенти с авансирал НДРБД с активиращи инсерционни мутации в екзон 20 на EGFR след неуспех на терапия на базата на платина. **Препоръчителни дози Amivantamab като монотерпия** [a] Не са необходими корекции на дозата за последващи промени на телесното тегло.	Приема се	т. 2 – Отразено на стр. 57-59

Телесно тегло на изходно ниво[a]	Доза Rybrevant	Схема на приложение	Брой флакони 350 mg/7 ml Rybrevant
Под 80 kg	1 050 mg	Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 • Седмица 1 – инфузия с разделена доза на Ден 1 и Ден 2 • Седмици 2 до 4 – инфузия на Ден 1	3
		На всеки 2 седмици, като се започне в Седмица 5	
Над или равно на 80 kg	1 400 mg	Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 • Седмица 1 – инфузия с разделена доза на Ден 1 и Ден 2 • Седмици 2 до 4 – инфузия на Ден 1	4
		На всеки 2 седмици, като се започне в Седмица 5	

Препоръчва се пациентите да се лекуват с Amivantamab до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

След този текст предлагаме да се добави нов текст

Amivantamab в комбинация с карбоплатин и пеметрексед* за лечение на възрастни пациенти с авансирал НДРБД с делеции в екзон 19 на EGFR или субституционни мутации L858R в екзон 21 след неуспех на предходна терапия, включваща тирозинкиназен инхибитор (ТКИ) на EGFR.

Препоръчителни дози Amivantamab, когато се използва в комбинация с карбоплатин и пеметрексед:

Телесно тегло на изходно ниво[a]	**Доза Rybrevant**	**Схема на приложение**	**Брой флакони**
Под 80 kg	1 400 mg	Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 • Седмица 1 – инфузия с разделена доза на Ден 1 и Ден 2 • Седмици 2 до 4 – инфузия на Ден 1	4
	1 750 mg	На всеки 3 седмици, като се започне в Седмица 7	5
Над или равно на 80 kg	1 750 mg	Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 • Седмица 1 – инфузия с разделена доза на Ден 1 и Ден 2 • Седмици 2 до 4 – инфузия на Ден 1	5
	2 100 mg	На всеки 3 седмици, като се започне в Седмица 7	6

[a] Не са необходими корекции на дозата за последващи промени на телесното тегло.

	Когато се използва в комбинация с карбоплатин и пеметрексед, Amivantamab трябва да се прилага след карбоплатин и пеметрексед в следната последователност: пеметрексед, карбоплатин и след това Rybrevant. 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 за предложенията относно глава Карцином на белите дробове:*** *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 представлява 80% до 85% от раковите заболявания на белия дроб1. Аденокарциномът е подгрупа на NSCLC и най-често срещаният тип рак на белия дроб, включващ 40% от раковите заболявания на белия дроб.2 Петгодишната преживяемост при NSCLC зависи от стадия при диагностицирането, вариращ от 57% за локализиран рак до 5% за рак, който се е разпространил на отдалечени места.3 При пациенти с метастазирал NSCLC клиничните насоки препоръчват тестване за активиращи мутации, които се наблюдават при приблизително 50% от аденокарциномите.4,5* *Идентифицирането на тези "драйверни" активиращи мутации предоставя възможност за специфично инхибиране на конститутивно активирания път, като се използват целеви инхибитори на тирозин киназа (TKI). Сред пациентите с NSCLC аденокарцином, най-разпространените драйверни мутации са тези, които водят до активиране на EGFR, които се идентифицират при повече от 15% от пациентите с аденокарцином6 и до 50% от съответната азиатска популация.7 Най-често срещаните EGFR мутации, Exon21 L858R и Exon 19del, са чувствителни към одобрени EGFR TKI и 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.8 Настоящият стандарт на лечение от първа линия при EGFR-мутирал NSCLC е трето поколение EGFR тирозинкиназен инхибитор (TKI)*		

	osimertinib,9,10, който подобрява преживяемостта без прогресия (PFS) и обща преживяемост спрямо TKI от първо поколение.11,12 Въпреки първоначалната ефикасност, почти всички пациенти, лекувани с osimertinib, развиват резистентност.13 Механизмите на резистентност към osimertinib са разнообразни и поликлонални, като най-честите са измененията в MET ген (напр. до 51% чрез флуоресцентна in situ хибридизация)14 и пътищата на EGFR.15-18 Ръководствата препоръчват базирана на платина химиотерапия като следваща линия на терапия,19,20 с историческа средна PFS от 4,4-5,5 месеца при пациенти с прогресия на заболяването след лечение с TKI.21-24 *Петгодишната преживяемост за всички пациенти с напреднал NSCLC и EGFR мутации, лекувани с EGFR TKIs, е по-малко от 20 процента и между 25-32 процента от пациентите, получаващи текущия стандарт на лечение от първа линия, osimertinib, не оцеляват достатъчно дълго, за да достигнат до втора линия лечение.* *На 09 декември.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, с основание резултатите за ефикасност и безопасност от проучването CHRYSALIS, доказващо, 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 събития25.* *На 28 юни 2024 г. Европейската агенция по лекарства одобри* ***Amivantamab в комбинация с карбоплатин и пеметрексед*** *за лечение от първа линия на възрастни пациенти с авансирал НДРБД* ***с активиращи инсерционни мутации в екзон 20 на EGFR*** *с основание резултатите за ефикасност и безопасност от проучването PAPILLON, доказващо, че Amivantamab в комбинация с карбоплатин и пеметрексед води до понижаване на риска от прогресия и смърт спрямо само химиотерапия при тази пациентска популация и има благоприятен профил на безопасност и поносимост.25* *На 25 юли 2024 г. Европейската агенция по лекарства одобри* ***Amivantamab в комбинация с карбоплатин и пеметрексед*** *за лечение на възрастни пациенти с авансирал НДРБД с* ***делеции в екзон 19 на EGFR или субституционни мутации L858R в екзон 21 след неуспех***		

	на предходна терапия, включваща тирозинкиназен инхибитор (ТКИ) на EGFR**. Основание: резултати за ефикасност и безопасност от проучване MARIPOSA-2, сравняващо приложението на Амивантамб в комбинация с карбоплатин и пеметрексед спрямо Амивантамаб в комбинация с лазертиниб, карбоплатин и пеметрексед, спрямо само карбоплатин с пеметрексед. Това проучване доказва постигането на първичните и вторични крайни точки по отношение на ефикасност и безопасност за комбинацията Амивантамаб с карбоплатин и пеметрексед спрямо карбоплатин и пеметрексед при тази група от пациенти.25* ***През декември 2024 г.** Европейската агенция по лекарства одобри Amivantamab в комбинация с лазертиниб за първа линия на лечение на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен рак на белите дробове (НДРБД) с делеции в екзон 19 на EGFR или субституционни мутации L858R в екзон 21. Основание: резултати за ефикасност и безопасност от проучване MARIPOSA, оценяващо ефикасността и безопасността на Лазертиниб в комбинация с Амивантамаб в сравнение с монотерапия с osimertinib при първа линия на лечение на пациенти с локално авансирал или метастатичен НДРБД с EGFR мутации, неподдаващ се на куративна терапия. Лазертиниб селективно инхибира EGFR с екзон 19 делеции и екзон 21 L858R заместващи мутации. По този начин лазертиниб инхибира пролиферацията на раковите клетки и насърчава тяхната смърт. Тъй като лазертиниб е насочен преференциално към EGFR мутанти, той минимизира нежеланите ефекти върху нормалните клетъчни функции, обикновено свързани с инхибирането на EGFR. Ползата от лечението от първа линия с Lazcluze в комбинация с амивантамаб е подобряване на преживяемостта без прогресия (PFS) в сравнение с монотерапията с osimertinib при пациенти с EGFR-мутиран локално авансирал или метастатичен NSCLC.25* ***Понастоящем: • *RYBREVANT® (amivantamab) е напълно човешко биспецифично антитяло, насочено към EGFR и MET с активност, насочваща имунните клетки, е одобрено в* • *пациенти с авансирал НДРБД с активиращи инсерционни мутации в екзон 20 на EGFR след неуспех на терапия на базата на платина.25*		

	• *RYBREVANT® (amivantamab) е одобрен в САЩ, Европа и други пазари по света в комбинация с химиотерапия (карбоплатин и пеметрексед) в комбинация с карбоплатин и пеметрексед за лечение от първа линия на възрастни пациенти с авансирал НДРБД с активиращи инсерционни мутации в екзон 20 на EGFR.25-28* • *RYBREVANT® (amivantamab) е одобрен в САЩ и Европа в комбинация с LAZCLUZE™ (лазертиниб) за първа линия на лечение на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен рак на белите дробове (НДРБД) с делеции в екзон 19 на EGFR или субституционни мутации L858R в екзон 21.25-28* • *RYBREVANT® (amivantamab) е одобрен в САЩ, Европа и други пазари по света в комбинация с химиотерапия (карбоплатин-пеметрексед) за лечение на възрастни пациенти с авансирал НДРБД с делеции в екзон 19 на EGFR или субституционни мутации L858R в екзон 21 след неуспех на предходна терапия, включваща тирозинкиназен инхибитор (ТКИ) на EGFR.25-28* *Понастоящем прогнозата при авансирал НДРБД е неблагоприятна.25-28 Поради това, призоваваме възможно най-бързо медикаментът да бъде достъпен за Българските пациенти с авансирал НДРБД с делеции в екзон 19 на EGFR или субституционни мутации L858R в екзон 21 на EGFR както като първа, така и като втора линия на лечение..* 1. *American Cancer Society 2020: About Lung Cancer. https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/whatis.html. Accessed 29 May 2020.* 2. *Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. Transl Lung Cancer Res. 2016;5:288-300.* 3. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). SEER Stat Fact Sheets: Lung and Bronchus Cancer. http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html. Accessed 18 December 2019.* 4. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-Small Cell Lung Cancer (Version 1.2020). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed 18 December 2019.*		

5. *Planchard D, Popat S, Kerr K, et al; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl4):iv192iv237.*
6. *Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol. 2011;12(2):175-180.*
7. *Jänne PA, Johnson BE. Effect of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Domain Mutations on the Outcome of Patients with Non–Small Cell Lung Cancer Treated with Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors. Clinical Cancer Research. 2006;12(14):4416s-4420s.*
8. *Sabari, J. et al. Amivantamab, an EGFR-MET bispecific antibody, in EGFR Exon 20 insertion mutant nonsmall cell lung cancer. https://library.iaslc.org/conferenceprogram?product_id=20&author=&category=&date=&session_type=&session=&presentation=&keyword=saba ri&cme=undefined&. Accessed January 2021.*
9. *Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer,Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20:497-530.*
10. *ESMO Clinical Practice Guidelines. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2020. https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-MNSCLC-15SEPT2020.pdf. Accessed October26, 2023.*
11. *Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFRmutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;378:113-125*
12. *Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020;382:41-50.*
13. *Passaro A, Janne PA, Mok T, Peters S. Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer. Nat Cancer. 2021;2:377-391.*
14. *Yu AH, Kerr K, Diego Rolfo C, et al. Detection of MET amplification(METamp) in patients with EGFR mutant (m) NSCLC after first-line (1L) osimertinib. J Clin Oncol. 2023;41:9074.*

15. *Schoenfeld AJ, Chan JM, Kubota D, et al. Tumor analyses reveal squamous transformation and off-target alterations as early resistance mechanisms to first-line osimertinib in EGFR-mutant lung cancer. Clin Cancer Res. 2020;26:2654-2663.*
16. *Piotrowska Z, Chen LN, Shum E, et al. Tissue and plasma-based mechanisms of resistance to first-line osimertinib in EGFR-mutant NSCLC: a multi-institutional cohort. J Clin Oncol. 2023;41:9108.*
17. *Oxnard GR, Hu Y, Mileham KF, et al. Assessment of resistance mechanisms and clinical implications in patients with EGFR T790M-positive lung cancer and acquired resistance to osimertinib. JAMA Oncol.2018;4:1527-1534.*
18. *Papadimitrakopoulou VA, Wu YL, Han JY, et al. Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA3 study. Ann Oncol. 2018;29:viii741.*
19. *Passaro A, Leighl N, Blackhall F, et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2022;33:466-487.*
20. *Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34:339-357.*
21. *Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. N Engl J Med. 2017;376:629-640.*
22. *Soria JC,Wu YL, Nakagawa K, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2015;16:990-998.*
23. *Mok TSK, Nakagawa K, Park K, et al. LBA8 - Nivolumab (NIVO) chemotherapy (chemo) vs chemo in patients (pts) with EGFR-mutated metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) with disease progression after EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in CheckMate 722. Ann Oncol. 2022;33:1560-1597.*
24. *Yang JC-H, Lee DH, Lee J-S, et al. Pemetrexed and platinum with or without pembrolizumab for tyrosine kinase inhibitor (TKI)-resistant, EGFR-mutant, metastatic nonsquamous NSCLC: phase 3 KEYNOTE-789 study. J Clin Oncol. 2023;41:LBA9000.*
25. *RYBREVANT (amivantamab). Summary of Product Characteristics.*

	26. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybrevant *27. NCCN Guidelines available at www.nccn.org* *28. EGFR mutation | ESMO*		
	3. В РАЗДЕЛ 24. КАРЦИНОМ НА ПИКОЧЕН МЕХУР **Предлагаме добавяне на нов подраздел след подраздел 24.4. Втора линия имунотерапия, а именно**: „24.5. Втора линия таргетна терапия Erdafitinib* като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен уротелен карцином (УК) с чувствителни генетични промени на FGFR3, които преди това са получили поне една линия на терапия, съдържаща инхибитор на PD-1 или PD-L1, в условията на лечение на нерезектабилен или метастатичен карцином. Преди да започне да прилага Erdafitinib, лекарят трябва да има потвърждение за чувствителна(ни) промяна(ени) в ген FGFR3, оценена чрез медицинско изделие за in vitro диагностика (IVD) с CE маркировка със съответното предназначение. Ако IVD с CE маркировка не е налично, трябва да се използва алтернативен валидиран тест. Препоръчителната начална доза Erdafitinib е 8 mg перорално веднъж дневно. Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или до появата на неприемлива токсичност.“ ***Мотиви:*** *Европа има най-висок процент на рак на пикочния мехур в сравнение с всички континенти в световен мащаб, с близо четвърт милион души, диагностицирани през 2022 г.1, което представлява 10% увеличение спрямо 2020 г.2 Уротелният карцином е най-честата форма на рак на пикочния мехур3 и до 20 процента от пациентите с метастатичен уротелен карцином имат промени в FGFR.4 Прогнозата остава особено лоша за тези пациенти, като само осем процента от хората, диагностицирани в късен метастатичен стадий, оцеляват пет години.5,6 FGFR са семейство рецепторни тирозин кинази, които могат да бъдат активирани чрез генетични промени в различни видове тумори и тези промени могат да доведат до повишен растеж и оцеляване на туморни клетки.7 FGFRs играят*	Приема се	Отразено на стр. 129-130, както и в съдържанието в началото на документа

	ключова роля в няколко биологични процеса, включително възстановяване на тъканите, възпалителна реакция и метаболизъм.8 Сливания или мутации в гените, които контролират FGFR (известни като FGFR1-4 промени), могат да доведат до развитието и прогресията на някои видове рак чрез увеличаване на растежа и оцеляването на туморните клетки.9 Пациентите с напреднал уротелен карцином, включително тумори, причинени от FGFR, са изправени пред лоша прогноза и необходимостта от иновативни и ефективни терапии остава висока.10 Ердафитиниб е инхибитор на фамилията рецепторни тирозин кинази за фибробластния растежен фактор (FGFR). Ердафитиниб получи одобрение от ЕК въз основа на резултати от Кохорта 1 на проучването Фаза 3 THOR, оценяващо ефикасността и безопасността на ердафитиниб (n=136) спрямо химиотерапия (n=130) при пациенти с напреднал или метастатичен уротелен карцином с избрани изменения на FGFR, които са прогресирали на или след едно или две предходни лечения, поне едно от които включва анти-PD-(L)1 средство.6,11 Резултатите показват, че средна обща преживяемост (ОС) от над една година е постигната при пациенти, получаващи ердафитиниб, отбелязвайки значимо подобрение в сравнение с тези в рамото на лечение с химиотерапия (12,1 месеца срещу 7,8 месеца; коефициент на риск [HR], 0,64; 95 процента доверителен интервал [CI], 0,44 до 0,93; P=0,0050).11 Лечението с ердафитиниб също показа подобрение в средната преживяемост без прогресия (PFS) в сравнение с лечение с химиотерапия от 5,6 месеца спрямо 2,7 месеца (HR 0,58; 95 процента CI, 0,41 до 0,82; P=0,0002) и потвърдена обща степен на отговор (ORR) от 35,3 процента спрямо 8,5 процента.11 Понастоящем Ердафитиниб е включен в ръководствата на NCCN, ESMO, EAU12-14 за лечение на на възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен уротелен карцином с чувствителни генетични промени на FGFR3, които преди това са получили поне една линия на терапия, съдържаща инхибитор на PD-1		

	или PD-L1, в условията на лечение на нерезектабилен или метастатичен карцином. *Достъпът до възможността за терапия с ердафитиниб при тази група от пациенти е изключително важен поради лошата прогноза и липсата на достатъчно одобрени и ефективни терапии за втора и последваща линия, както и липса на терапия до момента за пациентите с генетични промени във FGFR.* *1. Globocan 2022. Europe Cancer Factsheet. Available at: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/30-bladder-fact-sheet.pdf. Accessed August 2024.* *2. Cancer.net. Bladder cancer: introduction. Available at: https://www.cancer.net/cancer-types/bladder-cancer/introduction#:~:text=Urothelial%20carcinoma%20(or%20UCC)%20accounts,that%20line%20the%20urinary%20tract. Accessed August 2024.* *3. Fernandez E, et al. Prognostic value and clinical significance of FGFR genomic alterations (GAs) in metastatic urothelial cancer patients. J Clin Med 2022;11(15):4483.* *4. Cancer.gov. Bladder Cancer Prognosis and Survival Rates – NCI (2023). Available at: https://www.cancer.gov/types/bladder/survival. Accessed August 2024.* *5. Montazeri K & Bellmunt J. Erdafitinib for the treatment of metastatic bladder cancer. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2020;13(1):1-6.* *6. Clinicaltrials.gov. A Study of Erdafitinib Compared with Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Participants with Advanced Urothelial Cancer and Selected Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Gene Aberrations (THOR). Available at: https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03390504?term=NCT03390504&draw=2&rank=1. Accessed August 2024.* *7. Presta M, et al. Fibroblast growth factors (FGFs) in cancer: FGF traps as a new therapeutic approach. Pharmacol Ther 2017; 179:171-187.*		

	8. Xie Y, et al. FGF/FGFR signaling in health and disease. Sig Transduct Target Ther 2020;5(181):1-38. *9. Katoh M. Fibroblast growth factor receptors as treatment targets in clinical oncology. Nat Rev Clin Oncol 2019;16(2):105-122.* *10. Loriot Y, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2019;381(4):338-348.* *11. Loriot Y, et al. Phase 3 THOR study: Results of erdafitinib (erda) versus chemotherapy (chemo) in patients (pts) with advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) with select fibroblast growth factor receptor alterations (FGFRalt). J Clin Oncol 2023;41(17). Available at: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA4619. Accessed August 2024.* *12. NCCN Bladder Cancer - Guidelines Detail* *13. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma* *14. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer - Uroweb*		
	4. В РАЗДЕЛ 25. КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТНА ЖЛЕЗА В подраздел 25.4. Лечение на кастрация-резистентен карцином В подточка Метастатичен кастрация-резистентен карцином (mCRPC) Лечение на възрастни пациенти с метастатичен резистентен на кастрация рак на простатата(mCRPC) и BRCA 1/2 мутации (герминативни и/или соматични), при които химиотерапиятане е клинично показана**. Предлагаме да се промени текста** Niraparib/ Abiraterone acetate*като се премахне „*“ ***Мотиви:*** *Понастоящем Akeega® (Niraparib/ Abiraterone acetate) 50 mg/500 mg филмирани таблетки и Akeega 100 mg/500 mg филмирани таблетки е с разрешен за употреба в България и реимбурсиран с решение на НСР № НСР-36416/ 19.12.2024 г.*	Приема се	Отразено на стр. 134
Рош България ЕООД	В т. 7.1. Недребноклетъчен карцином, т. 7.1.4. Първа линия имунотерапия **да се добави:** **„1L неподходящ за лечение с платина НДРБД**	Приема се	Отразено на стр. 54 с добавена звездичка, тъй като все още не е включено в ПЛС

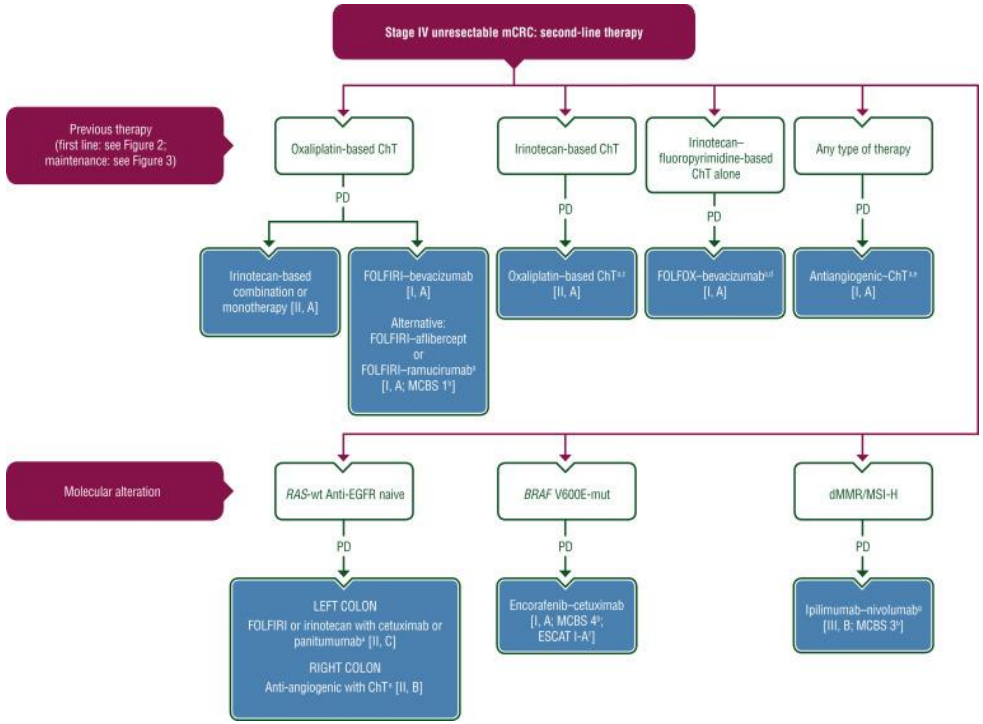
	Atezolizumab като монотерапия е показан за лечение от първа линия на възрастни пациенти с авансирал НДРБД, които не отговарят на условията за лечение на базата на платина. Препоръчителната доза Atezolizumab е: - 840 mg, прилагани чрез интравенозна инфузия през 2 седмици или - 1 200 mg, прилагани чрез интравенозна инфузия през 3 седмици или - 1 680 mg, прилагани чрез интравенозна инфузия през 4 седмици или - 1875 mg инжекционен разтвор за подкожно приложение, прилагани през 3 седмици. Лечението продължава до прогресия на заболяването или неконтролируема токсичност. Не се изисква подбор на пациентите за лечение с Atezolizumab въз основа на нивото на експресия на PD-L1. Следните критерии за подбор определят пациентите, неподходящи за базирана на платина химиотерапия, за които се отнася терапевтичното показание: Пациенти на възраст > 80 години или с функционален статус (PS) по ECOG 3, или пациенти с ECOG PS 2 в комбинация със съответни съпътстващи заболявания или по-напреднала възраст (≥ 70 години) в комбинация със съответни съпътстващи заболявания. Съответните съпътстващи заболявания са свързани със сърдечни заболявания, нарушения на нервната система, психични разстройства, съдови нарушения, бъбречни нарушения, нарушения на метаболизма и храненето или белодробни нарушения, които са противопоказания за терапия на базата на платина, според оценката на лекуващия лекар."		
Novartis Europharm Limited, Ирландия	**1.** В точка **5.2.1 Ендокринна адювантна терапия** текстът **да се промени както следва:** „Пременопаузални пациенти може да получават тамоксифен самостоятелно (луминален А, стадий I). В случаи на висок риск от рецидив, да се има предвид съчетание с потискане на функцията на яйчниците с една от двете комбинации овариална супресия (OFS) и тамоксифен или OFS и ароматазен инхибитор.“	Приема се	т.1 - Отразено на стр. 28

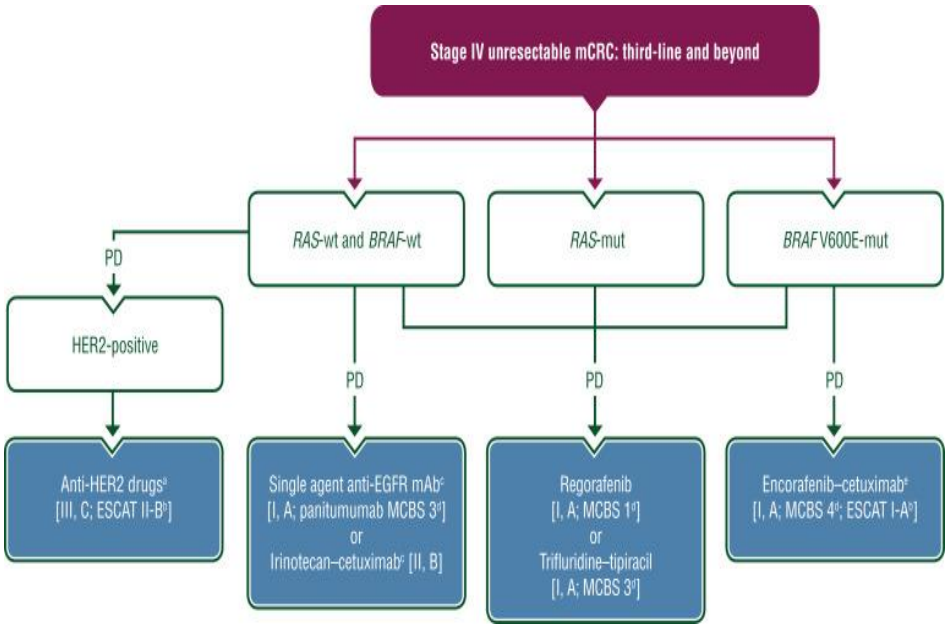
	2. В точка **5.2.4 Адювантна химиотерапия**, в частта засягаща Адювантна терапия на възрастни пациенти с положителен за хормонален рецептор (HR), отрицателен за човешки епидермален растежен фактор 2 (HER2), ранен рак на млечната жлеза, **да се добави следния текст**: „Ribociclib (400 mg P.O. дневно, 21 дни, 7 дни пауза) в комбинация с ароматазен инхибитор е показан за адювантно лечение на пациенти с положителен за хормонален рецептор (HR), отрицателен за рецептор на човешки епидермален растежен фактор 2 (HER2) рак на гърдата в ранен стадий с висок риск от рецидив. При прилагане на TNM критериите, NATALEE включва пациенти с каквото и да е засягане на лимфните възли (с изключение на микроскопско засягане на лимфните възли), или ако няма засягане на лимфни възли, с размер на тумора >5 cm, или размер на тумора 2-5 cm със степен 2 (и висок геномен риск или Ki67 ≥20%) или степен 3. При жени в пре- или перименопауза или при мъже ароматазният инхибитор трябва да се комбинира с агонист на лутеинизиращ хормон-освобождаващ хормон (Luteinising hormone releasing hormone, LHRH).“	Приема се	т.2 - Отразено на на стр. 31 със звездичка, тъй като все още не е включено в ПЛС
Pierre Fabre	**1.** В Глава 15. КАРЦИНОМ НА ДЕБЕЛО И ПРАВО ЧЕРВО, Записът от 15.7. Поредни линии системна терапия **да се включи също и в 15.5 втора линия терапия трета линия терапия,** което отговаря на одобрените индикации на енкорафениб: **„**Наличие на BRAF V600 мутация Encorafenib+Cetuximab Encorafenib в комбинация с цетуксимаб за лечение на възрастни пациенти с метастатичен колоректален карцином (КРК) с BRAF V600E мутация, които са лекувани преди това със системна терапия. Препоръчителната доза encorafenib е 300 mg (четири капсули от 75 mg) веднъж дневно, когато се използва в комбинация с cetuximab.**“** **Мястото, в което са вписан encorafenib+cetuximab в момента предразполага към затруднения в тълкуването на фармако-**	Приема се	т.1 - Отразено на стр. 90-91

терапевтичното ръководство и точното определяне на какъв етап е препоръчана комбинацията. Наличието на BRAF мутацията е фактор за негативна прогноза и възможността за по-ранно приложение на BRAF инхибитора encorafenib + cetuximab е в полза на пациентите.

Енкорафениб в комбинация с цетуксимаб е показан за лечение на възрастни пациенти с метастатичен колоректален карцином с BRAF V600E мутация, които са получили предходна системна терапия.
Съгласно индикациите Encorafenib, както и в унисон с препоръките на **ESMO Насоките** за лечение на метастатичен колоректален карцином, лечението с Encorafenib е препоръчано при пациенти с BRAF V600E на **втора и поредна линия:**

Втора линия ESMO Насоки за лечение на метастатичен КРК



	Трета и поредна линия ESMO Насоки за лечение на метастатичен КРК  https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04192-8/fulltext ESMO Guidelines Committee, Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, Cervantes, R. Adam, S. Roselló, D. Arnold, N. Normanno, J. Taïeb, J. Seligmann, T. De Baere, P. Osterlund, T. Yoshino & E. Martinelli **2. Записът от 15.7. Поредни линии системна терапия относно encorafenib+cetuximab, моля да се разграничи от следващия запис относим към друг ЛП:** 5 mg Tegafur/4,35 mg Gimeracil/11,8 mg Oteracil, **които в момента са сляти в едно изречение.** За удобство прилагам превю на стр.87 от фармако-терапевтично ръководство по медицинска онкология, с маркиран записът, който е слят със записът относно терапия с енкорафениб.		Отразено на стр. 92

	Повторение през 28 дни. Прилагат се монотерапии или различни комбинации с Capecitabine, Mitomycin C, Fluorouracil/Leucovorin, Oxaliplatin, Irinotecan. Наличие на BRAF V600 мутация Encorafenib+Cetuximab Encorafenib В комбинация с цетуксимаб за лечение на възрастни пациенти **с метастатичен колоректален карцином (КРК) с BRAF V600E мутация**, които са лекувани преди това със системна терапия. Препоръчителната доза encorafenib е 300 mg (четири капсули от 75 mg) веднъж дневно, когато се използва в комбинация с cetuximab 5 mg Tegafur/4,35 mg Gimeracil/11,8 mg Oteracil. При метастатичен колоректален рак, като монотерапия или в комбинация с Oxaliplatin или Irinotec с или без Bevacizumab, за лечение на пациенти с метастатичен колоректален рак, за които е невъзможно продължаване на лечението с друг флуоропиримидин, поради синдром ръка-крак или сърдечно-съдова токсичност, която се проявява в адювантна или метастатична среда. • Монотерапия 30 mg/m2 (Изразено като съдържание на Tegafur) b.i.d. дни 1 - 14 с пауза от една седмица (± Bevacizumab 7,5 mg/kg в ден 1) • Комбинирана терапия 25 mg/m2 (Изразено като съдържание на Tegafur) b.i.d. дни 1 - 14 с пауза от една седмица и Oxaliplatin b,c,d 130 (mg/m2) или Irinotecan, d 150-225f (mg/m2)". **15.8. Хрономодулирана терапия**		
д-р Радослав Мангалджиев	**Предлага се:** **1. В т. 24. КАРЦИНОМ НА ПИКОЧЕН МЕХУР** Това е заболяване предимно при възрастни мъже - между 60 и 80-годишна възраст, средна възраст 73 г. Налице са особености в географското разпределение на заболяването – по- често се среща в страните от Средиземноморския регион, както и в някои райони на САЩ, където шистозомиазата е по-разпространена. Среща се по-често у бели индивиди, отколкото у черни или азиатци. В Европейския съюз заболяемостта е 19.5/100 000 годишно, смъртността – 7.9/100 000 годишно, като 75% от болните са над 65 г. възраст. 24.1. Неинвазивен карцином Според риска от прогресия болните се разделят на следните групи: (1) нисък риск – единичен тумор с размери под 3 cm в диаметър и с висока диференциация (G1);	Не се приема	Няма необходимост от предложените промени, тъй като те имат само редакционен характер, както и допълваща информация за епидемиология и възраст на болните, което не е обект на настоящото ФТР. Ако разширим обхвата на ФТР и с епидемиология, то това следва да бъде при всички локализации и ще бъде неуместно, тъй като

	(2) висок риск – мултифокални или често рецидивиращи тумори, над 3 cm в диаметър, ниско диференцирани (G3), или карцином in situ; (3) среден риск – всички останали. След трансуретрална резекция (TUR) при нисък, среден или висок риск задължително се провежда еднократна интравезикална one shot терапия с Mitomycin C – 40 mg (20 mg при нисък риск) ,Epirubicin – 50mg. или Gemcytabin 2000 mg При нисък риск след one shot терапията се прилага адювантна интравезикална терапия с Mitomycin C – 20 mg или с Epirubicin – 50 mg,или Gemcytabin 2000 mg включваща 6 ежеседмични, последвани от 10 (6 за Epirubicin) ежемесечни апликации При среден и селектирани болни висок риск след one shot терапията се прилага адювантна интравезикална терапия с Mitomycin C – 20 mg или с Epirubicin – 50 mg,или Gemcytabin 2000 mg, включваща 6 ежеседмични, последвани от 10 (6 за Epirubicin) ежемесечни апликации. При болни с висок риск (in situ ,high grade, след неинвазивен рецидив) се провежда интравезикална имунотерпапия с BCG – 45 mg седмично (6 седмици), последвано от поддържащо приложение на 3 инстилации през седмица на 3-ти, 6-ти, 12- ти, 18-ти, 24-ти, 30-ти и 36-ти месец. Противопоказана е при позитивен кожен туберкулинов или Квантиферонов тест. **2. В т. 25. КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТНА ЖЛЕЗА** **25.1. Лечение на локализиран карцином – T1-2** 1. Метод на избор е оперативно лечение (радикална простатектомия) или дефинитивно лъчелечение/ перкутанно и/или брахитераипя /. 2. Отсрочено лечение (изчаквателно наблюдение или активно проследяване) – при болни с нисък риск и противопоказания за радикално лечение или при пациенти, отказващи лечение. 3. Лекарствена кастрация с последващо наблюдение, ако са налице противопоказания за оперативно лечение или за дефинитивно лъчелечение. **25.2. Лечение на локално авансирал карцином – T3N1, T4N0**		не е учебник по онкология.

	1. **Неоадювантна хормонотерапия**.Включва химическа кастрация • LHRH-агонист ± в течение на 3-6 месеца преди дефинитивно лечение. 2. **Адювантна хормонотерапия.** Включва химическа кастрация с LHRH-агонист □ се след дефинитивно лъчелечение при локализирано заболяване; □ при локализирано заболяване с много висок риск или положителни лимфни възли - cN1 в комбинация с Abiraterone acetate; □ при пациенти с pN1, след разширена лимфна дисекция • LHRH-агонист ± антиандроген 6-36 мес . в зависимост от рискова група. • LHRH агонист + Abiraterone acetate – 1000 mg p.o. дневно + Prednisolone – 5 mg p.o. дневно 24 мес. (само за локализирано заболяване с много висок риск или положителни лимфни възли -cN1) 3. **Адювантно лъчелечение** . Провежда се след радикална простатектомия при пациенти с pT3 ± положителни резекционни граници (R1) и pN0 пациенти ISUP grade group 4–5 или пациенти с pN1, след разширена лимфна дисекция дисекция при перситиращи стойности на ПСА следоперативно : • Адювантно лъчелечение ; • Адювантна ADT(LHRH-агонист ± антиандроген) + лъчелечение; • Наблюдение на пациент след eLND и < 2 възли и PSA < 0,1 ng/mL. □ **Пациенти, провеждащи антиандрогенна терапия, по индивидуализирана преценка на медицински онколог могат да бъдат насочени към ендокринолог или ревматолог за лечение при загуба на костна маса** с • Denosumab – 60 mg S.C. през 6 месеца (120 mg годишно).		

	□ Оценка на костната плътност (остеоденситометрия) се провежда преди започване на хормонотерапия и се проследява в хода на лечението. При назначаване на Denosumab се вземат предвид както стойностите за костна минерална плътност (T-score), така и рисковите фактори на пациента. **25.3. Лечение при биохимичен рецидив .Критериите за прогресия са следните:** • след радикална простатектомия – PSA > 0.2 ng/mL; • след дефинитивно лъчелечение – покачване на PSA с ≥ 2 ng/mL над надир); □ **PSADT и ISUP grade group трябва да се имат предвид, когато се решава дали да се започне ADT при пациенти с M0 заболяване.** □ **Монотерапията с ADT е опция за тези пациенти** □ **Иинтермитентната ADT е опция за намаляване на токсичността.** **1. Активно проследяване -** при нискорисков биохимичен рецидив 2. **ADT +/- Enzalutamide**. При пациенти с високорисков биохимичен рецидив , определен като PSA-DT от ≤9 месеца и ниво на PSA ≥2 ng/ml над най-ниската стойност след лъчелечение или ≥1 ng/ml след радикална простатектомия със или без следоперативна лъчетерапия(адювантна или спасителна) • ADT • ADT + Enzalutamide160 mg дн до постигане на неоткриваеми стойност на ПСА ≤ 0,2 ng/ml • ADT + Enzalutamide160mg дн до постигане на неоткриваеми стойност на ПСА ≤ 0,2 ng/ml **25.4. Лечение на хормоночувствителна метастатична болест** □ Назначава се андроген-потискаща терапия (ADT), включваща хирургична или фармакологична кастрация с LHRH- агонист +/- антиандрогени за максимална андрогенна блокада, т.е. към LHRH-		

	агониста се добавя антиандроген (нестероиден или стероиден) от първа генерация за повлияване на „flare“ феномен от ЛХРХ агонист. • хирургична кастрация +/- нестероиден антиандроген (Bicalutamide 50 mg дн. или Flutamide 3x 250 mg дн.) • LHRH- агонист +/- нестероиден антиандроген (Bicalutamide 50 mg дн. или Flutamide 3x 250 mg дн.) **Хормонално лечение с дублети - ADT + ARPI** 1. **Abiraterone acetate + Prednisolone/Prednisone + ADT**. Назначава се при хормоночувствителна метастатична болест с висок риск – наличие на поне 2 от следните 3 рискови фактора: (i) оценка по Gleason ≥ 8, (ii) наличие на ≥ 3 костни метастази, (iii) наличие на мерими висцерални метастази (без лимфни възли). • Abiraterone acetate – 1000 mg p.o. дневно + Prednisolone/Prednisone – 5 mg p.o. дневно +ADT (LHRH-агонист ± Бикалутамид преди старта на ЛХРХ агонист). 2. **Apalutamide + ADT**. Назначава се за лечение на метастатичен, чувствителен към хормонална терапия карцином на простатата (mHSPC) при възрастни мъже, в комбинация с ADT • Apalutamide - 240 mg. p.o. дневно + ADT 3. **Enzalutamide + ADT**. Назначава се за лечение на метастатичен, чувствителен към хормонална терапия карцином на простатата (mHSPC) при възрастни мъже, в комбинация с андроген-депривационна терапия (androgen deprivation therapy, ADT) – • Enzalutamide – 160 mg. p.o. дневно + ADT **Химио-хормонално лечение с триплети - Docetaxel + ADT+ ARPI**. Стартира в рамките на до 6 месеца от началото на ADT. 1. **Docetaxel + Darolutamide+ ADT** . Назначава се при високообемен хормоночувствителен простатен карцином със синхронни метастази/de novo/		

	• Docetaxel – 75 mg/m2 I.V. 1 ден 1 повторение през 21 дни (6 курса) + Darolutamide 600 mg (две таблетки по 300 mg), приемани два пъти дневно, еквивалентно на обща дневна доза 1 200 mg. 2. **Docetaxel + Abiraterone acetate + Prednisolone/Prednisone + ADT**. Назначава се при високообемен /високорисков хормоночувствителен простатен карцином със синхронни метастази/de novo/ • Docetaxel – 75 mg/m2 I.V. ден 1 повторение през 21 дни (6 курса) + Abiraterone acetate – 1000 mg p.o. дневно + Prednisolone/Prednisone / – 10 mg p.o. дневно **25.5. Лечение на кастрация-резистентен карцином** -лечението на кастрация-рефрактерен простатен карцином се провежда на фона на непрестанна андрогенна депривация с LHRH-агонист. **Критерии за кастрационно резистентно заболяване:** 1. Кастрационни серумни нива на тестостерон (под 1.7 nmol/L); 2. Три последователни покачвания на серумен PSA през една седмица, показващи в две от изследванията увеличение спрямо най-ниската стойност с 50% и PSA над 2 ng/mL; или 3. Рентгенографска прогресия: възникване на ≥2 нови костни лезии или увеличаване на мекотъканна лезия с използване на RECIST; Симптоматичната прогресия насочва, но не може самостоятелно да дефинира кастрационна резистентно заболяване. **Неметастатичен кастрация-резистентен карцином (nmCRPC)** 1. **Активно наблюдение или дефинитивна лъчетерапия.** 2. **Лечени при нискорискови пациенти с PSA DT > 10 месеца** - на фона на хирургична или фармакологична кастрация с LHRH-аналози • Bicalutamide – 50 mg p.o. дневно. • Flutamide 3 x 250 mg дневно • Ciproterone – 300 mg I.M. (през 10 дни) или 3 x 50 mg p.o. дневно.		

	3. **Лечениепри при високорискови пациент с PSA DT < 10 месеца** - на фона на хирургична или фармакологична кастрация с LHRH-аналози • Enzalutamide – 160 mg p.o. дневно (до прогресия или неприемлива токсичност) • Apalutamide - 240 mg p.o. дневно (до прогресия или неприемлива токсичност) • Darolutamide - 1200 mg p.o. дневно (до прогресия или неприемлива токсичност) **Метастатичен кастрация-резистентен карцином (mCRPC) -** Медикаментозна кастрация с ЛХРХ агонист трябва да продължи по време на лечението на пациенти, които не са претърпели хирургична кастрация. 1. **Enzalutamide** – при пациенти неполучавали Abiraterone acetate за хормоночувствително метастатично заболяване • Enzalutamide 160 mg p.o. дневно (до прогресия или непримлинва токсичност) 2. **Abiraterone acetate + Prednisolone / Prednisolone** - при пациенти неполучавали Enzalutamide/ Darolutamide за хормоночувствително метастатично заболяване • Abiraterone acetate 1000 mg + Prednisolone / Prednisolone 2 x 5 mg p.o. дневно (до прогресия) 3. **Talazoparib + Enzalutamide*** .За лечение на възрастни пациенти с метастатичен резистентен на кастрация карцином на простатата, при които химиотерапията не е клинично показана. Не е необходимо изследване за мутации на тумора при подбора на пациенти с mCRPC за лечение с Talazoparib. • Talazoparib* 1 x 0,5 mg p.o. дневно в комбинация с Enzalutamide 1 x 160 mg до прогресия на заболяването или поява на неприемлива токсичност. 4. **Niraparib/ Abiraterone acetate** .Лечение на възрастни пациенти с метастатичен резистентен на кастрация рак на простатата (mCRPC) и		

	BRCA 1/2 мутации (герминативни и/или соматични), при които химиотерапията не е клинично показана. • Niraparib/ Abiraterone acetate 200 mg/1 000 mg (две таблетки от 100 mg Niraparib /500 mg Abiraterone acetate) като еднократна дневна доза + Prednisolone / Prednisolone – 2 x 5 mg. до прогресия или неприемлива тоскичност. 5. **Olaparib +Abiraterone acetate**. За лечение на възрастни пациенти с mCRPC, при които химиотерапия не е клинично показана. Не е необходимо изследване за мутации на тумора при подбора на пациенти с mCRPC . • Olaparib 300 mg (две таблетки от 150 mg), приемани два пъти дневно, еквивалентна на обща дневна доза от 600 mg + Abiraterone acetate 1000 mg + Prednisolone / Prednisolone – 2 x 5 mg p.o. дневно до прогресия на заболяването или поява на неприемлива токсичност. **При пациенти, получавали Abiraterone acetate/ Enzalutamide за хормоночувствително метастично заболяване** **1. Химиотерапия с Docetaxel** • Docetaxel – 75 mg/m2 I.V., 1ден + Prednisolone – 2 x 5 mg p.o. дневно. Повторение през 21 дни (8-10 курса). • Docetaxel – 50 mg/m2 I.V., 1 ден + Prednisolone – 2 x 5 mg p.o. дневно през 14 - при възрастни и коморбидни пациенти. □ Интермитентен Docetaxel 4 курса и оценка през 3 месеца е нонинфериорити спрямо непрекъснат Docetaxel. 2. **Повторно лечение с Docetaxel-** При постигане на време до прогресия над 6 месеца след Docetaxel може да се приложи отново Docetaxel. • Docetaxel – 75 mg/m2 I.V., ден 1 + Prednisolone – 2 x 5 mg p.o. дневно през 21 дни до прогресия или неприемлива токсичност • Docetaxel – 50 mg/m2 I.V., ден 1+ Prednisolone – 2 x 5 mg p.o. дневно през 14 до прогресия или неприемлива токсичност- при възрастни и коморбидни пациенти.		

	3. **Cabazitaxel/Carboplatin -** за здрави пациенти с агресивен вариант на метастатичен CRPC (висцерални метастази, нисък PSA и обемно заболяване, висока лактат дехидрогеназа (LDH), висок карциноембрионален антиген (CEA), литични костни метастази и невроендокринен рак на простатата (NEPC- хистология) или неблагоприятна геномика (дефекти в поне 2 от PTEN, TP53 и RB1). • Cabazitaxel 20 mg/m² plus carboplatin AUC 4 с подкрепа на растежен фактор.Повторение през 21 дни **4. Cisplatin + Etoposide (при дребноклетъчна компонента)** • Cisplatin – 75 mg/m2 I.V., 1 ден Etoposide – 100 mg/m2 I.V., 1-3 дни Повторение през 21 дни. **Лечение на Docetaxel-резистентен карцином -** Прогресията се дефинира със следните критерии: □ (нарастване на PSA с 50% (поне > 4 ng/ml) над серумния надир след непрекъснат Docetaxel; □ радиологична прогресия, отчетена по RECIST; □ симптомна прогресия. **1. Cabazitaxel + Prednisolone** • Cabazitaxel – 20-25 mg/m2 I.V. 1 ден + Prednisolone – 2 x 5 mg дневно p.o. Повторение през 21 дни до прогресия или неприемлива токсичност. **2. Mitoxantrone + Prednisolone** • Mitoxantrone – 12 mg/m2 I.V., 1 ден + Prednisolone 2 x 5 mg p.o. дневно. Повторение през 21 дни до прогресия или неприемлива токсичност. **3. Olaparib* при пацинети с BRCA mutation** • **Olaparib* 300 mg (две таблетки от 150 mg), приемани два пъти дневно, еквивалентна на обща дневна доза от 600 mg** **Ендокринни терапевтични възможности:**		

	1. Enzalutamide – 160 mg p.o. дневно (до прогресия или неприемлива токсичност). 2. Abiraterone acetate – 1000 mg + Prednisolone /Prednisolone – 2 x 5 mg p.o. дневно (до прогресия или ниприемлива токсичност). 3. Medroxyprogesterone Acetate – 1000 mg p.o дневно 30 дни, след това – 500 mg p.o. 3 пъти седмично; . **При противопоказания за химиотерапия**. 1. Prednisolone – 20 mg p.o. дневно 2. Dexamethasone – 8 mg p.o. дневно 3. Ketoconazole 400 mg + Hydrocortisone 30 mg сутрин и 10 mg вечер **Кастрация-резистентен простатен карцином с метастатична костна болест**		

15.04.2025 г.

АЛБЕНА КИРКОВА:
главен секретар на НСЦРЛП