

Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти

СПРАВКА

ЗА ОТРАЗЯВАНЕ НА ПОСТЪПИЛИТЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ И СТАНОВИЩА ОТ ОБЩЕСТВЕНИТЕ КОНСУЛТАЦИИ ПО ПРОЕКТ НА НАРЕДБА ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА НАРЕДБА № 3 ОТ 19.09.2019 Г. ЗА ПРИЕМАНЕ НА ФАРМАКО-ТЕРАПЕВТИЧНО РЪКОВОДСТВО ПО КЛИНИЧНА ХЕМАТОЛОГИЯ

№	Дата и начин на постъпване на становището (официално, по ел. поща, чрез Портала за обществен и консултации и т.н.)	Име на лице/наименование ЮЛ	Декларирани данни дали лицето действа от свое име или защитава позиция от името на друго лице/група лица	Предложения и становища	Приети/неприети	Мотиви
1.	03.07.2026 г. по електронната поща на НСЦРЛП	ФАРМИМПОРТ АД	☐ Лицето действа от свое име ☒ Лицето защитава позиция от името на друго лице/група лица: <i>Правата на българските пациенти за достъп до навременно, правилно,</i>	1. В раздел „Хемофилия А и В“, т. 5.2. Коагулационни фактори: В Таблица 3, в която са посочени дозите при лечение при необходимост, да отпаднат текстовете относно лекарствените продукти efanesoctocog alfa, emicizumab и marstacimab:	1. Не се приема	1. Заглавието в таблицата е променено от „Лечение при необходимост“ на „Дозиране“. Към изречението преди таблицата е добавено „и нефакторни терапии“

			подходящо и качествено лечение с регистрираните в РБ лекарствени продукти	<table><tr><td>~~Efanesoctocog alfa (FVIII-Fc-VWF-XTEN)~~</td><td>D66</td><td>Препоръчителната доза за рутинна профилактика при възрастни и деца е 50 IU/kg телесно тегло, прилагана веднъж седмично.</td></tr></table>	~~Efanesoctocog alfa (FVIII-Fc-VWF-XTEN)~~	D66	Препоръчителната доза за рутинна профилактика при възрастни и деца е 50 IU/kg телесно тегло , прилагана веднъж седмично .		
~~Efanesoctocog alfa (FVIII-Fc-VWF-XTEN)~~	D66	Препоръчителната доза за рутинна профилактика при възрастни и деца е 50 IU/kg телесно тегло , прилагана веднъж седмично .							
				<table><tr><td>~~Emicizumab~~</td><td>D66</td><td>Дозата в mg и обемът в ml трябва да се изчислят както следва: - Натоварваща доза (3 mg/kg) веднъж седмично през първите 4 седмици: Телесно тегло на пациента (kg) x доза (3 mg/kg) = общо количество (mg) emicizumab за приложение - Последвано от поддържаща доза 1,5 mg/kg веднъж седмично, 3 mg/kg на всеки две седмици или 6 mg/kg на всеки четири седмици, от седмица 5 нататък: Телесно тегло на пациента (kg) x доза (1,5; 3 или 6 mg/kg) = общо количество (mg) emicizumab за приложение. Общият обем emicizumab, който трябва да се инжектира подкожно, се изчислява, както следва: Общо количество (mg) emicizumab за приложение ÷ концентрация на флакона (mg/ml) = общ обем emicizumab (ml) за инжектиране. Не трябва да се прилага обем над 2 ml на инжекция.</td></tr></table>	~~Emicizumab~~	D66	Дозата в mg и обемът в ml трябва да се изчислят както следва: - Натоварваща доза (3 mg/kg) веднъж седмично през първите 4 седмици: Телесно тегло на пациента (kg) x доза (3 mg/kg) = общо количество (mg) emicizumab за приложение - Последвано от поддържаща доза 1,5 mg/kg веднъж седмично, 3 mg/kg на всеки две седмици или 6 mg/kg на всеки четири седмици, от седмица 5 нататък: Телесно тегло на пациента (kg) x доза (1,5; 3 или 6 mg/kg) = общо количество (mg) emicizumab за приложение. Общият обем emicizumab, който трябва да се инжектира подкожно, се изчислява, както следва: Общо количество (mg) emicizumab за приложение ÷ концентрация на флакона (mg/ml) = общ обем emicizumab (ml) за инжектиране. Не трябва да се прилага обем над 2 ml на инжекция.		
~~Emicizumab~~	D66	Дозата в mg и обемът в ml трябва да се изчислят както следва: - Натоварваща доза (3 mg/kg) веднъж седмично през първите 4 седмици: Телесно тегло на пациента (kg) x доза (3 mg/kg) = общо количество (mg) emicizumab за приложение - Последвано от поддържаща доза 1,5 mg/kg веднъж седмично, 3 mg/kg на всеки две седмици или 6 mg/kg на всеки четири седмици, от седмица 5 нататък: Телесно тегло на пациента (kg) x доза (1,5; 3 или 6 mg/kg) = общо количество (mg) emicizumab за приложение. Общият обем emicizumab, който трябва да се инжектира подкожно, се изчислява, както следва: Общо количество (mg) emicizumab за приложение ÷ концентрация на флакона (mg/ml) = общ обем emicizumab (ml) за инжектиране. Не трябва да се прилага обем над 2 ml на инжекция.							
				<table><tr><td>~~Marstacimab~~</td><td>D66</td><td>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.</td></tr></table>	~~Marstacimab~~	D66	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.		
~~Marstacimab~~	D66	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.							

				Аргументи: В таблица 3 са посочени само дози за лечение при режим „при необходимост“. Посочените дози за efanesoctocog alfa, emicizumab и marstacimab са за лечение при режим „профилактика“, а не са за лечение при режим „лечение при необходимост“. Дозите за лечение при режим „профилактика“ са описани в т. 6. „Профилактика при хемофилия“ и не следва да фигурират тук. 2. В раздел „Хемофилия А и В“, т. 5.4.1. Препоръчителни пикови нива на плазмения фактор и продължителност на терапията: Предлагаме да се промени името на точката на: 5.4.1. „Препоръчителни пикови плазмени нива на фактори на кръвосъсирване и продължителност на терапията“ Аргументи: В клиничната практика се използва терминът „плазмени нива на фактори на кръвосъсирване“. В сегашния му вид текстът не е коректен и може да бъде тълкуван неправилно. 3. В раздел „Хемофилия А и В“, т. 5.4.1. Препоръчителни пикови нива на плазмения фактор и продължителност на терапията: Да се посочи изрично като забележка, че съгласно КХП след приложение на efanesoctocog alfa (FVIII-Fc-VWF-XTEN) се изисква определяне активността на FVIII с тест, специфичен само за този продукт. При използване на хромогенния тест или едноетапния коагулационен тест с реагент Actin-FS, резултатът се разделя на 2,5, за да се изчисли приблизителното ниво на активност на фактор VIII на пациента. Трябва да се отбележи, че този коефициент на преобразуване представлява само приблизителна оценка (средно съотношение хромогенен	2. Приема се 3. Не се приема	3. В таблицата не се коментират лекарствени продукти. Тук не е мястото за добавяне на предложената информация
--	--	--	--	---	--	--

			тест/едноетапен коагулационен тест Actin-FSL: 2,53; SD: 1,54; Q1: 1,98; Q3: 2,96; N=3 353). Аргументи: Осигуряване на съответствие с КХП на efanesoctocog alfa (FVIII-Fc-VWF-XTEN) и избягване на потенциални грешки при тълкуване на резултатите 4. В раздел „Хемофилия А и В“, т. 5.6. Оперативни интервенции, 5.6.1. Схема за приложение на коагулационни фактори чрез продължителна инфузия при възрастни с хемофилия А и „голяма“ оперативна интервенция и 5.6.2. Схема за приложение на коагулационни фактори чрез болусна инфузия при възрастни с хемофилия А и В и „голяма“ оперативна интервенция: В т. 5.6 към настоящият текст: „при хемофилия А заместителното лечение може да се прилага като постоянна инфузия след първоначален болус; препаратът се зарежда в спринцовката на перфузора и се изчислява скоростта на инфузия по следната формула: скорост (IU/kg/час) = клирънс (ml/kg/час) x желано ниво на FVIII; клирънсът на плазмения FVIII е 4.5 ml/kg/час, а на рекомбинантния FVIII е 3.0 ml/kg/час; поради известен риск от тромбофлебит на инфузионното място към разтвора се прибавя ниска доза нефракциониран хепарин 2.0-5.0 U/ml.“ Предлагаме следното допълнение: „За efanesoctocog alfa дозата се изчислява по следната формула: Изчислено увеличение на фактор VIII (IU/dl или % от нормата) = $50 \text{ IU/kg} \times 2 \text{ (IU/dl на IU/kg)}$“. След приложение на efanesoctocog alfa се изисква определяне на активността на FVIII с едноетапен коагулационен тест. Аргументи:	4. Приема се	
--	--	--	---	--------------	--

			- Посочената в КХП формула за определяне на дозата на efanesoctocog alfa се различава от тази за определяне на дозата при останалите продукти, съдържащи FVIII. - Посочената в КХП доза на efanesoctocog alfa при оперативни интервенции е различна. - Съгласно КХП след приложение на efanesoctocog alfa се изисква определяне на активността на FVIII с едноетапен коагулационен тест. 5. В раздел „Хемофилия А и В“: С оглед включването на efanesoctocog alfa в настоящото ФТР да бъдат включени ясни критерии за <u>безопасна промяна</u> на терапията на пациенти с хемофилия А при преминаване от терапия с продукт, съдържащ FVIII, към терапия с efanesoctocog alfa и обратно. Аргументи: - Съгласно КХП след приложение на efanesoctocog alfa се изисква определяне активността на FVIII с едноетапен коагулационен тест. Необходимо е да се изготвят критерии за съпоставимост на резултатите при определяне активността на FVIII. - Следва да се посочи изрично, че съгласно КХП формулата за определяне на дозата на efanesoctocog alfa се различава от формулата за определяне на дозата на FVIII. - Посочените в КХП дози на efanesoctocog alfa са различни от дозите на останалите лекарствени продукти, съдържащи FVIII, за същите състояния 6. В раздел „Хемофилия с инхибитори“ 5.3.1. Препоръки преди започване на ИИТ, към съществуващия текст: - Кръвоизливите да бъдат лекувани с rFVIIa, за да се избегне покачване на титъра на инхибиторните антитела в резултат на анамнестичен отговор - при първа линия ИИТ да се използва същият концентрат на FVIII, който пациентът е получавал по време на развитие на инхибитора	5. Не се приема 6. Не се приема	5. Информацията, свързана с приложението на с efanesoctocog alfa е налична в КХП. 6. Предложените изречения не следва да бъдат включвани, тъй като не са относими към съдържанието на абзаца. Последният разглежда препоръчителния избор
--	--	--	---	---	--

				Предлагаме да се добави: - Плазмените фактори могат да се използват за лечение във всички терапевтични режими – профилактика, „лечение при необходимост“ и индукция на имунен толеранс. - Рекомбинантните фактори могат да се използват в само в терапевтични режими профилактика и „лечение при необходимост“. В КХП на рекомбинантните фактори няма одобрено показание за индукция на имунен толеранс (ИИТ). За някои рекомбинантни фактори в КХП е посочено изрично, че няма опит с ИИТ, а при други продукти е отбелязано единствено, че са провеждани проучвания за ИИТ. 7. В раздел „Болест на von Willebrand“, т. 5.2.4. Лекарствени коагулационни фактори: Предлагаме в таблицата на ред „VONICOG ALFA“, колона „ДОЗА“: 1. Да се добави следният текст: „Забележка: За постигане на корекция на хемостазата, ако нивата на FVIII:C са < 40% или са неизвестни, rVWF трябва да се приложи в комбинация с rFVIII.“ 2. Да се коригира текста за дозата при лека хеморагия:		на FVIII концентрат при започване на индукция на имунен толеранс, а не регулаторните показания на отделните лекарствени продукти. Освен това обобщаването на плазмените и рекомбинантните FVIII продукти по отношение на ИИТ не е коректно от регулаторна гледна точка, тъй като информацията в кратките характеристики на продуктите не е еднаква за всички лекарствени продукти. Поради това добавянето на тези изречения не внася допълнителна яснота и би могло да доведе до неправилно тълкуване.
					7.1. Не се приема 7.2. Приема се	7.1 Текстът в таблицата е от КХП и съдържа предложената за добавяне информация

				„Първоначална доза 40 до ~~80~~ IU/kg телесно тегло“ На: „Първоначална доза 40 до 50 IU/kg телесно тегло“ <table><tr><th>INN</th><th>ДОЗА</th></tr><tr><td rowspan="10">VONICOG ALFA* (Съдържа rVWF)</td><td>Забележка:</td></tr><tr><td>За постигане на корекция на хемостазата, ако нивата на FVIII:C са < 40% или са неизвестни rVWF, трябва да се приложи в комбинация с rFVIII.</td></tr><tr><td><u>Лека Хеморагия</u></td></tr><tr><td>Първоначална доза</td></tr><tr><td>40 до ~~80~~ 50 IU/kg телесно тегло.</td></tr><tr><td>Последваща доза</td></tr><tr><td>40 до 50 IU/kg на всеки 8 до 24 часа (или докато се счита за клинично необходимо)</td></tr><tr><td><u>Тежка Хеморагия</u></td></tr><tr><td>Първоначална доза 50 до 80 IU/kg</td></tr><tr><td>Последваща доза 40 до 60 IU/kg на всеки 8 до 24 часа, приблизително за 2 – 3 дни</td></tr><tr><td><u>Профилактика</u></td></tr><tr><td>40 до 60 IU/kg, прилагани два пъти седмично.</td></tr><tr><td><u>Преди операция</u></td></tr><tr><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</td></tr></table>	INN	ДОЗА	VONICOG ALFA* (Съдържа rVWF)	Забележка:	За постигане на корекция на хемостазата, ако нивата на FVIII:C са < 40% или са неизвестни rVWF, трябва да се приложи в комбинация с rFVIII.	<u>Лека Хеморагия</u>	Първоначална доза	40 до ~~80~~ 50 IU/kg телесно тегло.	Последваща доза	40 до 50 IU/kg на всеки 8 до 24 часа (или докато се счита за клинично необходимо)	<u>Тежка Хеморагия</u>	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	<u>Профилактика</u>	40 до 60 IU/kg, прилагани два пъти седмично.	<u>Преди операция</u>	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		
INN	ДОЗА																						
VONICOG ALFA* (Съдържа rVWF)	Забележка:																						
	За постигане на корекция на хемостазата, ако нивата на FVIII:C са < 40% или са неизвестни rVWF, трябва да се приложи в комбинация с rFVIII.																						
	<u>Лека Хеморагия</u>																						
	Първоначална доза																						
	40 до ~~80~~ 50 IU/kg телесно тегло.																						
	Последваща доза																						
	40 до 50 IU/kg на всеки 8 до 24 часа (или докато се счита за клинично необходимо)																						
	<u>Тежка Хеморагия</u>																						
	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																						
<u>Профилактика</u>																							
40 до 60 IU/kg, прилагани два пъти седмично.																							
<u>Преди операция</u>																							
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. Аргументи: - В КХП на продукта е изрично посочено, че при неизвестни нива на FVIII:C или по-ниски от 40% към rVWF трябва да се добави rFVIII. - Посочената доза rVWF в КХП на продукта при лека хеморагия е до 50 IU/kg телесно тегло. 8. В Раздел „Болест на von Willebrand“: Предлагаме т.6 „Проследяване“, да се допълни, като за пациенти с болест на von Willebrand се включат количествени критерии и показатели за определяне на изходното ниво на FVIII (FVIII:C) преди започване на лечението. На тази база следва ясно да се регламентира, че при лечение с vonicog alfa е необходимо прилагането и на rFVIII, в зависимост от нивата на FVIII:C: ▪ При нива на FVIII:C < 40% или при неизвестни нива на FVIII:C е необходимо прилагането на rFVIII заедно с първата инфузия за да се постигне хемостатично ниво на FVIII:C в плазмата. Аргументи: В КХП на vonicog alfa изрично е посочено: “...Не може да се гарантира хемостаза, докато коагулационната активност на фактор VIII (FVIII:C) не достигне поне 0,4 IU/ml ($\geq 40\%$ от нормалната активност)...“, „...Ако изходното ниво на FVIII:C в плазмата на пациента е < 40% или е неизвестно и при всички случаи, когато трябва да се постигне бързо коригиране на хемостазата... е необходимо да се приложи продукт с рекомбинантен фактор VIII заедно с първата инфузия ..., за да се постигне хемостатично ниво на FVIII:C в плазмата.“.	8. Не се приема	8. Предложението не следва да бъде прието, тъй като въвежда специфични указания за приложение на конкретен лекарствен продукт (vonicog alfa), които вече са подробно регламентирани в одобрената кратка характеристика на продукта (КХП). Фармако-терапевтичното ръководство има за цел да регламентира общите принципи на диагностиката, лечението и проследяването на заболяването, а не да възпроизвежда инструкции за приложение, дозиране и мониториране, специфични за отделни лекарствени продукти.
--	--	--	--	---	-----------------	---

				Работна група по хемофилия към БМСХ е разработила алгоритъм на проследяване на пациентите с Хемофилия А и хемофилия В, който е включен към „Изисквания на НЗОК за провеждане на лечение на пациенти с вродени коагулопатии в извънболничната помощ“. Алгоритъмът следва да се допълни и с указания относно безопасното и правилно приложение на vonicog alfa, съгласно КХП.		
	02.07.2026 г. по електронната поща на НСЦРЛП	Рош България ЕООД	☐ Лицето действа от свое име ☒ Лицето защитава позицията от името на друго лице/група лица: <i>Рош България ЕООД в качеството му на упълномощен представител съгласно чл. 26 (2) от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина на притежателя на разрешението за употреба на засегнатите лекарствени продукти Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-</i>	1. ДИФУЗЕН В-ЕДРОКЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ 1.1. В т. 5.2. Линии на лечение, Пациенти, подходящи за провеждане на автоложна ТХСК, Втора линия на лечение при релапс<12 месеца или първична рефрактерна болест (стр. 328) <i>да отпадне</i> <i>„• Glofitamab*“.</i> В съответствие с утвърдената кратка характеристика лекарственият продукт с INN Glofitamab е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом, които не са кандидати за трансплантация на автоложни стволови клетки (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2026/20260619170226/anx_170226_bg.pdf). 2. ФОЛИКУЛАРЕН ЛИМФОМ 2.1. В т. 5.2. Линии на лечение, 5.2.3. Трета и последваща линия на терапия, Предпочитани режими: Биспецифични антители (стр. 361) към Mosunetuzumab да се добави следното: „- за интравенозно или подкожно* приложение. Mosunetuzumab за подкожно приложение се приема за еквивалент на Mosunetuzumab за интравенозно приложение при спазване на съответната схема на приложение.“ 2.2. В Част 5. Приложение №1 Терапевтични протоколи при Фоликуларен лимфом, т. В. Трета и последваща линия на лечение (стр. 573) “Монотерапия с Mosunetuzumab” (през 21 дни) <i>да се промени на:</i> “Монотерапия с Mosunetuzumab i.v.” (през 21 дни). 2.3. В Част 5. Приложение №1 Терапевтични протоколи при Фоликуларен лимфом, т. В. Трета и последваща линия на лечение (стр. 573) <i>да се добави:</i> “Монотерапия с Mosunetuzumab s.c.” (през 21 дни)	Приемат се всички предложения	

			Wyhlen, Deutschland.	<table><thead><tr><th>INN</th><th>Стандартна доза</th><th>Начин на приложение</th><th>Дни на приложение</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="4">Цикъл 1</td></tr><tr><td>Mosunetuzumab</td><td>5 mg</td><td>s.c.</td><td>1</td></tr><tr><td>Mosunetuzumab</td><td>45 mg</td><td>s.c.</td><td>8</td></tr><tr><td>Mosunetuzumab</td><td>45 mg</td><td>s.c.</td><td>15</td></tr><tr><td colspan="4">Цикъл 2 - 17</td></tr><tr><td>Mosunetuzumab</td><td>45 mg</td><td>s.c.</td><td>1</td></tr></tbody></table> При постигнат пълен отговор се провеждат 8 цикъла, при постигнат частичен отговор или стабилно заболяване се провеждат 17 цикъла. Mosunetuzumab за подкожно приложение се приема за еквивалент на Mosunetuzumab за интравенозно приложение при спазване на съответната схема на приложение. Fixed-Duration Subcutaneous Mosunetuzumab in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: Pivotal Phase 2 Primary Analysis - Am J Hematol. 2026 May. Направеното предложение е в съответствие с утвърдената кратка характеристика на лекарствения продукт с INN Mosunetuzumab (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20251117167778/anx_167778_bg.pdf).	INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение	Цикъл 1				Mosunetuzumab	5 mg	s.c.	1	Mosunetuzumab	45 mg	s.c.	8	Mosunetuzumab	45 mg	s.c.	15	Цикъл 2 - 17				Mosunetuzumab	45 mg	s.c.	1		
INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение																															
Цикъл 1																																		
Mosunetuzumab	5 mg	s.c.	1																															
Mosunetuzumab	45 mg	s.c.	8																															
Mosunetuzumab	45 mg	s.c.	15																															
Цикъл 2 - 17																																		
Mosunetuzumab	45 mg	s.c.	1																															

