СПРАВКА

за отразяване на предложенията/становищата, получени след провеждане на обществени консултации по проект на Наредба за изменение на Наредба № 3/19.09.2019 г. за приемане на фармако-терапевтично ръководство по клинична хематология (обн. в ДВ, бр. 79 от 2019 г., изм. и доп. ДВ, бр. 2 от 2022 г., бр. 53 от 2023 г., бр. 88 от 2024 г.)

Участник в общественото обсъждане	**Предложение/Становище**	**Приема/ не приема предложението**	**Мотиви**
Амджен България ЕООД	***Предлагат се следните допълнения:*** **1. В Част 3. Лимфоидни неоплазии, Раздел „Прекурсорни лимфоидни неоплазии - Остра лимфобластна левкемия/Лимфобластен лимфом“, точка „5. Алгоритъм на лечение“, подточка 5.2.2. „Първа линия на лечение (индукция, консолидация)“, *да се добави маркирания с удебелен шрифт текст***: *„5.2.2.1.2. Лечение на млади пациенти под 40-годишна възраст без t(9;22)/BCR-ABL1* *Индукционни режими:* • *в комбинация с различни терапевтични протоколи (GMALL 07/2003, GMALL 08/2013, PETHEMA ALL-96 (при пациенти < 30 г.), CALGB 10403, DFCI ALL базиран на DFCI протокол 00-01, Hyper-CV*AD с високи дози*	**Приема се**	Промените са във връзка със следното: през 2025 г. Blincyto получи одобрение от ЕМА за монотерапия като част от консолидираща терапия за лечение на възрастни

	MTX/Cytarabine, GRAAL 2005, HOVON 70) (NCCN Guidelines, Acute lymphoblastic leukemia, version 1.2024 – June 14, 2024) *Консолидация взависимост от резултатите от контрол на терапевтичния отговор с изследване на МРБ (минимална резидуална болест):* *• при МРБ (+) резултат – алогенна ТХСК при наличие на фамилен/нефамилен донор ± предхождащо лечение с Blinatumomab* *• при МРБ (-) резултат или при липса на изследване – **Blinatumomab с или без продължаващ полихимиотерапевтичен режим** с последващо поддържащо лечение или алогенна ТХСК при наличие на фамилен/нефамилен донор (при пациенти с висок риск)* *• при непостигане на пълна ремисия - режими за пациенти с рефрактерна/рецидивирала ОЛЛ“* **2. В Част 3. Лимфоидни неоплазии, Раздел „Прекурсорни лимфоидни неоплазии - Остра лимфобластна левкемия/Лимфобластен лимфом“, точка „5. Алгоритъм на лечение“, подточка 5.2.2. „Първа линия на лечение (индукция, консолидация)“, *да се добави маркирания с удебелен шрифт текст*:** *„5.2.2.1.3. Лечение на възрастни пациенти 40-65-годишна възраст без t(9;22)/BCR-ABL1 Индукционни режими:* *• в комбинация с различни терапевтични протоколи (GMALL 07/2003, GMALL 08/2013, Inotuzumab ozogamicin** + mini-hyperCV*D, ECOG 1910, Hyper-CV*AD с високи дози MTX/Cytarabine, CALGB 8811, GRAAL 2005)*		пациенти с новодиагностицирана прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, отрицателна за Филаделфийска хромозома, (+) за CD19 (Blincyto КХП, 2025). Към НСЦРЛП е започната процедура за ОЗТ за включване на ново терапевтично показание на лекарствения продукт в ПЛС. Blinatumomab е включен в препоръките на

	(NCCN Guidelines, Acute lymphoblastic leukemia, version 1.2024 – June 14, 2024) *Консолидация в зависимост от резултатите от контрол на терапевтичния отговор с изследване на МРБ:* • *при МРБ(+) резултат – алогенна ТХСК при наличие на фамилен/нефамилен донор ± предхождащо лечение с Blinatumomab* • *при МРБ(-) резултат или при липса на изследване –* ***Blinatumomab с или без продължаващ полихимиотерапевтичен режим*** *с последващо поддържащо лечение или алогенна ТХСК при наличие на фамилен/нефамилен донор (при пациенти с висок риск)* • *при непостигане на пълна ремисия - режими за пациенти с рефрактерна/рецидивирала ОЛЛ“* **3. В Част 3. Лимфоидни неоплазии, Раздел „Прекурсорни лимфоидни неоплазии - Остра лимфобластна левкемия/Лимфобластен лимфом“, точка „5. Алгоритъм на лечение“, подточка 5.2.3. Втора и последващи линии на терапия**, ***да се добави маркирания с удебелен шрифт текст***: „*5.2.3.1.1. Лечение на млади и възрастни пациенти с t(9;22)/ BCR-ABL1:* • *Прилагат се тирозинкиназни инхибитори (Imatinib 400 – 600 mg/ден; Dasatinib 140 или 2 x 70 mg/ден, Nilotinib 200 – 400 mg/ден, Ponatinib 45 mg/ден, FLAG-Ida,* ***Blinatumomab****, Inotuzumabozogamicin**, Tisagenlecleucel* (пациенти <26 г. и с рефрактерно заболяване или 2 и повече рецидива и ползвани поне 2 линии TKI) Brexucabtageneautoleucel*,*		National Comprehensive Cancer Network (NCCN) и на European Leukemia Net (ELN) в алгоритъма на лечение на В-клетъчна ОЛЛ, положителна за CD19, в рамките на одобрените в КХП терапевтични показания.

	усилен HyperCVAD + TKI. (NCCN Guidelines, Acute lymphoblastic leukemia, version 1.2024 – June 14, 2024“ ***Мотиви:*** Лекарственият продукт Blincyto (INN Blinatumomab), включен в Приложение 2 на Позитивния лекарствен списък, е показан като монотерапия за лечение на: • възрастни пациенти с рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ), положителна за CD19. Пациентите с прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, положителна за Филаделфийска хромозома, трябва да са имали неуспешно лечение с поне 2 тирозинкиназни инхибитора (ТКИ) и да нямат алтернативни опции за лечение. • възрастни пациенти с прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, отрицателна за Филаделфийска хромозома, положителна за CD19, при първа или втора пълна ремисия с минимална резидуална болест (MRD) по-голяма или равна на 0,1%. • педиатрични пациенти на възраст 1 месец или повече с прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, отрицателна за Филаделфийска хромозома, положителна за CD19, която е рефрактерна или рецидивирала след получаване на поне две предходни лечения или е рецидивирала след получаване на предходна алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки. • педиатрични пациенти на възраст 1 месец или по-големи с първи рецидив на високорискова прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, отрицателна за		

	Филаделфийска хромозома, положителна за CD19, като част от консолидиращата терапия. **През 2025 г. Blincyto получи одобрение от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) като монотерапия като част от консолидиращата терапия за лечение на възрастни пациенти с новодиагностицирана прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, отрицателна за Филаделфийска хромозома, положителна за CD19 (Blincyto КХП, 2025).** Към Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти (НСЦРЛП) е стартирана процедура за оценка на здравната технология за включване на ново терапевтично показание на лекарствения продукт в Позитивния лекарствен списък. Blinatumomab е включен в препоръките на **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)** и на **European Leukemia Net (ELN)** в алгоритъма на лечение на В-клетъчна ОЛЛ, положителна за CD19, в рамките на одобрените в КХП терапевтични показания. **Приложения:**  Blincyto Decision.pdf  Article.pdf  Management.pdf  KXP.pdf		
„РОШ България“ ЕООД	Във връзка с навлизането в терапевтичната практика на биспецифичните моноклонални антитела при лечението на Неходжкиновите лимфоми и свързаната с това лечение вероятност за нежелани лекарствени реакции като синдром на освобождаване на цитокини предлагаме да се допълни алгоритъма за клинично поведение при управление на нежеланите	**Приема се**	По т. 1 Медикаментът Tocilizumab е средство на

	лекарствени реакции, резултат от лечението. С това ще се постигне единен терапевтичен подход при предписването и прилагането на лекарствените продукти, което да гарантира оптимален ефект при лечението на Неходжкиновите лимфоми и съответно постигането на ефективно разходване на публичните средства за лекарствена терапия. ***Предлагт се следните изменения и допълнения:*** **1. В Част 3. ЛИМФОИДНИ НЕОПЛАЗИИ, Раздел „ДИФУЗЕН В-ЕДРОКЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ“, точка „5. Алгоритъм на лечение“, в подточка 5.1. „Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение“**, ***да се добави нова точка със следното съдържание:*** „• Овладяване синдрома на освобождаване на цитокини след лечение с биспецифични моноклонални антитела (при необходимост съгласно КХП на съответния лекарствен продукт) чрез прилагане на Tocilizumab.“ **2. В Част 3. ЛИМФОИДНИ НЕОПЛАЗИИ, Раздел „ДИФУЗЕН В-ЕДРОКЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ“, точка „5. Алгоритъм на лечение“, подточка „5.2. Линии на лечение“, в подточка „5.2.2. Втора линия на лечение“** ***след текста*** „Втора линия на лечение при релапс<12 месеца или първична рефрактерна болест:“ ***да отпадне INN*** „• Glofitamab*“ ***Мотиви:*** В съответствие с утвърдената кратка характеристика лекарственият продукт с INN Glofitamab е показан за лечение на възрастни пациенти с		избор при овладяване на CRS при лечение с биспецифични антитела според КХП na Tocilizumab и КХП на биспецифичните анителa и утвърдените алгоритми и международни препорки за лечение с биспецифични антитела По т.2 КХП, ЕМА одобрение

	рецидивиращ или рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом, които не са кандидати за трансплантация на автоложни стволови клетки (https://www.ema.europa.eu/bg/documents/productinformation/columvi-epar-product-information_bg.pdf).		
	3. В Част 3. ЛИМФОИДНИ НЕОПЛАЗИИ, Раздел „ДИФУЗЕН В-ЕДРОКЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ“, точка „5. Алгоритъм на лечение“, подточка „5.2. Линии на лечение“, в подточка „5.2.2. Втора линия на лечение“ след „Пациенти, неподходящи за провеждане на високодозова химиотерапия и автоложна ТХСК“ ***да се добави следния текст:*** „Терапевтичен протокол Glofitamab в комбинация с Gemcitabin и Oxaliplatin (през 21 дни) след предварително лечение с еднократна доза Obinutuzumab в Ден 1 на Цикъл 1.“ ***Мотиви:*** Предложението е в съответствие с актуализираната кратка характеристика на лекарствения продукт на Glofitamab (https://www.ema.europa.eu/bg/documents/productinformation/columvi-epar-product-information_bg.pdf).		По т.3 КХП и ЕМА одобрение
	4. В Част 3. ЛИМФОИДНИ НЕОПЛАЗИИ, Раздел „ДИФУЗЕН В-ЕДРОКЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ“, точка „5. Алгоритъм на лечение“, подточка „5.2. Линии на лечение“, в подточка „5.2.2. Втора линия на лечение“, „Пациенти, неподходящи за провеждане на високодозова		По т.4 - вписане в приложение 2 на ПЛС според КХП

	химиотерапия и автоложна ТХСК“, в частта „Други препоръчани протоколи:“ ***да отпадне символа*** „*“ след Glofitamab, както и „**“ след Obinutuzumab. ***Мотиви:*** Лекарственият продукт с INN Glofitamab е вписан в Приложение №2 на Позитивния лекарствен списък с акуализацията от 02.01.2025 г. и съответно се заплаща от НЗОК. Лекарственият продукт с INN Obinutuzumab също е разрешен за употреба, съответно вписан в Приложение №2 на Позитивния лекарствен списък с акуализацията от 02.01.2025 г. и се заплаща от НЗОК като предварително лечение преди започване на лечението с Glofitamab в съответствие с утвърдената кратка характеристика на Glofitamab (https://www.ema.europa.eu/bg/documents/product-information/columvi-epar-productinformation_bg.pdf). **5. В Част 3. ЛИМФОИДНИ НЕОПЛАЗИИ, Раздел „ФОЛИКУЛАРЕН ЛИМФОМ (FL)“, в точка 5. „Алгоритъм на лечение“** ***да се създаде подточка 5.3 със следното съдържание:*** „5.3. Лечение на НЛР от терапията, ако е необходимо. Овладяване синдрома на освобождаване на цитокини след лечение с биспецифични моноклонални антитела (при необходимост съгласно КХП на съответния лекарствен продукт) чрез прилагане на Tocilizumab.“		По т.5 = мотив за т.1

“Джонсън & Джонсън България” ЕООД Упълномощен представител на Janssen-Cilag International NV, Белгия	***Предлагат се следните допълнения:*** **1. В Част 3. „ЛИМФОИДНИ НЕОПЛАЗИИ“, подчаст: „ПЛАЗМОКЛЕТЪЧНИ НЕОПЛАЗИИ“, Раздел: „МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ“, точка: 5. „Алгоритъм на лечение“, подточка: 5.1. „Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение“, след текста „• Режимите за I линия се структурират на базата на следните комбинации:“** ***да се добави следния текст:*** „• Четири-компонентен режим: моноклоналното анти-CD38 антитяло Daratumumab в комбинация с протеазомен инхибитор Bortezomib, имуномодулатор Lenalidomide с кортикостероиди Dexamethasone“. ***Мотиви:*** Съгласно одобрената от ЕМА КХП DARZALEX е показан: -в комбинация с бортезомиб, леналидомид и дексаметазон за лечение на възрастни пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом. **2. В Част 3. „ЛИМФОИДНИ НЕОПЛАЗИИ“, подчаст: „ПЛАЗМОКЛЕТЪЧНИ НЕОПЛАЗИИ“, Раздел: „МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ“, точка: 5. „Алгоритъм на лечение“, подточка: 5.2. „Линии на лечение“, подточка 5.2.1. „Първа линия на лечение“, в подточка 5.2.1.1. „ПОДХОДЯЩИ ЗА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПАЦИЕНТИ:“** ***да се добави като отделна точка на нов ред следния текст***:	**Приема се**	По т.1 - т.4 Според КХП на Darzalex По т.5- т.6 според КХП на Imbruvica

	„•Терапевтичен протокол Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone“. ***Мотиви:*** Съгласно одобрената от ЕМА КХП DARZALEX е показан: - в комбинация с бортезомиб, леналидомид и дексаметазон за лечение на възрастни пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом. Съгласно препоръките на NCCN v2.2025 от 11 април 2025г. Съгласно EHA–EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma (published: 07 July 2025) Dimopoulos, M.A., Terpos, E., Boccadoro, M. et al. Nat Rev Clin Oncol (2025). **3. В Част 3. „ЛИМФОИДНИ НЕОПЛАЗИИ“, подчаст: „ПЛАЗМОКЛЕТЪЧНИ НЕОПЛАЗИИ“, Раздел: „МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ“, точка: 5. „Алгоритъм на лечение“, подточка: 5.2. „Линии на лечение“, подточка 5.2.1. „Първа линия на лечение“, в подточка 5.2.1.1. „ПОДХОДЯЩИ ЗА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПАЦИЕНТИ“, в частта „Поддържащо лечение за пациенти, понесли автоложна ТХСК:“** ***да се добави като отделна точка на нов ред следния текст:*** *„•Daratumumab 1 800 mg sc на всеки четири седмици + Lenalidomide 10 mg p.o. Д 1-28 DARZALEX може да бъде преустановен при пациенти, постигнали отрицателно MRD, което е устойчиво в продължение на 12 месеца, които са били на поддържащо лечение в продължение на най-малко 24 месеца.“*		

	Мотиви: Съгласно одобрената от ЕМА КХП на DARZALEX. **4. В Част 3. „ЛИМФОИДНИ НЕОПЛАЗИИ“, подчаст: „ПЛАЗМОКЛЕТЪЧНИ НЕОПЛАЗИИ“, Раздел: „МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ“, точка: 5. „Алгоритъм на лечение“, подточка: 5.2. „Линии на лечение“, подточка 5.2.1. „Първа линия на лечение“, в подточка 5.2.1.2. „ПРИ НЕПОДХОДЯЩИ ЗА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПАЦИЕНТИ:“** ***да се добави като отделна точка на нов ред следния текст:*** „• Терапевтичен протокол Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone“. ***Мотиви:*** Съгласно одобрената от ЕМА КХП DARZALEX е показан: - в комбинация с бортезомиб, леналидомид и дексаметазон за лечение на възрастни пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом. Съгласно препоръките на NCCN v2.2025 от 11 април 2025г. Съгласно EHA–EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma (published: 07 July 2025) Dimopoulos, M.A., Terpos, E., Boccadoro, M. et al. Nat Rev Clin Oncol (2025). **5. В Част 3. „ЛИМФОИДНИ НЕОПЛАЗИИ“, раздел: „МАНТЕЛНОКЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ (MCL)“, точка: 5. „Алгоритъм**		

	на лечение“, подточка 5.2. „Линии на лечение“, подточка 5.2.1. „Първа линия на лечение“, подточка 5.2.1.1. „Първа линия терапия стадий II (bulky) и стадий III-IV“, в част 5.2.1.1.1. „При пациенти, кандидати за автоложна ТХСК: Предпочитани режими:“ ***да се добави като отделна точка на нов ред следния текст:*** „• Ibrutinib в комбинация с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон (Ibrutinib + R-CHOP), като се редува с R-DHAP (или R-DHAOx) без Ibrutinib, последвано от монотерапия с Ibrutinib“. ***Мотиви:*** Съгласно одобрената от EMA КХП: IMBRUVICA в комбинация с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон (IMBRUVICA + R-CHOP), като се редува с R-DHAP (или R-DHAOx) без IMBRUVICA, последвано от монотерапия с IMBRUVICA, е показан за лечение на възрастни пациенти с нелекуван преди това мантелноклетъчен лимфом (mantle cell lymphoma, MCL), които биха били подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки (autologous stem cell transplantation, ASCT). Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network		

Dreyling, Martin et al. The Lancet, Volume 403, Issue 10441, 2293 – 2306 https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)00184-3/fulltext

Съгласно препоръките на NCCN Guidelines version 2.2025 — February 10, 2025 Mantle Cell Lymphoma

6. В Част 5. Приложения, ПРИЛОЖЕНИЕ №1 – ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОТОКОЛИ, в частта МАНТЕЛНОКЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ, А. Първа линия на лечение *се предлага да се добави, както следва:*

Препоръчителната доза за лечението на нелекуван преди това MCL е Ibrutinib 560 mg (четири капсули) веднъж дневно (вж. таблица 1).

Таблица 1: Схема на дозиране на IMBRUVICA при нелекуван преди това MCL

Лечение	**Цикъл номер**	**Лечение**	**IMBRUVICA**
Част I[*]	1, 3, 5	IMBRUVICA в комбинация с R-CHOP[§]	В дни 1-19
	2, 4, 6	R-DHAP [#§]	Без IMBRUVICA
Част II[±]		IMBRUVICA	Всеки ден за 24 месеца

R-CHOP= ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон; R-DHAP= ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, цисплатина

*6 цикъла; всеки цикъл е 21 дни

§Вижте Кратката характеристика на продукта (КХП) за информация относно прилагането на всеки лекарствен продукт.

	#Взаимозаменяем с R-DHAOx (ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, оксалиплатина) ±Лечението трябва да започне след нормализиране на периферната кръвна картина. Може да се добави ритуксимаб според националните ръководства за лечение. ***Мотиви:*** Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network *Dreyling, Martin et al. The Lancet, Volume 403, Issue 10441, 2293 – 2306* https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)00184-3/fulltext **Приложения:** BG-Imbruvica-20250718-EUPI-II-092-clea BG-Darzalex-202505 08-EUPI-II-VR254725 EHA - EMN Evidence-Based Gui		
Pfizer Europe MA EEIG, Белгия	**Предлага се лекарствения продукт marstacimab да бъде включен сред изброените фармакологични опции за профилактика на хемофилия А и хемофилия В.**	**Приема се т.1-т.4**	По т.1-т.4 КХП, ЕМА одобрение

	Терапевтичните показания на marstacimab са както следва: marstacimab е показан за рутинна профилактика на епизоди на кървене при пациенти на възраст 12 години и по-големи с тегло най-малко 35 kg с: • тежка форма на хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII, FVIII <1%) без инхибитори на фактор VIII или • тежка форма на хемофилия В (вроден дефицит на фактор IX, FIX <1%) без инхибитори на фактор IX. Marstacimab е човешко моноклонално IgG1 антитяло, насочено срещу Kunitz домейн 2 (K2) на инхибитора на пътя на тъканния фактор (TFPI) – първичният инхибитор на външния коагулационен път. Първоначално TFPI се свързва със и инхибира активната част на фактор Xa чрез своя Kunitz домейн 2 (K2). Действието на marstacimab за неутрализиране на инхибиторната активност на TFPI може да потенцира външния път и да заобиколи дефицитите на вътрешния път на коагулация, като повишава наличния свободен фактор Xa за повишаване на генерирането на тромбин и подобряване на хемостазата. В съответствие с неговия анти-TFPI механизъм, приложението на marstacimab при пациенти с хемофилия води до повишаване на общия TFPI и биомаркерите за низходящата регулация на образуването на тромбин, като протромбинови фрагменти 1+2, пиков тромбин и D-димер. Тези промени са обратими след прекратяване на лечението. Съобщава се за спорадични или преходни повишения на D димер и протромбинови фрагменти 1+2 над физиологичните стойности в проучването фаза 3, без да има съображения, свързани с безопасността.	**Не се приема т.5**	По т. 5 не се приема – принципите на лечение не касаят конкретния лекарствен продукт, а клас медикаменти

	Препоръчителната доза при пациенти на възраст 12 години и по-големи с тегло най-малко 35 kg е начална натоварваща доза 300 mg чрез подкожна инжекция, последвана от 150 mg чрез подкожна инжекция веднъж седмично, по което и да е време на деня. marstacimab е предназначен за дългосрочно профилактично лечение. Основното проучване (B7841005) фаза 3 е еднопосочно, кръстосано, открито, многоцентрово проучване при 116 възрастни пациенти и юноши от мъжки пол (на възраст 12 и повече години и ≥35 kg) с тежка форма на хемофилия A без инхибитори на FVIII или тежка форма на хемофилия B без инхибитори на FIX, които преди това са получавали при нужда (N = 33) или профилактично (N = 83) лечение с FVIII или FIX. Пациентите с предходно или текущо лечение за или с анамнеза за исхемична болест на сърцето, венозна или артериална тромбоза или исхемия на други органи са изключени от проучването. Първичната цел за ефикасност на проучването е да се сравни профилактиката с marstacimab по време на фазата на активно лечение с рутинна профилактика, базирана на фактор, в обсервационната фаза според оцененото чрез ABR лекувано кървене. Другите основни цели за ефикасност на проучването включват оценка на профилактиката с marstacimab в сравнение с рутинна профилактика, базирана на фактор, според измереното чрез честотата на спонтанно кървене, кървене в става, кървене в целева става и общ брой случаи на кървене, както и чрез оценка на свързаното със здравословното състояние качество на живот на пациента (HRQoL).		

В Таблица 1 са представени резултатите за ефикасност на профилактиката с marstacimab в сравнение с рутинната профилактика, базирана на фактор. Marstacimab показва не по-малка ефикасност и статистическо превъзходство спрямо рутинната профилактика, базирана на фактор, според оцененото чрез ABR лекувано кървене.

Таблица 1

Крайни точки по реда на йерархията на изследване	Рутинна профилактика, базирана на фактор, по време на 6-месечната ОР (N = 83)	Профилактика с Hympavzi по време на 12-месечната АТР (N = 83)
Лекувано кървене (първично)		
ABR, базирана на модел (95% CI)	7,85 (5,09; 10,61)	5,08 (3,40; 6,77)
Разлика спрямо RP (95% CI)	-2,77 (-5,37; -0,16) p-стойност = 0,0376*	
Участници с 0 епизода на кървене, n (%)	33 (39,8)	29 (34,9)
Спонтанно кървене, лекувано		
ABR, базирана на модел (95% CI)	5,86 (3,54; 8,19)	3,78 (2,25; 5,31)
Разлика спрямо RP (95% CI)	-2,09 (-4,23, 0,06) Не по-малка ефикасност*	
Кървене в става, лекувано		
ABR, базирана на модел (95% CI)	5,66 (3,33; 7,98)	4,13 (2,59; 5,67)
Разлика спрямо RP (95% CI)	-1,53 (-3,70; 0,64) Не по-малка ефикасност*	
Общ брой случаи на кървене, лекувани и нелекувани		
ABR, базирана на модел (95% CI)	8,84 (5,97; 11,72)	5,97 (4,13; 7,81)
Разлика спрямо RP (95% CI)	-2,87 (-5,61; -0,12) Не по-малка ефикасност*	
Кървене в целева става, лекувано		
ABR, базирана на модел (95% CI)	3,36 (1,59; 5,14)	2,51 (1,25; 3,76)
Разлика спрямо RP (95% CI)	-0,86 (-2,41; 0,70) Не по-малка ефикасност*	

*Удовлетворен критерий (не по-малка ефикасност/p-стойност, ако е постигнато превъзходство)

• Указаният в протокола критерий за не по-малка ефикасност (горна граница на 95% CI за разликата) е 2,5 за лекувано кървене, спонтанно кървене, кървене в става; 1,2 за кървене в целева става; 2,9 за общ брой

	случаи на кървене. Ако критерият за не по-малка ефикасност е удовлетворен, превъзходството след това е изследвано и установено, ако доверителният интервал изключва нула. • p-стойност за теста за превъзходство. • Изчислените средна стойност, разлика и доверителни интервали (CI) за ABR са от отрицателен биномен регресионен модел. • Използваните определения за кървене са базирани на критерия на Международното дружество по тромбоза и хемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH). • Лекувано кървене = кървене, лекувано с FVIII или FIX • Общ брой случаи на кървене = кървене, лекувано и нелекувано с FVIII или FIX ABR = честота на кървене на годишна база; CI = доверителен интервал; OP = обсервационна фаза; ATP = фаза на активно лечение; RP = рутинна профилактика. Данните за безопасност в Таблица 2 са базирани на сборни данни от проучване фаза 3 за безопасност и ефикасност (BASIS) и неговото открито продължение (open-label extension, OLE). Данните от 12-месечния период на активно лечение в основното проучване фаза 3 отразяват експозиция на marstacimab, прилаган веднъж дневно при 116 пациенти от мъжки пол с хемофилия A или B без инхибитори. Деветдесет и седем (83,6%) пациенти са били възрастни (на възраст 18 и повече години) и 19 (16,4%) са били юноши (на възраст 12 години до <18 години).		

<table>
<tr>
<td></td>
<td>Най-често съобщаваните нежелани реакции след лечение с marstacimab са реакции на мястото на инжектиране (РМИ) (11,2%).
В таблица 2 са обобщени нежеланите реакции, съобщени от пациенти, които са получили профилактика с marstacimab. Нежеланите реакции са представени по системо-органен клас (СОК) и категории по честота, дефинирани чрез използване на следната конвенция: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.
Таблица 2
<table>
<tr><th>Системо-органен клас</th><th>Нежелана реакция</th><th>Честота</th></tr>
<tr><td>Нарушения на нервната система</td><td>Главоболие</td><td>Чести</td></tr>
<tr><td>Съдови нарушения</td><td>Хипертония</td><td>Чести</td></tr>
<tr><td>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</td><td>Обрив
Пруритус</td><td>Нечести
Чести</td></tr>
<tr><td>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</td><td>Реакции на мястото на инжектиране</td><td>Много чести</td></tr>
</table>
</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>ФАРМИМПОРТ</td>
<td>Направени са следните предложения за изменения и допълнения:</td>
<td></td>
<td>Според КХП</td>
</tr>
</table>

	1. В Част 1. „БЕНИГНЕНИ ХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ“, раздел „Имунна тромбоцитопения“, точка 5. „Алгоритъм на лечение“, в подточка 5.2.1. „Първа линия на лечение“ *да се редактира информацията, свързана с приложението на интравенозин имуноглобулин, както следва:* ***Високи дози венозни неспецифични имуноглобулини (Human* normal *immunoglobulin):*** • *показания: при пациенти с висок риск от кървене или необходимост от бързо повишаване на тромбоцитния брой, напр. спешно оперативно лечение, раждане, инвазивна диагностика, кръвоизливи с животозастрашаващи локализации* • *доза: 0.4 g/kg дневно за 5 дни . При влошаване на състоянието лечението може да се повтори. или* • *инфузия от 1g/kg дневно~~. 12 дни~~ Тази доза може да бъде повторена един път в рамките на 3 дни.* • *ефектът започва около 3-ия ден, достига максимум след една седмица и отзвучава за около 46 седмици* ***Аргументи:*** *Дозировката в одобрената КХП показанията и дозировката за Първична имунна тромбоцитопения* **2. В Част 1. „БЕНИГНЕНИ ХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ“, раздел „Тромботична тромбоцитопенична пурпура“, точка 5. „Алгоритъм на лечение“, подточка 5.2. „Лечение“ *да се редактира информацията, свързана с приложението на интравенозин имуноглобулин, както следва:*** • **~~Natural~~ Human normal Immunoglobulin **** ***Аргументи:***	**Приема се**	

	• *В КХП е посоченото международно непатентно наименование е* Human normal Immunoglobulin • *Във ФТР продуктите трябва да се изписват с международното непатентно име.* • *Двете звезди трябва да отпаднат, защото в ПЛС има включен лекарствен продукт с INN* Human normal Immunoglobulin и *показание* „Тромботична тромбоцитопенична пурпура“ /Първична имунна тромбоцитопения /ITP/, МКБ D69.3 **3. В Част 1. „БЕНИГНЕНИ ХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ“, раздел „Хемофилия А и В“, точка 5 „Алгоритъм на лечение“, подточка 5.1. „Основни понятия и принципи на лечение“ да се редактира, както следва:** *Плазмените ~~и рекомбинантни~~ фактори могат да се използват за лечение във всички терапевтични режими – профилактика, „лечение при нужда“, индукция на имунен толеранс.* *Рекомбинантните фактори могат да се използват за лечение в следните терапевтични режими – профилактика и „лечение при нужда“.* ***Аргументи:** В КХП на рекомбинантните фактори няма одобрено показание индукция на имунен толеранс. За някои рекомбинантни фактори в КХП се посочва изрично, че няма опит с ITI, а в КХП на други продукти се посочва само, че има проведени проучвания за ITI.* **4. В Част 1. „БЕНИГНЕНИ ХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ“, раздел „Хемофилия А и В“, точка 5 „Алгоритъм на лечение“, в подточка 5.2. „Коагулационни фактори“, *текстът на Таблица 1 относно FVIII/vWF да се редактира, както следва:*** **Международно непатентно наименование /INN/** | **МКБ** | **Лечение при необходимост**		

Coagulation factor VIII, Factor von Willebrand	D66, D68.0	Единична доза при пациенти с **Хемофилия А** “При нужда“ Необходими единици = телесно тегло (kg) x желаното повишаване на активността на фактор VIII (%)(IU/dl) x 0,5 IU/kg **Болест на фон Вилебранд (БфВ)** “При нужда“ 20-50 IU/kg и 50-80 IU/kg при пациенти с БфВ тип 3.

Аргументи: *Плазменият продукт FVIII/vWF съдържа две активни съставки, които могат да се прилагат за две различни показания с два отделни терапевтични режима. Уместно е да се посочат схемите за лечение съгласно КХП. Профилактичните режими са описани в т. 6.2, затова не са описани тук.*

5. В Част 1. „БЕНИГНЕНИ ХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ“, раздел „Болест на von Willebrand“, точка 5 „Алгоритъм на лечение“, подточка 5.2.4. „Лекарствени коагулационни фактори:“, *текстът да се коригира както следва:*

INN	ДОЗА
~~VON WILLEBRAND FACTOR AND COAGULATION FACTOR VIII IN COMBINATION~~ ~~VONICOG ALFA*~~	~~Необходимата доза се определя чрез използване на следната формула: изискваният брой единици = телесна маса (kg) x желаното повишаване на фактор VIII (%) x 0.5.~~ ~~40-60IU/kg всеки 8-24 часа за 2-3 дни~~
VON WILLEBRAND FACTOR AND	Лечение „при нужда“

	COAGULATION FACTOR VIII IN COMBINATION (*Съдържа VWF:RCo и FVIII:C в съотношение 1:1*)	20 до 50 IU/kg телесно тегло са необходими за осигуряване на адекватна хемостаза. Това ще повиши VWF:RCo и FVIII:C с приблизително 30 до 100%. Профилактика: 20 до 40 IU/kg телесно, тегло два-три пъти седмично. В някои случаи, като например при пациенти със стомашно-чревни кръвоизливи, може да е необходимо прилагането на по-високи дози. Профилактика на кръвоизливи в случай на хирургични манипулации или тежки травми: Трябва да се приложи 1-2 часа преди започване на процедурата. Трябва да се съблюдават нива на VWF:RCo от ≥ 60 IU/dl (≥ 60%) и на FVIII:C ≥ 40 IU/dl (≥ 40%). На всеки 12-24 часа трябва да се прилагат подходящи дози.		
	VONICOG ALFA* (*Съдържа rVWF*)	Лека Хеморагия Първоначална доза 40 до 80 IU/kg телесно тегло. Последваща доза 40 до 50 IU/kg на всеки 8 до 24 часа (или докато се счита за клинично необходимо) Тежка Хеморагия Първоначална доза 50 до 80 IU/kg Последваща доза 40 до 60 IU/kg на всеки 8 до 24 часа, приблизително за 2 – 3 дни Профилактика 40 до 60 IU/kg, прилагани два пъти седмично. Преди операция		

	<table><tr><td></td><td>При пациенти с неадекватни нива на FVIII трябва да се приложи доза от 40 – 60 IU/kg 12 – 24 часа преди началото на плановата операция (предоперативна доза), за да се гарантират предоперативните нива на ендогенен FVIII от най-малко 0,4 IU/ml за лека операция и най-малко 0,8 IU/ml за тежка операция.</td></tr></table> ***Аргументи***: *Плазменият FVIII/VWF концентрат и рекомбинантният VWF имат различен състав и съответно различни схеми на дозиране според утвърдените КХП.* *Посочената на стр.126 формула се отнася само за определяне на необходимата доза на FVIII, съдържащ се в плазмения FVIII/VWF концентрат, за лечение на ХА „при нужда“. Рекомбинантният VWF не съдържа FVIII и посочената формула не е приложима за него.* **6. В Част 1. „БЕНИГНЕНИ ХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ“, раздел „Болест на von Willebrand“, точка 5 „Алгоритъм на лечение“, след подточка 5.2.4. „Лекарствени коагулационни фактори:“ текстът да се коригира, както следва „FVIII/VWFконцентрат“.** ***Аргументи***: *Във ФТР продуктите трябва да се изписват с международното непатентно име.*		
AstraZeneca	***Предложения за изменения и допълнения от страна на AstraZeneca (предложените промени са маркирани в зелен цвят) и обосновка:*** **1. В Част 3. „ЛИМФОИДНИ НЕОПЛАЗИИ“, раздел „Хронична лимфоцитна левкемия / Дребноклетъчен лимфоцитен лимфом“, точка 5 „Алгоритъм на лечение“, подточка 5.2. „Линии на лечение“, подточка 5.2.1. „Първа линия на лечение пациенти без del(17P)/TP53 мутация“,**	**Приема се**	КХП, ЕМА одобрение и ESMO guidelines

	1.1. В част „Предпочитани режими:“ • Монотерапия с Acalabrutinib (категория 1) 2 x 100 mg/дневно до прогресия или неприемлива токсичност • Терапевтичен протокол Acalabrutinib + Venetoclax (категория 1) NCCN (v3.2025) • Терапевтичен протокол Acalabrutinib + Venetoclax + Obinutuzumab (категория 1) NCCN (v3.2025) • Терапевтичен протокол Venetoclax + Obinutuzumab (категория 1) • Монотерапия с Zanubrutinib (категория 1) • Монотерапия с Ibrutinib (категория 1) 420 mg/дневно до прогресия или неприемлива токсичност • Терапевтичен протокол Ibrutinib + Venetoclax (категория 1) (ESMO guidelines, June 2024) **1.2. В част „Пациенти с del(17p)/TP53 мутация** **Предпочитани режими:“** • Acalabrutinib ± obinutuzumab (категория 1) • Терапевтичен протокол Acalabrutinib + Venetoclax (категория 2a) NCCN (v3.2025) • Терапевтичен протокол Acalabrutinib+ Venetoclax + Obinutuzumab (категория 2a) NCCN (v3.2025) • Venetoclax + obinutuzumab (категория 1) • Монотерапия с Zanubrutinib (категория 1) • Монотерапия с Ibrutinib (категория 1) • Терапевтичен протокол Ibrutinib + Venetoclax (категория 1)		

	(ESMO guidelines, June 2024) * Категоризацията на този режим е категория 3 по препоръките от ESMO 2024 и категория 2а по NCCN v3.2025. С молба, да се промени, за да не се създава погрешно впечатление в аудиторията за по-висока степен на препоръка ***Обосновка:*** *Предлагаме добавянето на комбинациите AV/AVO на базата на резултатите от проучването AMPLIFY, последната актуализация на препоръките на* ***NCCN Guidelines*** *Version 3.2025 и включването на терапевтичния режим в КХП от дата 2.06.2025г.* **2. Част 3. „ЛИМФОИДНИ НЕОПЛАЗИИ“, раздел „Мантелноклетъчен лимфом (MCL)“, точка 5. „Алгоритъм на лечение“, подточка 5.2 „Линии на лечение“:** **2.1. В подточка 5.2.1.1.2. „При пациенти, които не са кандидати за автоложна ТХСК“** **2.1.1. В част „Предпочитани режими:“** • Bendamustine + rituximab* • Acalabrutinib (continuous) + bendamustine + rituximab (категория 2а) NCCN (v3.2025) • VR*-CAP (bortezomib, rituximab*, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone) • R*CHOP • Lenalidomide* (continuous) + rituximab* **2.1.2. В част „Други препоръчителни режими:“** • Acalabrutinib (continuous)***+Rituximab*** (категория 2а) NCCN (v3.2025)		

	• R*BAC500 (rituximab*, bendamustine, cytarabine) • терапевтичен протокол с Temsirolimus в препоръчителна доза 175 mg, инфузирана за 30-60 минути веднъж седмично за 3 седмици, последвано от седмични дози 75 mg в инфузия 30-60 минути. • Поддържаща терапия с Rituximab* на всеки 8 седмици за 2-3 години след R-CHOP /категория 1/ или R-Bendamustine • NCCN **2.2. В подточка 5.2.2 „Втора и последваща линии на лечение“, в част „Предпочитани режими :“** • Ibrutinib ± rituximab* • Acalabrutinib* • Lenalidomide* + rituximab* • Zanabrutinib*/FDA/ **Полезни режими при определни обстоятелства:** • Bendamustine + rituximab* • Bendamustine + rituximab* + cytarabine (RBAC500) • Bortezomib* ± rituximab* • GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) + rituximab* • Ibrutinib + venetoclax* • R*DHA (rituximab*, dexamethasone, cytarabine) + платина (carboplatin, cisplatin, or • oxaliplatin) • Venetoclax*+Rituximab*		

- Pirtobrutinib**
- NCCN

Обосновка: *Предлагаме добавянето на комбинацията Acalabrutinib (continuous) + bendamustine +rituximab в предпочитани режими при пациенти, които не са кандидати за автоложна ТХСК на базата на резултатите от проучването ECHO , включването на индикацията и терапевтичния режим в КХП от 2.05.2025, и последната актуализация на препоръките на NCCN Guidelines Version 3.2025. Промяната в начина на прилагане на Acalabrutinib в комбинацията A/R в други предпочитани режими е на базата на по точното отразяване на режима на изписване в препоръките на NCCN Version 3.2025 и проучването NCT05214183. Във втора и последваща линия на лечение индикацията на Acalabrutinib е включена официално в КХП на продукта от 2.05.2025г.*

3. Част 5 „Приложения“, ПРИЛОЖЕНИЕ №1 – „ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОТОКОЛИ“, в част „ХРОНИЧНА ЛИМФОЦИТНА ЛЕВКЕМИЯ“, подточка А. „Първа линия на лечение“

3.1. В точка 1. „При пациенти без del(17P)/TP53 мутация“:

“Aclabrutinb + Venetoclax” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложен
Цикъл 1-14			
Acalabrutinib	2 x100 mg	p.o.	1-28

Цикъл 3			
Acalabrutininb	2 x 100 mg	p.o.	1-28
Venetoclax	20 mg	p.o.	1-7
Venetoclax	50 mg	p.o.	8-14
Venetoclax	100 mg	p.o.	15-21
Venetoclax	200 mg	p.o.	22-28
Цикъл 4-14			
Aclabrutininb	2 x100 mg	p.o.	1-28
Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28

Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia | NEJM

“Aclabrutinb + Venetoclax + Obinutuzumab” (през 28 дни)

INN	**Стандартна доза**	**Начин на приложение**	**Дни на приложение**
Цикъл 1-14			
Acalabrutinib	2 x100 mg	p.o.	1-28
Цикъл 2			
Acalabrutinib	2 x100 mg	p.o.	1-28
Obinutuzumab	100 mg	i.v.	1
Obinutuzumab	900 mg	i.v.	2
Obinutuzumab	1000 mg	i.v.	8, 15
Цикъл 3			
Acalabrutininb	2 x 100 mg	p.o.	1-28
Obimutuzumab	1000 mg	i.v.	1
Venetoclax	20 mg	p.o.	1-7
Venetoclax	50 mg	p.o.	8-14
Venetoclax	100 mg	p.o.	15-21
Venetoclax	200 mg	p.o.	22-28
Цикъл 4-7			
Aclabrutininb	2 x100 mg	p.o.	1-28
Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28

	Obinutuzumab	1000 mg	i.v.	1		
	Цикъл 7-14					
	Aclabrutininb	2 x100 mg	p.o.	1-28		
	Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28		

Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia | NEJM

3.2. В точка 2 „При пациенти с del(17P)/TP53 мутация“, след „“Монотерапия с Acalabrutinib“:

“Aclabrutinb + Venetoclax” (през 28 дни)

INN	**Стандартна доза**	**Начин на приложение**	**Дни на приложен**
Цикъл 1-14			
Acalabrutinib	2 x100 mg	p.o.	1-28
Цикъл 3			
Acalabrutininb	2 x 100 mg	p.o.	1-28
Venetoclax	20 mg	p.o.	1-7
Venetoclax	50 mg	p.o.	8-14
Venetoclax	100 mg	p.o.	15-21
Venetoclax	200 mg	p.o.	22-28
Цикъл 4-14			
Aclabrutininb	2 x100 mg	p.o.	1-28
Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28

Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia | NEJM

“Aclabrutinb + Venetoclax + Obinutuzumab” (през 28 дни)

INN	**Стандартна доза**	**Начин на приложение**	**Дни на приложени**
Цикъл 1-14			

Acalabrutinib	2 x100 mg	p.o.	1-28	
Цикъл 2				
Acalabrutinib	2 x100 mg	p.o.	1-28	
Obinutuzumab	100 mg	i.v.	1	
Obinutuzumab	900 mg	i.v.	2	
Obinutuzumab	1000 mg	i.v.	8, 15	
Цикъл 3				
Acalabrutininb	2 x 100 mg	p.o.	1-28	
Obimutuzumab	1000 mg	i.v.	1	
Venetoclax	20 mg	p.o.	1-7	
Venetoclax	50 mg	p.o.	8-14	
Venetoclax	100 mg	p.o.	15-21	
Venetoclax	200 mg	p.o.	22-28	
Цикъл 4-7				
Aclabrutininb	2 x100 mg	p.o.	1-28	
Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28	
Obinutuzumab	1000 mg	i.v.	1	
Цикъл 7-14				
Aclabrutininb	2 x100 mg	p.o.	1-28	
Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28	

Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia | NEJM

4. Част 5 „Приложения“, ПРИЛОЖЕНИЕ №1 – „ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОТОКОЛИ“, в част „МАНТЕЛНОКЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ“

4.1. В подточка А. „Първа линия на лечение“, в точка 2 „При пациенти със значими придружаващи заболявания“:

“Acalabrutininb + Rituximab + Bendamustine” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложе

	Acalabrutinib	2 x 100 mg		p.o.	1-28	
	Цикъл 1-6					
	Rituximab**	375 mg/m^2		i.v.	1	
	Bendamustine	90 mg/m^2		i.v.	1-2	
	Цикъл 8-30 през цикъл (пациенти с PR/CR)					
	Rituximab**	375 mg/m^2		i.v.	1	

4.2. В подточка Б. „Втора линия на лечение“:

“Монотерапия с Acalabrutinib”

INN	**Стандартна доза**	**Начин на приложение**	**Дни на приложение**
Acalabrutinib	2 x 100 mg	p.o.	Ежедневно до прогресия или неприемлива токсичност

Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial | THE LANCET

..... 2025 г.

ГАЛИНА СТОЕВА:

Главен секретар на НСЦРЛП