

## СПРАВКА

за отразяване на становищата, получени след обществено обсъждане  
на проект на Наредба за приемане на фармако-терапевтично ръководство по медицинска онкология

Участник в общественото обсъждане	Предложение/Мнение	Приема/ не приема предложението	Мотиви				
<p><b>Астра Зенека –</b> Марина Станева</p>	<p>Предлага се допълнение в <b>Раздел 9.1 Недребноклетъчен карцином, т. 9.1.3. Първа линия таргетна терапия:</b> В таблицата с режим на дозиране на EGFR TKIs, на стр. 32, да се уточни възможността за приложение на osimertinib и при тумори с T790M-мутация.</p> <table border="1" data-bbox="450 687 1397 879"> <thead> <tr> <th data-bbox="450 687 922 724">Настоящ текст</th> <th data-bbox="922 687 1397 724">Предлаган текст</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="450 724 922 879">Osimertinib – 80 mg P.O. дневно, до прогресия</td> <td data-bbox="922 724 1397 879">Osimertinib – 80 mg P.O. дневно, до прогресия (и при тумори с T790M-мутация).</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Мотиви:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osimertinib е единствената алтернатива за таргетно лечение на пациентите с T790M-мутация.</li> <li>• Предложението е въз основа на одобрената КХП на Tagrisso (osimertinib).</li> <li>• В предходното Ръководство бе предвидена възможност за първа линия лечение на пациентите с T790M-мутация с osimertinib и вероятно се касае за технически пропуск.</li> </ul>	Настоящ текст	Предлаган текст	Osimertinib – 80 mg P.O. дневно, до прогресия	Osimertinib – 80 mg P.O. дневно, до прогресия (и при тумори с T790M-мутация).	<p style="text-align: center;"><b>Приема се</b></p>	<p>Предложеното допълнение е отразено в част 9 „КАРЦИНОМ НА БЯЛ ДРОБ“, т. 9.1. „Недребноклетъчен карцином“, подточка 9.1.3. „Първа линия таргетна терапия“, към първа позиция в таблицата.</p>
Настоящ текст	Предлаган текст						
Osimertinib – 80 mg P.O. дневно, до прогресия	Osimertinib – 80 mg P.O. дневно, до прогресия (и при тумори с T790M-мутация).						
<p><b>Ево Фарма -</b> Параскева Тареин - директор за България</p>	<p>Предлага се допълнение в <b>т. 14 Хепатоцелуларен карцином, подточка 14.1. Начална системна терапия (стр. 53)</b>, поради липса на утвърдената и призната от световните и Европейски онкологични и гастроентерологични общества Ленвитамиб.</p> <p>В подкрепа на предложението са изложени следните аргументи: 1. Според Ръководството на Европейското дружество по медицинска онкология – ESMO Guidelines от 2018 г. схемата за лечение на чернодробен карцином (фиг. 1 на стр. 7)* изрично</p>	<p style="text-align: center;"><b>Приема се</b></p>	<p>Предложението е отразено, като лекарственият продукт Lenvatinib е добавен в част 14 „ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ“, в таблицата към т. 14.1. „Начална системна терапия“.</p>				

включва употребата на Ленвитамиб на едно и също ниво както Сорафениб.

На стр. 9 и 10 от същото ръководство се обсъжда лечение с Ленватиниб като Таргетна първа линия терапия.

\*Sorafenib и Lenvatinib са препоръчани в стадий - BCLC-C, с най-висока степен на препоръка и доказателственост (I,A)

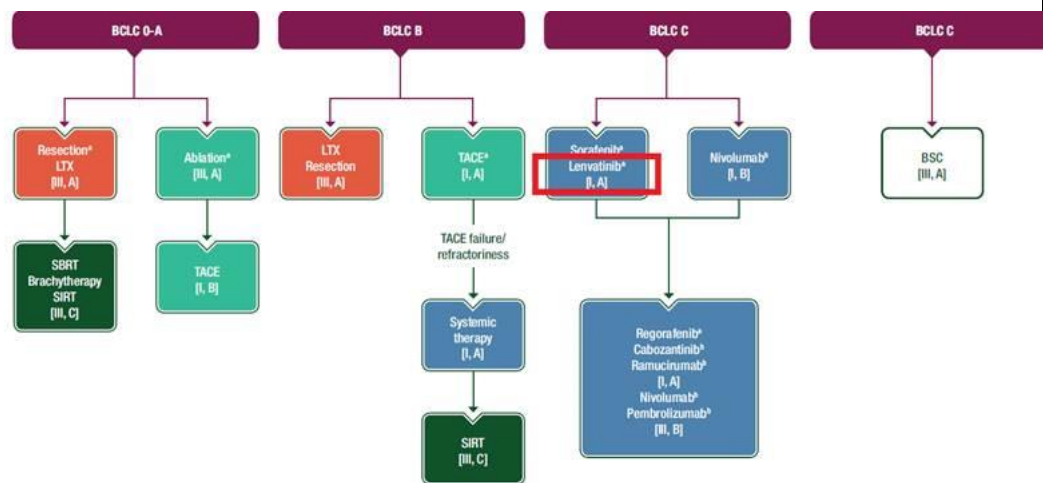


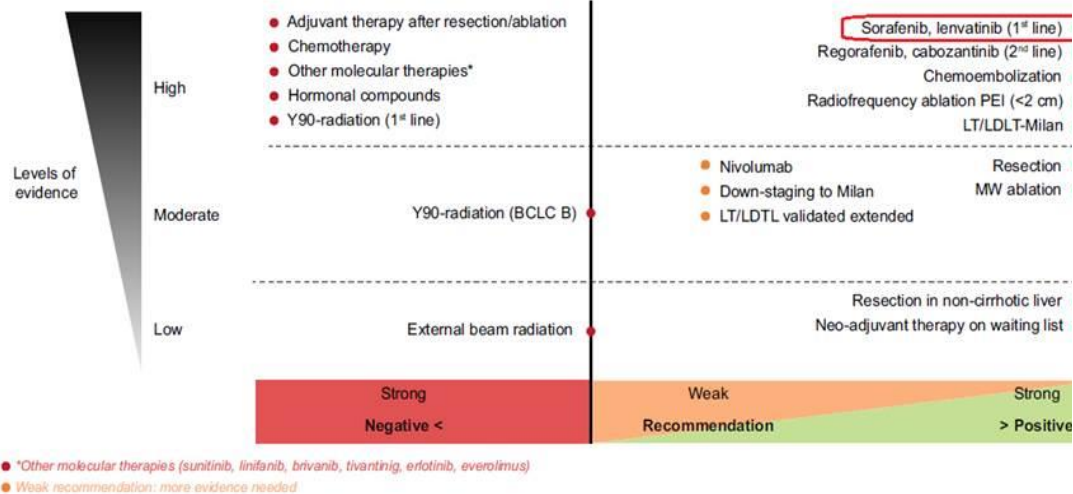
Figure 1. HCC treatment options depending on BCLC stage.

\*See Table 4 for indication constraints based on tumour burden and liver function.

†Not EMA-approved as of August 2018.

‡BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC, best supportive care; EMA, European Medicines Agency; HCC, hepatocellular carcinoma; LTX, liver transplantation; SBRT, stereotactic radiotherapy; SIRT, selective internal radiotherapy; TACE, transarterial chemoembolisation.

2. Европейската агенция за проучване на черния дроб (EASL) в своето ръководство от 2018 г., на стр.207 (26) посочва отново схема за лечение на ХЦК при I линия и II линия.



И на стр.214 (33) в същото ръководство се препоръчва Ленватииниб при 1-ва линия терапия, като се описва основното регистрационното проучване-REFLECT study \ Kudo Lancet-UK\.

Предвид гореизложените факти, се предлага Ленвитамиб да бъде отразен в във фармако-терапевтичното ръководство по медицинска онкология и в схемите за лечение на хепатоцелуларния карцином, подобно на европейските и световни примери.

Към писмото са приложени двете Европейски ръководства, цитирани по-горе.

**Ели Лили,**  
 д-р Цвета Андонова

Предлага се включването в ръководството на продукта INN Абемациклиб ( Verzenios) при лечение на метастатичен рак на млечната жлеза. Посочва се, че продуктът е с положителна Оценка на здравните технологии и в процедура по реимбурсиране и договаряне с НЗОК и НСЦРЛП.

Abemaciclib (Verzenios) е регистриран и реимбурсиран в повечето европейски страни за лечение на метастатичен рак. Abemaciclib е и включен във водещите ръководства и алгоритми на професионалните организации и асоциации ( NCCN и ESMO), като препоръките са за първа и последваща линии на лечение на метастатичен рак на млечната жлеза в комбинация с ароматазен инхибитор и фулвестрант при пре, пери и постменопаузални жени с положителен за хормонален рецептор (HR), отрицателен за рецептор за човешки епидермален растежен фактор 2 (HER2) локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза: като начална ендокринно-базирана терапия, или при жени, получавали преди това ендокринна терапия.

	<p>Във връзка с гореизложеното се предлагат следните промени в глава „Карцином на гърда“:</p> <p><b>1.</b> На стр. 22 при първа линия ендокринна терапия текстът да се редактира, както следва (предложенията за допълнения са в червено):</p> <p><b>„Метастатичен рак на гърда: Първа линия ендокринна терапия</b>  <i>„...Ribociclib ** (600 mg P.O. дневно, 21 дни, 7 дни пауза) + Fulvestrant (500 mg I.M. през 28 дни) – при пре-** (на фона на LHRH-агонист) и постменопаузални пациенти като начална хормонално базирана терапия. При жени в пре- или перименопауза, хормоналната терапия трябва да се комбинира с LHRH - агонист.  Овариална аблация (LHRH-агонист или хирургична) плюс ендокринна терапия като при постменопаузални жени: при пременопаузални болни; при пременопаузални, неполучавали адювантен Tamoxifen, при прекратяване на терапия с Tamoxifen за повече от 12 месеца се предпочита монотерапия с Tamoxifen.....“</i></p> <p><b>След този точка да се добави:</b>  <i>Абемациклиб** ( 150 мг P.O. два пъти дневно, 28 дни, без прекъсване ) + Fulvestrant (500 mg I.M. през 28 дни) – при пре-, пери (на фона на LHRH-агонист) и постменопаузални пациенти без предшестваща системна терапия за авансирана болест като начална хормонално базирана терапия.  При пре- или перименопаузални жени ендокринната терапия трябва да се комбинира с агонист на лутеинизиращия хормон-освобождаващ хормон (LHRH - luteinising hormone-releasing hormone).</i></p> <p><b>2.</b> На същата страница (стр. 22 ), „След Ribociclib** (600 mg P.O. дневно, 21 дни, 7 дни пауза) + ароматазен инхибитор – при постменопаузални пациенти без предшестваща ендокринна терапия...“</p> <p><b>да се добави:</b>  <i>Абемациклиб ** ( 150 мг P.O. два пъти дневно, 28 дни, без прекъсване ) + ароматазен инхибитор – при пре/пери- (на фона на LHRH-агонист) и постменопаузални пациенти без</i></p>	<p><b>Приемат се</b></p>	<p>Предложенията за допълване на ръководството са отразени в част 7 „Карцином на гърда“, както следва:</p> <p><b>1.</b> Предложеният текст е добавен в т. 7.8 „Първа линия ендокринна терапия“, след думите: <i>„...при прекратяване на терапия с Tamoxifen за повече от 12 месеца се предпочита монотерапия с Tamoxifen“</i></p> <p><b>2.</b> Предложеният текст е добавен в т. 7.8 „Първа линия ендокринна терапия“, след думите: <i>„Ribociclib*... като начална хормонално базирана терапия.“</i></p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p><i>предшестваща системна терапия за авансирала болест като начална ендокринна терапия.</i></p> <p><b>3.</b> На стр. 23, при <b>Втора линия терапия</b> след текста:  „При пре- (на фона на LHRH-агонист) и постменопаузални пациенти, прогресирали след предшестваща ендокринна терапия се превключва на Palbociclib (125 mg P.O. дневно, 21 дни, 7 дни пауза) + Fulvestrant (500 mg I.M. през 28 дни) .“</p> <p><b>да се добави:</b>  <i>Абемациклиб** ( 150 мг P.O.два пъти дневно, 28 дни, без прекъсване ) + Fulvestrant (500 mg I.M. през 28 дни при жени, получавали преди това ендокринна терапия.</i>  <i>Абемациклиб ** ( 150 мг P.O. два пъти дневно,28 дни, без прекъсване ) + ароматазен инхибитор – при пре/пери- (на фона на LHRH-агонист) и постменопаузални пациенти получавали преди това ендокринна терапия.</i></p> <p>За референция е приложена кратка характеристика на продукта:  Verzenio ( 150 мг P.O.два пъти дневно,28 дни, без прекъсване ) е показан за лечение на жени с положителен за хормонален рецептор (HR), отрицателен за рецептор за човешки епидермален растежен фактор 2 (HER2) локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза: в комбинация с инхибитор на ароматазата или фулвестрант като начална ендокринно-базирана терапия, или при жени, получавали преди това ендокринна терапия. При пре- или перименопаузални жени ендокринната терапия трябва да се комбинира с агонист на лутеинизиращия хормон-освобождаващ хормон (LHRH - luteinising hormone-releasing hormone). Препоръчителната доза абемациклиб е 150 mg два пъти дневно когато се използва в комбинация с ендокринна терапия. Моля, направете справка с Кратката характеристика на продукта, включен в комбинираната ендокринна терапия за препоръчителната дозировка.</p> <p><b>Клинична ефикасност и безопасност:</b>  Рандомизирано фаза 3 проучване MONARCH 3: Verzenio в комбинация с инхибитори на ароматазата.  Рандомизирано проучване фаза 3 MONARCH 2: Verzenio в комбинация с фулвестрант.  И в двете рандомизирани проучвания Абемациклиб е с доказана клинична полза по отношение на показател преживяемост без прогресия и качество на живот при пациенти с метастатичен рак на млечната жлеза.</p> <p>За Verzenio (Abemaciclib) има подадени заявления за включване в ПЛС и положителен доклад за ОЗТ от НСЦР от 2019 г.</p>		<p><b>3.</b> Предложеният текст е добавен в т. 7.9 „Втора линия ендокринна терапия“, след думите: „<i>При пре- (на фона на LHRH-агонист) и постменопаузални пациенти..... + Fulvestrant (500 mg I.M. през 28дни).</i>“</p>

<p><b>МСД България,</b> д-р Елена Германова – мед. съветник</p>	<p>Въз връзка с одобрението на нова индикация от Европейската Агенция по лекарствата и настъпилата съответна промяна в кратката характеристика на продукта Кейтруда с INN Пембролизумаб, се предлагат допълнение и корекции във фармако-терапевтичното ръководство по медицинска онкология. Прилага се и последната кратка характеристика на продукта за справка.</p> <p><b>1. Стр. 12 „КАРЦИНОМИ НА ГЛАВА И ШИЯ“</b> Да се промени 5.3.5. Първа линия системна терапия със 5.3.5. Втора линия системна терапия</p> <p>Да се обедини текста „...<i>Pembrolizumab – 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици...</i>“ със текста „...<i>Като монотерапия показан за лечение на рецидивиращ или метастатичен сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (HNSCC) при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с <math>\geq 50\%</math> TPS и прогресиращ по време на или след платина- базирана химиотерапия.....</i>“ като се премахне знака ** - поради факта че индикацията е включена във списъка с лекарствени продукти, които Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) заплаща.</p> <p>Да се добави „<i>Продължава до прогресия или неприемлива токсичност.</i>“</p> <p><b>2. Стр. 39 „КАРЦИНОМ НА БЯЛ ДРОБ“</b> <b>III линия системна терапия според предшестващо лечение:</b> Към текста „<i>Pembrolizumab – 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици, ден 1 (при плоскоклетъчен и непlosкоклетъчен подтип) при възрастни с локално авансирал или метастатичен NSCLC, чиито тумори експресират PD-L1 с <math>\geq 1\%</math> TPS, и на които е приложена поне една предходна химиотерапевтична схема. Пациенти с EGFR или ALK положителни туморни мутации трябва също да са получили таргетна терапия, преди лечение с Pembrolizumab.</i>“</p> <p>да се добави „<i>Продължава до прогресия или неприемлива токсичност.</i>“</p> <p><b>3. Стр. 57, „КАРЦИНОМ НА БЪБРЕК“</b></p> <p><b>16.2. Първа линия</b></p> <p>Да се добави „<i>Pembrolizumab в комбинация с Axitinib** за лечение от първа линия на авансирал бъбречноклетъчен карцином при възрастни</i>“</p>	<p><b>Приема се</b></p> <p><b>Приема се</b></p> <p><b>Приема се</b></p>	<p><b>1.</b> Предложените корекции са отразени в част 5 „КАРЦИНОМИ НА ГЛАВА И ШИЯ“, т. 5.3. „Плоскоклетъчни карциноми на глава и шия“, подточка 5.3.5. „Втора линия системна терапия“, втора позиция В ТАБЛИЦАТА.</p> <p><b>2.</b> Предложеното допълнение е отразено в част 9 „КАРЦИНОМ НА БЯЛ ДРОБ“, т. 9.1. „Недребноклетъчен карцином“, подточка 9.1.11 „Трета линия системна терапия според предшестващо лечение“, пета позиция в таблицата.</p> <p><b>3.</b> Предложеното допълнение е отразено в част 16 „КАРЦИНОМ НА БЪБРЕК“, т. 16.2. „Първа линия“, като пета позиция (между Temsirolimus и Nivolumab+ Ipilimumab).</p>
-------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p><i>Pembrolizumab 200 mg I.V. на всеки 3 седмици</i>  <i>Axitinib 5 mg P.O. два пъти дневно.</i>  <i>При пациенти, които понасят axitinib 5 mg два пъти дневно за 2 последователни цикъла на лечение (т.е. 6 седмици) без нежелани събития &gt; Степен 2, свързани с лечението с axitinib и с добре контролирано кръвно налягане до <math>\leq 150/90</math> mm Hg, е позволено повишаване на дозата акситиниб до 7 mg два пъти дневно. Повишаването на дозата axitinib до 10 mg два пъти дневно е позволено при прилагане на същите критерии. Axitinib може да се прекрати или да се намали до 3 mg два пъти дневно и след това до 2 mg два пъти дневно за овладяване на токсичността.</i>  <i>Лечението с пембролизумаб и акситиниб продължава до RECIST v.1.1-дефинирана прогресия на заболяването, проверена чрез BICR или потвърдена от изследователя, неприемлива токсичност, или за пембролизумаб максимум 24 месеца.</i></p> <p><b>4. Стр. 92, „КАРЦИНОМ НА ПИКОЧЕН МЕХУР“</b>  <b>I линия системна терапия</b>  <b>Текста за Pembrolizumab да се промени на:</b>  <i>1. Pembrolizumab – 200 mg IV на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици за лечение на локално авансирал или метастатичен уротелен карцином при възрастни, които не отговарят на условията за цисплатин-базирана химиотерапия и чиито тумори експресират PD-L1 с комбиниран положителен скор (combined positive score, CPS) <math>\geq 10</math>.</i>  <i>Продължава до прогресия или неприемлива токсичност.</i></p>	<p><b>Приема се</b></p>	<p><b>4.</b> Предложената промяна е отразена в част 26 „КАРЦИНОМ НА ПИКОЧЕН МЕХУР“, т. 26.3. „Първа линия системна терапия“.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

16.10.2019 г.

**ГАЛИНА СТОЕВА /П/**  
*Главен секретар на НСЦРЛП*