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.)

Участник в общественото обсъждане	**Предложение/Становище**	**Приема/ не приема предложението**	**Мотиви**
Амджен България ЕООД	***Предлагат се следните допълнения:*** В Част 3. Лимфоидни неоплазии, Раздел „Плазмоклетъчни неоплазии“, Подраздел „Мултиплени миелом“, точка „5. Алгоритъм на лечение“, подточка 5.2.2. „Втора и последваща линия на лечение“, (допълненията са маркирани с удебелен шрифт): *А. Лечение на пациенти с рецидив на ММ и проведени 1-3 предшестващи терапии* При късен рецидив може да бъде повторен терапевтичният режим, приложен на първа линия и довел до терапевтичен отговор. Предпочитат се три-компонентни режими, които включват лекарства или класове лекарства, на които пациентът не е бил изложен или не е бил изложен поне в последните 6 месеца. При пациенти, чувствителни на действието на Bortezomib и/или Lenalidomide се прилагат следните терапевтични протоколи: • Терапевтичен протокол Ixazomib + Lenalidomide + Dexamethasone - категория 1	**Приема се!**	

	• Терапевтичен протокол Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone При пациенти, рефрактерни на Bortezomib, се прилагат следните терапевтични протоколи: • Терапевтичен протокол Daratumumab + Lenalidomide + Dexamethasone - категория 1 • **Терапевтичен протокол Carfilzomib + Dexamethasone - категория 1** • Терапевтичен протокол Carfilzomib + Lenalidomide + Dexamethasone - категория 1 • Терапевтичен протокол Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethasone - категория 1 • Терапевтичен протокол Daratumumab + Carfilzomib + Dexamethasone - категория 1 • Терапевтичен протокол Isatuximab + Pomalidomide + Dexamethasone - категория 1 • Терапевтичен протокол Carfilzomib + Pomalidomide + Dexamethasone* • Терапевтичен протокол Daratumumab+Pomalidomide+Dexamethasone (категория 1) - след поне 1 линия терапия, която включва Lenalidomide и протеазомен инхибитор При пациенти, рефрактерни на Lenalidomide се прилагат следните терапевтични протоколи:		

	• Терапевтичен протокол Daratumumab + Bortezomib + Dexamethasone - категория 1 • Терапевтичен протокол Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethasone - категория 1 • Терапевтичен протокол Daratumumab + Carfilzomib + Dexamethasone - категория 1 • **Терапевтичен протокол Carfilzomib + Dexamethasone** – категория 1 • Терапевтичен протокол Carfilzomib +Pomalidomide + Dexamethasone* • Терапевтичен протокол Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone (категория 1) - след поне 1 линия терапия, която включва Lenalidomide и протеазомен инхибитор • При пациенти, които са получили поне две предшестващи терапии, включващи леналидомид и протеазомен инхибитор, и са показали прогресия на заболяването по време на последната терапия, се използват следните протоколи: • Терапевтичен протокол Isatuximab + Pomalidomide + Dexamethasone – категория 1 • Терапевтичен протокол Pomalidomide + Dexamethasone • Терапевтичен протокол Pomalidomide + Bortezomib + Dexamethasone • Терапевтичен протокол Daratumumab • **Терапевтичен протокол Carfilzomib + Dexamethasone** • **Терапевтичен протокол Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethasone** Анти-BCMA насочена CAR T-клетъчна терапия:		

	• Ciltacabtagene autoleucel (Cilta-cel)* (категория 1) - след поне една предходна линия, включваща имуномодулатор и протеазомен инхибитор и рефрактерност на леналидомид • Idecabtagene vicleucel (Ida-cel)*(категория 1) - след две предходни линии, включително имуномодулатор, анти-CD38 моноклонално антитяло и протеазомен инхибитор При пациенти с агресивен множествен миелом се прилагат следните терапевтични протоколи: • Терапевтичен протокол DCEP • Терапевтичен протокол VDT*-PACE • **Терапевтичен протокол Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethasone** Отложена автоложна ТХСК, която може да бъде първа или повторна *Б. Лечение на пациенти с релапс на ММ и проведени повече от 3 предшестващи линии лечение се п*рилагат следните терапевтични протоколи и лекарствени средства: При пациенти, които са получили най-малко три предходни терапии, включващи имуномодулиращо средство, протеазомен инхибитор и анти-CD38 антитяло и са показали прогресия на заболяването по време на последната терапия, се използват следните терапевтични възможности: • Teclistamab* • Talqetamab* • Elranatamab*		

	• Ciltacabtagene autoleucel* • Idecabtagene vicleucel* Други протоколи: • Терапевтичен протокол Bendamustine • Терапевтичен протокол Bendamustine+Bortezomib+Dexamethasone • Терапевтичен протокол Bendamustine+Carfilzomib+Dexamethasone • Терапевтичен протокол Bendamustine+Lenalidomide+Dexamethasone • Високо-дозиран или фракциониран Cyclophosphamide • **Терапевтичен протокол Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethasone** - **пациенти, рефрактерни на Lenalidomide и Bortezomib** - **пациенти, рефрактерни на Lenalidomide и чувствителни на протеазомни инхибитори** След четвърта линия лечение: • Belantamab mafodotin* **Мотиви:** Лекарственият продукт **Kyprolis** (INN **Carfilzomib**) в комбинация с даратумумаб и дексаметазон, с леналидомид и дексаметазон, или с дексаметазон самостоятелно, е показан за лечение на възрастни пациенти с множествен миелом, които са получили поне една предшестваща терапия *(Kyprolis КХП, 2024).*		

	Лекарствените комбинации Kyprolis (INN Carfilzomib) с леналидомид и дексаметазон, или с дексаметазон самостоятелно, са включени в Позитивен лекарствен списък (ПЛС), Приложение 2 с Решение № НСР-14081/06.10.2017. Лекарствената комбинация Kyprolis (INN Carfilzomib) с даратумумаб и дексаметазон е включена в Приложение 2 на Позитивен лекарствен списък с Решение № НСР-33132/13.12.2023 г. Лекарственият продукт е включен в препоръките на **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)** в алгоритъма на лечение на рецидивирал/рефрактерен мултиплен миелом след 1-3 предходни линии на лечение, в рамките на одобрените лекарствени комбинации. Клиничните препоръки на **Европейската асоциация по хематология и Европейското дружество по медицинска онкология (EHA-ESMO)** включват Carfilzomib в алгоритъма на лечение на рецидивирал/рефрактерен мултиплен миелом: - на втора линия терапия в рамките на одобрените от EMA лекарствени комбинации в зависимост от чувствителността или резистентността към леналидомид/бортезомиб; - на трета и последваща линия терапия в комбинацията Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethasone (DaraKd). **Приложения:**		

<table>
<tr>
<td></td>
<td>Doc 1.pdf doc 4.pdf doc 3.pdf doc 2.pdf</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>„РОШ България“ ЕООД</td>
<td>Предлага се следното допълнение:

В раздел „ДИФУЗЕН В-ЕДРОКЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ“, в точка „Б Втора и последващи линии на лечение“, подточка 2. „Пациенти, неподходящи за провеждане на автоложна ТХСК“ да се добави:
<table>
<tr><th colspan="4">Монотерапия с Glofitamab (през 21 дни)</th></tr>
<tr><th>INN</th><th>Стандартна доза</th><th>Начин на приложение</th><th>Дни на приложение</th></tr>
<tr><td colspan="4">Цикъл 1 (Предварително лечение и постепенно повишаване на дозата)</td></tr>
<tr><td>Предварително лечение с Obinutuzumab</td><td>1 000 mg</td><td>i.v.</td><td>Ден 1</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Glofitamab</td><td>2,5 mg за 4 часа*</td><td>i.v.</td><td>Ден 8</td></tr>
<tr><td>10 mg за 4 часа*</td><td>i.v.</td><td>Ден 15</td></tr>
<tr><td colspan="4">Цикъл 2</td></tr>
<tr><td>Glofitamab</td><td>30 mg за 4 часа*</td><td>i.v.</td><td>Ден 1</td></tr>
<tr><td colspan="4">Цикъл 3 до 12</td></tr>
<tr><td>Glofitamab</td><td>30 mg за 2 часа**</td><td>i.v.</td><td>Ден 1</td></tr>
<tr><td colspan="4">* При пациенти, които са получили CRS при предишната си доза Columvi, продължителността на инфузията може да бъде удължена до 8 часа.
** По преценка на лекуващия лекар, ако предишната инфузия е понесена добре. Ако пациентът е получил CRS при предишна доза, продължителността на инфузията трябва да се запази на 4 часа.</td></tr>
<tr><td colspan="4">Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma | NEJM</td></tr>
</table>
Мотиви:
Направеното предложение е в съответствие с утвърдената кратка характеристика на лекарствения продукт Columvi, INN Glofitamab, от 27.05.2024 г., достъпна на Columvi Annexes, Union Register of medicinal products for human use.</td>
<td>Glofitamab фигурира в тази точка на ФТР. Добавено е приложението на Obinutuzumab преди цикъл 1 и че приложението на Glofitamab трябва да е според КХП на продукта.</td>
<td></td>
</tr>
</table>

“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: 5.2. Линии на лечение, подточка: 5.2.2. Втора и последваща линия на лечение, А. „*Лечение на пациенти с ранен рецидив на ММ и проведени 1-3 предшестващи терапии“*, при пациенти, чувствителни на Bortezomib и/или Lenalidomide **предлагаме да се добавят като отделни точки на нов ред:** • Терапевтичен протокол **Daratumumab + Lenalidomide + Dexamethasone – категория 1** • Терапевтичен протокол **Daratumumab + Bortezomib + Dexamethasone – категория 1** ***Мотиви:*** Одобрена от ЕМА КХП на Darzalex: DARZALEX: • в комбинация с леналидомид и дексаметазон, или бортезомиб и дексаметазон за лечение на възрастни пациенти с мултиплен миелом, които са получили поне една предишна терапия. 2. В Част 3. ЛИМФОИДНИ НЕОПЛАЗИИ, подчаст: ПЛАЗМОКЛЕТЪЧНИ НЕОПЛАЗИИ, Раздел: МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ, точка: 5. Алгоритъм на лечение, подточка: 5.2. Линии на лечение, подточка: 5.2.2. Втора и последваща линия на лечение, А. „*Лечение на пациенти с ранен рецидив на ММ и проведени 1-3 предшестващи терапии“*, при пациенти, които са получили поне две	**Приема се!**	

	предшестващи линии лечение, включващи леналидомид и протеазомен инхибитор и са показали прогресия на заболяването по време на последната терапия. **Предлагаме да се добави като отделна точка на нов ред:** • Терапевтичен протокол **Daratumumab+Pomalidomide+Dexamethasone – категория 1** **Мотиви:** Одобрена от ЕМА КХП на Darzalex: DARZALEX: • в комбинация с помалидомид и дексаметазон за лечение на възрастни пациенти с мултиплен миелом, които са получили една предишна линия на лечение, съдържаща протеазомен инхибитор и леналидомид и са били рефрактерни на леналидомид, или които са получили поне две предишни терапии, включващи леналидомид и протеазомен инхибитор и са показали прогресия на заболяването по време на или след последната терапия. 3. В Част 5. „Приложения ПРИЛОЖЕНИЕ №1 – ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОТОКОЛИ ХРОНИЧНА ЛИМФОЦИТНА ЛЕВКЕМИЯ“, точка А. „Първа линия на лечение“: **3.1.** При пациенти без del(17P)/TP53 мутация, под таблицата за приложение на режима “Ibrutinib + Obinutuzumab”, **да се добави следната таблица с референция под нея, както следва:**		

“Ibrutinib + Rituximab” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Цикъл 2			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Rituximab	50 mg/m^2	i.v.	1
Rituximab	325 mg/m^2	i.v.	2
Цикъл 3-7			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Цикъл 8 и последващ (до прогресия или неприемлива токсичност			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28

Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427411/

3.2. При пациенти без del(17P)/TP53 мутация **да се поправи** „Цикъл 5-16“ **на** „Цикъл 5-15“:

“Ibrutinib + Venetoclax ” (през 28 дни)

Цикъл 5-15			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28

Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200006

Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35196370/

3.3. При пациенти с del(17P)/TP53 мутация, под таблицата за приложение на режима “високодозов Methylprednisolone + Rituximab” (през 28 дни) **да се добави следната таблица с референция под нея, както следва:**

“Ibrutinib + Rituximab” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Цикъл 2			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Rituximab	50 mg/m^2	i.v.	1
Rituximab	325 mg/m^2	i.v.	2
Цикъл 3-7			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Цикъл 8 и последващ (до прогресия или неприемлива токсичност			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28

Long-Term Results of Alliance A041202 Show Continued Advantage of Ibrutinib-Based Regimens Compared with Bendamustine Plus Rituximab (BR) Chemoimmunotherapy https://doi.org/10.1182/blood-2021-153146

Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427411/

3.4. При пациенти с del(17P)/TP53 мутация **да се поправи** „Цикъл 5-16“ **на** „Цикъл 5-15“:

“Ibrutinib + Venetoclax ” (през 28 дни)

Цикъл 5-15			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28

Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities
https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200006

Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35196370/

4. В Част 5. Приложения ПРИЛОЖЕНИЕ №1 – ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОТОКОЛИ МНОЖЕСТВЕН МИЕЛОМ, точка Б. „*Втора линия на лечение“, I. ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С РАНЕН РЕЦИДИВ НА ММ И ПРОВЕДЕНИ 1-3 ПРЕДШЕСТВАЩИ ТЕРАПИИ*, точка 1. „Пациенти, чувствителни на действието на Bortezomib и/или Lenalidomide“, под таблицата за приложение на “Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone” (през 21 дни) **да се добавят следните таблици с референции под тях, както следва:**

Към момента във ФРТ е добавена таблицата за лечение на пациентите с Daratumumab+Bortezomib+Dexamethazone до цикъл 8-ми. **Към нея трябва да се добави:**

„Цикъл 9 и последващ – до прогресия или неприемлива токсичност през 28 дни

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Daratumumab	16 mg/kg т.т	i.v.	1
Или			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1

Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

5. В Част 5. Приложения ПРИЛОЖЕНИЕ №1 – ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОТОКОЛИ МНОЖЕСТВЕН МИЕЛОМ, точка Б. „*Втора линия на лечение“, I. ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С РАНЕН РЕЦИДИВ НА ММ И ПРОВЕДЕНИ 1-3 ПРЕДШЕСТВАЩИ ТЕРАПИИ,* точка 2. „Пациенти, резистентни на действието на Bortezomib“, под таблицата за приложение на “Isatuximab* + Carfilzomib + Dexamethasone” (през 28 дни) **да се добавят следните таблици с референции под тях, както следва:**

“Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-2			
Daratumumab	1 800 mg	s.c.	1, 8, 15, 22
Pomalidomide	4 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22
Цикъл 3-6			
Daratumumab	1 800 mg	s.c.	1, 15
Pomalidomide	4 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22
Цикъл 7 и последващ – до прогресия или неприемлива токсичност			
Daratumumab	1 800 mg	s.c.	1
Pomalidomide	4 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22

Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial - The Lancet Oncology

6. В Част 5. „Приложения ПРИЛОЖЕНИЕ №1 – ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОТОКОЛИ МНОЖЕСТВЕН МИЕЛОМ, точка Б. „*Втора линия на лечение“, I „ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С РАНЕН РЕЦИДИВ НА ММ И ПРОВЕДЕНИ 1-3*

	ПРЕДШЕСТВАЩИ ТЕРАПИИ“, точка 3. „Пациенти, резистентни на действието на Lenalidomide“, **да се добавят следните таблици с референции под тях, както следва:** Във ФТР към момента е добавена таблицата за лечение на пациентите с Daratumumab+Bortezomib+Dexamethazone до цикъл 8-ми. **Към нея трябва да се добави:** „Цикъл 9 и последващ – до прогресия или неприемлива токсичност през 28 дни INN | Стандартна доза | Начин на приложение | Дни на приложение Daratumumab | 16 mg/kg т.т | i.v. | 1 Или Daratumumab | 1800 mg | s.c. | 1 Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org) **7.** В Част 5. „Приложения ПРИЛОЖЕНИЕ №1 – ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОТОКОЛИ МНОЖЕСТВЕН МИЕЛОМ“, точка Б. „*Втора линия на лечение“, I „ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С РАНЕН РЕЦИДИВ НА ММ И ПРОВЕДЕНИ 1-3 ПРЕДШЕСТВАЩИ ТЕРАПИИ“, точка 3. „*Пациенти, резистентни на действието на Lenalidomide“, под таблицата за приложение на “Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethasone” (през 28 дни) **да се добави следната таблица с референция под нея, както следва:** **“Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethasone” (през 28 дни)**		

	Цикъл 1											
	Седмица 1			Седмица 2			Седмица 3			Седмица 4		
	Ден 1	Ден 2	Дни 3–7	Ден 8	Ден 9	Дни 10–14	Ден 15	Ден 16	Дни 17–21	Ден 22	Ден 23	Дни 24–28
Kyprolis (mg/m²)[а]	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Дексаметазон (mg)[б]	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Даратумумаб (интравенозно ИЛИ подкожно)												
i.v. приложение (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
s.c. приложение (mg)	1 800	-	-	1 800	-	-	1 800	-	-	1 800	-	-

	Цикъл 2											
	Седмица 1			Седмица 2			Седмица 3			Седмица 4		
	Ден 1	Ден 2	Дни 3–7	Ден 8	Ден 9	Дни 10–14	Ден 15	Ден 16	Дни 17–21	Ден 22	Ден 23	Дни 24–28
Kyprolis (mg/m²)[а]	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Дексаметазон (mg)[б]	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Даратумумаб (интравенозно ИЛИ подкожно)												
i.v. приложение (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
s.c. приложение (mg)	1 800	-	-	1 800	-	-	1 800	-	-	1 800	-	-

	Цикли 3-6											
	Седмица 1			Седмица 2			Седмица 3			Седмица 4		
	Ден 1	Ден 2	Дни 3–7	Ден 8	Ден 9	Дни 10–14	Ден 15	Ден 16	Дни 17–21	Ден 22	Ден 23	Дни 24–28
Kyprolis (mg/m²)[а]	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Дексаметазон (mg)[б]	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Даратумумаб (интравенозно ИЛИ подкожно)												
i.v. приложение (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
s.c. приложение (mg)	1 800	-	-	-	-	-	1 800	-	-	-	-	-

	Цикли 7 и всички следващи цикли											
	Седмица 1			Седмица 2			Седмица 3			Седмица 4		
	Ден 1	Ден 2	Дни 3–7	Ден 8	Ден 9	Дни 10–14	Ден 15	Ден 16	Дни 17–21	Ден 22	Ден 23	Дни 24–28
Kyprolis (mg/m²)[а]	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Дексаметазон (mg)[б]	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Даратумумаб (интравенозно ИЛИ подкожно)												
i.v. приложение (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
s.c. приложение (mg)	1 800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Daratumumab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial https://ashpublications.org/blood/article/134/5/421/273899/Daratumumab-plus-carfilzomib-and-dexamethasone-in

8. В Част 5. „Приложения, ПРИЛОЖЕНИЕ №1 – ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОТОКОЛИ МНОЖЕСТВЕН МИЕЛОМ“, точка „Б. *Втора линия на лечение“, „ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С КЪСЕН РЕЦИДИВ НА ММ И ПРОВЕДЕНИ ПОВЕЧЕ ОТ 3 ПРЕДШЕСТВАЩИ ТЕРАПИИ“*, под таблицата за приложение на “Teclistamab”, **да се добавят следнита таблица и препоръки с референции под нея, както следва:**

„Схема на прилагане на TALQUETAMB

Таблица 1: Препоръчителна доза TALVEY

Схема на приложение	Фаза	Ден	
Схема с приложение веднъж седмично	Фаза на стъпаловидно повишаване на дозата	Ден 1	
		Ден 3[б]	
		Ден 5[б]	
	Терапевтична фаза	След това веднъж седмично[в]	
Схема с приложение веднъж на 2 седмици	Фаза на стъпаловидно повишаване на дозата	Ден 1	
		Ден 3[б]	
		Ден 5[б]	
	Терапевтична фаза	2 до 7 дни след дозата 0,4 mg/kg и на всеки 2 седмици след това[в]	

[а] Въз основа на действителното телесно тегло, като се прилага подкожно.

[б] Дозата може да се приложи между 2 и 4 дни след предходната доза, а може да се прилож за да отзвучат нежеланите реакции.

[в] Поддържайте минимален интервал от 6 дни между седмичните дози и минимален интер (на всеки 2 седмици) дози.

Talquetamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/384/491033/Talquetamab-a

Coupled-Receptor-Family-C

SWIXX BIOPharma	***Предлагат се следните допълнения:*** 1. Към Част 1. Бенигнени хематологични заболявания, след Болест на Гоше, **да се добави:** **„Дефицит на кисела сфингомиелиназа“** **ДЕФИЦИТ НА КИСЕЛА СФИНГОМИЕЛИНАЗА (ДКСМ) – БОЛЕСТ НА NIEMANN-PICK** **ТИП А, ТИП В И ТИП А/В** **1. Кратки общи и епидемиологични данни** Дефицитът на кисела сфингомиелиназа (ДКСМ), позната в миналото като болест на Niemann-Pick тип А, тип В и тип А/В е лизозомна болест на натрупването. Дължи на дефицит на ензима кисела сфингомиелиназа - резултат от мутация в SMPD1 гена. ДКСМ е сфинголипидоза, характеризираща се с натрупването на сфингомиелин, неестерифициран холестерол, бифосфат и други макромолекули най-често в клетките на ретикулоендотелната система, вътрешните органи и ЦНС. Унаследява се по автозомно рецесивен път. Популационната честота в световен мащаб е 1/100 000 до 1/1 000 000, като някои патогенни варианти на засегнатия ген SMPD1 могат да се проявяват при определени етноси със значително по-висока честота – 1/40 000. **2. Класификация** **Три клинични форми:** • Тип А, известна още като „невронопатна“ или „инфантилна невровисцерална“ форма. Характеризира се с тежко протичане в кърмаческа възраст с хепатомегалия, иктер, повръщане, диария, респираторни инфекции, макулна	**Не се приема** частта за добавяне на дефицит на кисела сфингомиелиназа (точка 1) и точка 2. **Приемат се** точки 3 и 4.	Болестта на Niemann-Pick по своята същност е болест на натрупването, чиито основни клинични прояви са обект на педиатрията и по-точно на детската неврология. Хематологичните промени не са водещи, а маргинални и клиничните хематолози не са водещите специалисти в лечението на тези пациенти. Съществуват много заболявания, които вторично водят до

	дегенерация, регрес в невро-психичното развитие и преживяване до 2-3 г. възраст. Среща се по-често при евреи Ashkenazi. • Тип B или е известна като „не-невронопатна“. Протича с хепатомегалия, чести белодробни инфекции при >80%, тромбоцитопения при >50%, дислипидемия, сърдечно-клапни увреди, остеопения или остеопороза при възрастни. • Тип A/B е описана като междинна (интермедиерна) хронична невровисцерална форма, която се характеризира с хепатоспленомегалия в детска възраст, с увеличени трансаминази, фиброза и цироза. Развитието е нормално до 5-7 г. възраст, след това се изявяват неврологични симптоми - понижен слух, хипотония, хипорефлексия, атаксия, когнитивни нарушения, парези. Преживяемостта е различна. **Клинични форми на ДКСМ** по Geberhiwot T. et al. - Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency - Orphanet J Rare Dis 2023		промени, дори тежки такива, в кръвната картина, но не са обект на специалността клинична хематология. Посочената информация е вярна по своята същност, но нейното място е в ръководство по педиатрия/детска неврология, а не във ФТР по клинична хематология. Съгласно КХП на Luspatercept, както и одобрението от НЗОК, продуктът е показан за пациенти с много нисък, нисък и

	ДКСМ тип А	ДКСМ тип В	ДКСМ тип А/В
Хепатоспленомегалия	+	+	+
Проатерогенен липиден профил	+	+	+
Забавени растеж и пубертетно развитие	не е приложимо	+	+
Тромбоцитопения	+	+	+
Интерстициална белодробна болест	+	+	+
Костно засягане	+	+	+
Чернодробна увреда	+	+	+
Вишнево-червено петно на макулата	+	при някои пациенти	при някои пациенти
Хипотония	+	при някои пациенти	липсва
Невродегенерация	бърза прогресия	бавна прогресия	липсва

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания при поставяне на диагноза

Анамнеза

Физикално изследване

Лабораторни изследвания

• ПКК с ДКК

• Липиден профил

• Биохимия – чернодробна функция

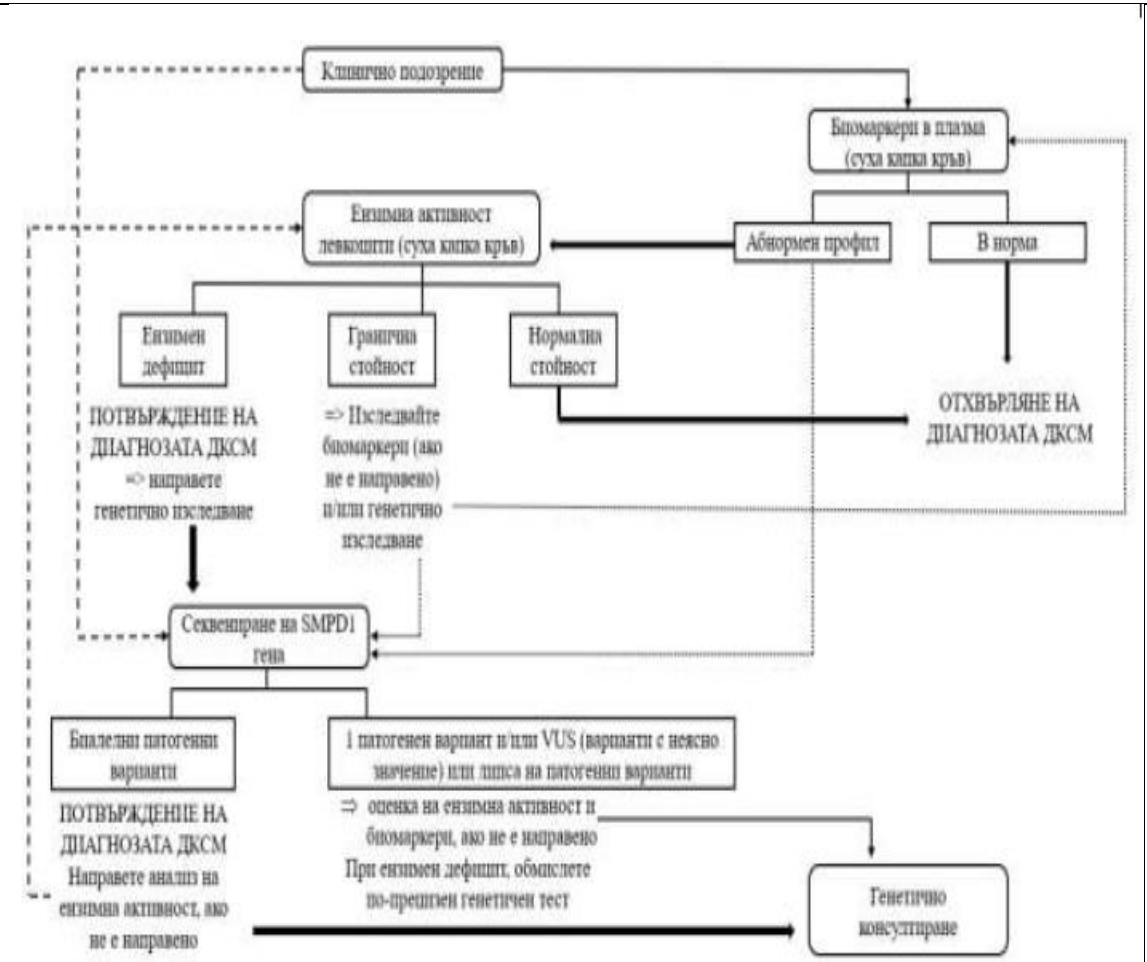
• Суха капка кръв или кръв за изследване на ензимна активност

Образни изследвания

интермедиерен риск МДС **с ринг-сидеробласти**, които имат незадоволителен отговор и/или не са подходящи за лечение с еритропоетинови аналози.

	• Ултразвуково изследване на коремни органи – спленомегалия, хепатомегалия **3.2. Допълнителни изследвания при показания** • ДНК анализ (суха капка кръв) • КТ или ЯМР - спленомегалия, хепатомегалия • Рентгенография или КТ на бял дроб (интерстициална белодробна болест). Функционално изследване на дишането, дифузионен капацитет на белите дробове за въглероден оксид (DLCO). Кислородна сатурация. • Офталмологичен преглед (офталмоскопия) • Оценка на състоянието и функцията на опорно-двигателния апарат • Костно-мозъчно изследване (пенести макрофаги = клетки на Ниман-Пик и/или характерните морско-сини хистиоцити) **3.3. Критерии за поставяне на диагноза. Диагнозата се поставя на базата на:** **Клинико-лабораторни критерии** • намалена активност на ензима кисела сфингомиелиназа - в суха капка кръв или левкоцити **Генетични критерии** • ДНК анализ (суха капка кръв) **Биохимични маркери** (по Geberhiwot T. et al. - Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency - Orphanet J Rare Dis 2023) Няколко плазмени биомаркери показват абнормно високи нива при ДКСМ. Въпреки липсата на специфичност на някои от тях и в случай, че провеждането на изследването е достъпно, тестването им би могло да даде на клинициста ориентация за диагнозата преди или едновременно с определянето на активността на ензима кисела сфингомиелиназа.		

	Към момента е установено, че най-специфичният биохимичен маркер при ДКСМ е сфингозин фосфорилхолин (SPC) наричан още лизосфингомиелин (lyso-SM, lyso-SPM). Достъпно е определянето на нивата с тест със суха капка кръв. При възможност изследването му може да се комбинира с тест за N-палмитоил-О-фосфохолин-серин (PPCS). Хитотриозидаза (в плазма) – неспецифичен маркер за ДКСМ. **3.4. Алгоритъм за лабораторна диагностика на ДКСМ** (по Geberhiwot T. et al. – Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency - Orphanet J Rare Dis 2023)		



4. Диференциална диагноза

• Болест на Gaucher (препоръчва се едновременното изследване на суспектните пациенти за болест на Gaucher и ДКСМ, поради припокриващите се симптоми)

• Болест на Niemann-Pick тип C

• Чернодробни заболявания, в т.ч. инфекциозни (хроничен хепатит B)

• Лимфом и други неоплазми

	5. Принципи и алгоритъм на лечение **5.1. Терапия, модифицираща хода на заболяването** **Olipudase alfa*** е първата и единствена ензим-заместваща терапия (ЕЗТ) за лечение на проявите на ДКСМ, извън ЦНС при педиатрични и възрастни пациенти. Olipudase alfa е рекомбинантна човешка кисела сфингомиелиназа, която намалява кумулирането на сфингомиелин в органите при пациенти с ДКСМ. Olipudase alfa е само за интравенозно приложение. Дозата на olipudase alfa се основава на актуалното телесно тегло за пациент с индекс на телесна маса (ИТМ) ≤ 30 или оптималното телесно тегло за пациент с ИТМ > 30. Лечението с olipudase alfa трябва винаги да се започва чрез схема за повишаване на дозата, за да се сведе до минимум рискът от реакции, свързани с инфузията. Препоръчителната начална доза olipudase alfa е 0,1 mg/kg за възрастни, препоръчителната поддържаща доза е 3 mg/kg на всеки 2 седмици. За педиатрични пациенти препоръчителната начална доза Olipudase alfa е 0,03 mg/kg, а препоръчителната поддържаща доза - 3 mg/kg на всеки 2 седмици. Лечението с olipudase alfa трябва да се провежда в съответствие с препоръките предоставени в кратката характеристика на продукта. **5.2. Симптоматично лечение, поддържащи грижи, палиативни грижи** • Спленектомия трябва да се избягва. • При нужда – овладяване на гастроинтестинално кървене. • Лечение на белодробните инфекции. Кислородна терапия при показания • Диета за осигуряване на необходимия калориен прием и при дисфагия Аналгетици **5.3. Експериментално лечение**		

	• Трансплантация на хемопоетични стволови клетки **7. Оценка на състоянието и проследяване** (по Geberhiwot T. et al. - Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency - Orphanet J Rare Dis 2023**)** **7.1. Роля на мултидисциплинарния екип** Оценката на състоянието и проследяването на пациентите с ДКСМ цели управление на усложненията и подобряване на качеството на живот. В наблюдението на тези пациенти, участва мултидисциплинарен екип, който при възможност е препоръчително да се състои от: хематолог, гастроентеролог, невролог, пулмолог, общопрактикуващ лекар, генетик, ортопед, кардиолог, психиатър/клиничен психолог и др. Наблюдението се осъществява според индивидуалните нужди на пациентите. **7.2. Насоки за оценка на състоянието и проследяване, съобразени с наличните възможности и индивидуалните нужди на пациента** **7.2.1. При поставяне на диагнозата** • Анамнеза за установяване на естествения ход на заболяването – манифестация, тежест, прогресия • Уточняване на хранителен режим и навици Физикален преглед – ръст, темп на растеж и развитие, неврологично засягане, органомегалия, коремна болка, умора, хеморагична диатеза • Лабораторни изследвания - чернодробни трансаминази (AST, ALT), албумин, фактори на кръвосъсирването за оценка на чернодробната функция. ПКК за установяване на тромбоцитопения, левкопения, анемия. Липиден профил • Оценка на състоянието и функцията на дихателната система, в т.ч. ФИД, образни изследвания (Rö-графия, КТ), белодробни инфекции, оценка на задуха		

	• Оценка на състоянието и функцията на опорно-двигателния апарат, в т.ч. фрактури, костно-ставни болки, мускулна хипотония • Оценка на неврологичното засягане – функция на ЦНС, честота на главоболието • Офталмоскопия – наличие/липса на вишнево-червено петно на макулата • Оценка на сърдечната функция (при възрастни пациенти) – ЕКГ, Ехо-КГ, коронарна ангиография при индикации • Образни изследвания (при показания) - рентгенологична оценка на размерите на черния дроб и слезката. Чернодробна еластография или FibroScan за оценка на чернодробната фиброза и цироза. • Оценка на гълтателната функция при рисковите пациенти. Наличие на дисфагия. • Оценка на развитието и когницията • Невропсихиатрична оценка **7.2.2. При последващо проследяване** • Оценка на прогресията на заболяването. Оценка на ефекта от терапията, придържането към терапията, проява на нежелани лекарствени реакции – при всяка визита (препоръчително на 6 или на 12 месеца) • Уточняване на хранителен режим и навици – препоръчително при всяка визита • Физикален преглед – ръст, темп на растеж и развитие, неврологично засягане, органомегалия, коремна болка, умора, хеморагична диатеза – при всяка визита (препоръчително на 6 или на 12 месеца) • Лабораторни изследвания (поне веднъж годишно) - чернодробни трансаминази (AST, ALT), албумин, фактори на кръвосъсирването за оценка на чернодробната функция. ПКК за установяване на тромбоцитопения, левкопения, анемия. Липиден профил. • Оценка на състоянието и функцията на дихателната система, в т.ч. ФИД (веднъж		

	годишно), образни изследвания: Rö-графия, КТ (веднъж на 2 - 4 години), белодробни инфекции (при всяка визита), оценка на задуха (при всяка визита) • Оценка на състоянието и функцията на опорно-двигателния апарат, в т.ч. фрактури, костно-ставни болки, мускулна хипотония (при всяка визита) • Оценка на неврологичното засягане – функция на ЦНС, честота на главоболието (веднъж годишно) • Оценка на сърдечната функция (при възрастни пациенти) – коронарна ангиография при индикации, ЕКГ, Ехо-КГ (веднъж на 3-5 години) • Образни изследвания (при показания) - рентгенологична оценка на размерите на черния дроб и слезката. Чернодробна еластография или FibroScan за оценка на чернодробната фиброза и цироза. • Оценка на гълтателната функция при рисковите пациенти. Наличие на дисфагия. Оценка веднъж на 6 месеца при педиатрични пациенти и на 12 месеца при липса на симптоми или стабилизиране на състоянието. • Оценка на развитието и когницията – оценка на всяка визита (препоръчително на 6 месеца при педиатрични пациенти и на 12 месеца при възрастни пациенти) • Невропсихиатрична оценка – на 6-12 месеца *Източници:* *1. Geberhiwot T, Wasserstein M, Wanninayake S, Bolton SC, Dardis A, Lehman A, Lidove O, Dawson C, Giugliani R, Imrie J, Hopkin J, Green J, de Vicente Corbeira D, Madathil S, Mengel E, Ezgü F, Pettazzoni M, Sjouke B, Hollak C, Vanier MT, McGovern M,*		

	Schuchman E. Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease types A, B and A/B). Orphanet J Rare Dis. 2023 Apr 17;18(1):85. doi: 10.1186/s13023-023-02686-6. PMID: 37069638; PMCID: PMC10108815. *2. Българска Неврология, том 24, допълнение 4, юни, 2023 – Национален консенсус за диагностика и лечение на болестите с натрупване в лизозомите с неврологични изяви – под редакцията на Акад. Проф. Д-р И. Миланов, д.м.н., Проф. Д-р в. Божинова, д.м., Проф. Д-р И. Търнев, д.м.н.* *3. Xenpozyme® (olipudase alfa) – SmPC https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xenpozyme* 2. Предлага се към раздел „МДС“, в т. 4.2.1. следната редакция на текста, свързана с привеждането в съответствие на същия с кратката характеристика на лекарствения продукт *Luspatercept*: “**Luspatercep**t - еритроиден матуриращ агент: Прилага се при трансфузионно-зависими пациенти с много нисък, нисък и интермедиерен риск МДС” 3. Предлага се в целия текст да бъде премахната „*****“ след *avapritinib*, тъй като лекарствения продукт е включен в Приложение 2 на ПЛС и се заплаща от НЗОК 4. Предлага се в целия текст да бъде премахната „*****“ след *zanubrutinib*, тъй като лекарствения продукт е включен в Приложение 2 на ПЛС и се заплаща от НЗОК		

Суидиш Орфан Биовитрум - Клон България	***Предлагат се следните промени:*** 1. В частта: „Имунна тромбоцитопения“, точка 5. „Алгоритъм на лечение подточка“, подточка 5.2. „Линии на лечение“, подточка 5.2.2. „Втора линия на лечение“, част „Агонисти на тромбопоетиновия рецептор (TPO-RAs):“, **текстът** "Avatrombopag - перорално в начална доза 20/40 mg дневно; в зависимост от клиничния ефект дозата варира от 5-40 mg на ден" **да се промени както следва** "*Avatrombopag - първоначално се стартира с 20 mg дневно, като дозата се титрира в граници от 20 mg седмично до 40 mg дневно до постигане на клиничен ефект*" *Източник*: *Doptelet, INN-avatrombopag (europa.eu)* 2. В Част 1. „Бенигнени хематологични заболявания“, подчаст „Пароксизмална нощна хемоглобинурия (СИНДРОМ НА MARCHIAFAVA-MICHELI)“, точка 5. „Алгоритъм на лечение“, подточка 5.2. „Подкрепяща/ поддържаща и имуносупресивна терапия“, подточка „антикоагуланти (при специфични ситуации):“, **текстът на втората подточка** "терапията на тромбози в атипични места изисква локална или системна лизисна терапия и започване на лечение с Eculizumab", **да се промени, както следва**: "*терапията на тромбози в атипични места изисква локална или системна лизисна терапия и започване на лечение с инхибитор на комплемента"* **Мотиви:**	**Приема се!**	

	Това предложение се базира на новата индикация на Pegcetacoplan като първа линия на лечение на пациенти с ПНХ, така че пациентите с висок риск от тромбози могат да се възползват както от C5 инхибитори (Eculizumab, Ravulizumab), така и от C3 инхибитори (Pegcetacoplan). В допълнение са налични доказателства, подкрепящи ползите на Pegcetacoplan по отношение редукцията на тромбози и нормализиране на D—димери във фазите на клинични изпитвания и реалната клинична практика. *Източници:* *Kelly, R.J., et al. Thrombosis and meningococcal* infection rates in pegcetacoplan-treated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the clinical trial and postmarketing settings. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis.* 2024.8(4):102416. Kelly, R., et al. P786: Thrombosis and meningococcal infection rates in Pegcetacoplan patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the clinical trial and post-marketing settings. *HemaSphere.* 2023.7(S3):e66610c4. Weitz I, Al-Adhami M, Min J, et al. Patients with hemoglobinuria treated with pegcetacoplan show improvements in D-dimer normalization and decrease in incidence of thrombosis. Poster presented at: European Hematology Association; June 9-17, 2022; Vienna, Austria. Wong, R.S.M., et al. Pegcetacoplan controls hemolysis in complement inhibitor-naive patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv.* 2023.7(11):2468-2478. Patriquin, C.J., et al. Safety and efficacy of pegcetacoplan in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria over 48 weeks: 307 Open-Label Extension Study. *Adv Ther.* 2024.41(5):2050-2069.		

	Wong, R.S.M., et al. Inhibition of c3 with pegcetacoplan results in normalization of hemolysis markers in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Hematol.* 2022.101(9):1971-1986. Dingli, D., et al. Increased D-dimer normalization and reduced incidence of thrombosis in pegcetacoplan-treated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: week 48 interim results from the 307 long-term extension study. in *Thrombosis and Hemostasis Summit of North America*. 2022. Chicago, IL. Panse, J., et al. Thrombosis and meningococcal infection rates in pegcetacoplan patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the post-marketing setting. in *European Hematology Assosciation*. 2024. Madrid, Spain. 3. В Част 1. „Бенигнени хематологични заболявания“, подчаст „Пароксизмална нощна хемоглобинурия (СИНДРОМ НА MARCHIAFAVA-MICHELI)“, точка 5. „Алгоритъм на лечение“, подточка 5.2. „Подкрепяща/ поддържаща и имуносупресивна терапия“, **текстът на подточка „**имуносупресори (при ПНХ/АА)**“ да се промени, както следва:** "*имуносупресори ± инхибитор на комплемента.*" *Източник:* *Br J Haematol. 2024;204:784–804* *British Journal of Haematology | Wiley Online Library* Цитат от предоставения източник: “A significant PNH clone is often associated with clinical or laboratory evidence of haemolysis, or thrombosis, requiring consideration for anti-complement treatment.”		

	4. В Част 1. „Бенигнени хематологични заболявания“, подчаст „Пароксизмална нощна хемоглобинурия (СИНДРОМ НА MARCHIAFAVA-MICHELI)“, точка 5. „Алгоритъм на лечение“, подточка 5.3. Терапия, променяща хода на заболяването, **в подточка** 5.3.2. „*C3 инхибитор на комплемента*:“, **текстът** "Pegcetacoplan* - прилага се като втора линия терапия при пациенти с ПНХ, които са анемични след провеждано лечение с C5 инхибитори в продължение на най-малко три месеца." **да се промени, както следва:** "*Pegcetacoplan - прилага се като първа или втора линия терапия. Първа линия - като монотерапия при лечение на възрастни пациенти с пароксизмална нощна хемоглобинурия, които имат хемолитична анемия. Втора линия - при лечение на възрастни пациенти с пароксизмална нощна хемоглобинурия, които са анемични след провеждано лечение с C5 инхибитор в продължение на най-малко три месеца."* Новата индикация (първа линия терапия) е одобрена от EMA на 06.05.2024г. *Източници:* *Aspaveli® (pegcetacoplan) approved in Europe for use among treatment naïve adult patients with PNH | Sobi* *ASPAVELI, INN-pegcetacoplan (europa.eu)* 5. В Част 3. „Лимфоидни неоплазии“, подчаст „Дифузен В-едроклетъчен лимфом“, точка 5. „Алгоритъм на лечение“, подточка 5.2. „Линии на лечение“, подточка 5.2.2. „Втора линия на лечение“, в част „Други препоръчителни режими:“, **текстът** "Loncastuximab tesirine*" **да се промени, както следва:** *"Zynlonta (INN Loncastuximab tesirine) - като монотерапия е показан за лечение*		

	на възрастни пациенти с рецидивирал или рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) и високостепенен В-клетъчен лимфом (high-grade B-cell lymphoma, HGBL), като препоръчителната доза Zynlonta е 0,15 mg/kg на всеки 21 дни за 2 цикъла, а след това 0,075 mg/kg на всеки 21 дни за последващите цикли до прогресия или неприемлива токсичност." *Източник:* Zynlonta, INN-loncastuximab-tesirine (europa.eu)		
ФАРМИМПОРТ	**Предлага се** да бъде създадена нова глава във ФТР с наименование „Хемолитична болест“		Няма необходимост от промяна на структурата на ФТР.
„НОВАРТИС БЪЛГАРИЯ“ ЕООД	***Направени са следните предложения за промени:*** 1. В Част 1. „Бенигнени хематологични заболявания“, подчаст „Пароксизмална нощна хемоглобинурия (СИНДРОМ НА MARCHIAFAVA-MICHELI)“, точка 5. „Алгоритъм на лечение“, подточка 5.3. „Терапия, променяща хода на заболяването“, текстът на подточка 5.3.3. „Инхибитор на фактор В (Iptacopan**): одобрен от FDA за първа и втора линия терапия 2x 200 mg p.o./ден“ **да бъде изцяло заменен, както следва:** **„5.3.3. Инхибитор на фактор В:** • Iptacopan* - одобрен за първа и втора линия терапия; 2 x 200 mg p.o./ден Пациенти, преминаващи от лечение с анти-C5 (Eculizumab, Ravulizumab) или други ПНХ терапии към Iptacopan.	**Приемат се точка 1 и 4.** **Точки 2 и 3 не се приемат.**	Въпреки специфичния си механизъм на действие, Asciminib остава *BCR::ABL1* инхибитор по своята същност. Предложените промени съдържат вярна информация, която обаче не намираме необходимост да

	За да се намали потенциалният риск от хемолиза при внезапно преустановяване на лечението: - При пациенти, преминаващи от лечение с Eculizumab, приемът на Iptacopan трябва да започне не по-късно от 1 седмица след последната доза Eculizumab. - При пациенти, преминаващи от лечение с Ravulizumab, приемът на Iptacopan трябва да започне не по-късно от 6 седмици след последната доза Ravulizumab.“ 2. В Част 2. „Миелоидни неоплазии“, подчаст „Хронична миелоидна левкемия“, точка 5. „Оценка на терапевтичен отговор“, подточка 5.2. „Задължителни изследвания за оценка на терапевтичен отговор“, **в подточка** 5.2.3.2. „При пациенти на втора линия лечение:“, **текстът** „смяна на ТКИ с инхибитор на BCR-ABL1 тирозин-киназа - Asciminib 40 mg два пъти дневно“**, се заменя със следния текст: „смяна на ТКИ с единствения BCR::ABL1 инхибитор, който специфично таргетира BCR::ABL1 миристоилния джоб - Asciminib 40 mg два пъти дневно“** 3. В Част 2. „Миелоидни неоплазии“, подчаст „Хронична миелоидна левкемия“, точка 5. „Оценка на терапевтичен отговор“, подточка 5.2. „Задължителни изследвания за оценка на терапевтичен отговор“, в подточка 5.2.4.2. „При пациенти на втора и последваща линия лечение:“ **текстът** „Смяна на ТКИ с инхибитор на BCR-ABL1 тирозин-киназа - Asciminib 40 mg два пъти дневно след употреба на два или повече ТКИ“, **се заменя със следния текст: „Смяна на ТКИ с единствения BCR::ABL1 инхибитор, който специфично таргетира BCR::ABL1 миристоилния джоб - Asciminib 40 mg два пъти дневно след употреба на два или повече ТКИ“**		присъства в текста на настоящето ФТР.

	4. В ПРИЛОЖЕНИЕ №1 – „ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОТОКОЛИ ХРОНИЧНА МИЕЛОИДНА ЛЕВКЕМИЯ (ХМЛ)“, част „*ВТОРА И ПОСЛЕДСТВАЩА ЛИНИЯ НА ЛЕЧЕНИЕ НА ХМЛ В ХРОНИЧНА ФАЗА*“ изписването на **„Asciminib*”, се заменя, както следва: „Asciminib”**		

..... 2024 г.

АЛБЕНА КИРКОВА:

и.д. Главен секретар на НСЦРЛП