



## НАЦИОНАЛНА ЗДРАВНООСИГУРИТЕЛНА КАСА

София 1407, ул. "Кричим" No 1

тел: +359 2 9659121



УТВЪРДИЛ: /п/

Д-Р ДЕЧО ДЕЧЕВ  
УПРАВИТЕЛ НА НЗОК

ВЪРНО: ОГНЯН КРОНЕВ  
ДИРЕКТОР НА  
ДИРЕКЦИЯ АДУСОП

### ВЪТРЕШНИ ПРАВИЛА ЗА ДЕЙНОСТТА НА КОМИСИЯТА В ЦЕНТРАЛНО УПРАВЛЕНИЕ НА НАЦИОНАЛНАТА ЗДРАВНООСИГУРИТЕЛНА КАСА ЗА РАЗГЛЕЖДАНЕ НА ИСКАНИЯ ЗА ЗАПЛАЩАНЕ ЛЕЧЕНИЕТО НА ПАЦИЕНТИ С ДИАГНОЗА „МИЕЛОФИБРОЗА“ С МКБ КОД D 47.1 С ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ JAKAVI TABLETS 5 MG (RUXOLITINIB)

№ *РД-16-40/30.08.2018г.*

#### РАЗДЕЛ I ОБЩИ ПОЛОЖЕНИЯ

**Чл. 1 (1)** С тези правила се определя редът за разглеждане на искания от лечебни заведения за болнична помощ за заплащане лечението на клинично подходящи пациенти с диагноза „Миелофиброза“ с лекарствен продукт Jakavi tablets 5 mg (Ruxolitinib).

(2) Исканията по ал. 1 се подават в Централно управление на Националната здравноосигурителна каса (ЦУ на НЗОК) от лечебни заведения, изпълнители на болнична помощ по клинична пътека (КП) № 242 „Диагностика и лечение на левкемии“, амбулаторни процедури (АПр) № 6 „Системно лекарствено лечение при злокачествени солидни тумори и хематологични заболявания“ и № 8 „Проследяване на терапевтичния отговор при пациенти на домашно лечение с прицелна перорална противотуморна терапия и перорална химиотерапия“ за пациенти с диагноза „Миелофиброза“, които се лекуват в същите лечебни заведения и покриват „Изисквания с медицински критерии за лечение на пациенти с диагноза „Миелофиброза“ с лекарствен продукт Jakavi tablets 5 mg (Ruxolitinib)“ (посочени в приложение № 1, неразделна част от настоящите правила).

(3) Исканията по ал. 1 се разглеждат от комисия по Заповед № РД-18-68/18.05.2016 г. (комисията).

(4) Разходите, свързани с дейността на комисията са за сметка на ЦУ на НЗОК.

#### РАЗДЕЛ II СЪСТАВ НА КОМИСИЯТА

**Чл. 2 (1)** Комисията се състои от председател и четирима постоянни, както и резервни членове, определени със заповед на управителя на НЗОК.

(2) Председателят е служител от дирекция „Лекарствени продукти и контрол по предписване и отпускане“ (ЛПМИКПО) в ЦУ на НЗОК с придобито висше образование

с образователно-квалификационна степен „магистър“ по професионално направление „Медицина“.

(3) Постоянните членове са служители на ЦУ на НЗОК от дирекция „Болнична медицинска помощ“ (БМП), ЛПМИКПО и „Бюджет и финансови параметри“ (БФП). В състава на комисията е включен и външен експерт със специалност „Клинична хематология“, посочен от националния консултант по „Клинична хематология“.

(4) Резервните членове са служители на ЦУ на НЗОК от дирекции – БМП, ЛПМИКПО и БФП и външни експерти със специалност „Клинична хематология“, посочени от националния консултант по „Клинична хематология“.

(5) При отсъствие на председателя на комисията, същият се замества от постоянен член на комисията. При отсъствие на редовен член на комисията, същият се замества от посочените в ал. 4 резервни членове.

### РАЗДЕЛ III ДЕЙНОСТ НА КОМИСИЯТА

Чл. 3 (1) Исканията по чл. 1 се разглеждат на заседания на комисията, които се провеждат минимум един път месечно.

(2) Заседанията на комисията се свикват и ръководят от председателя, а в негово отсъствие - от постоянен член, посочен в чл. 2, ал. 3. Председателят на комисията насрочва заседания в срока по ал. 1, като членовете на комисията се уведомяват от председателя за деня, часа и мястото на провеждането им.

(3) Комисията провежда заседанията си в пълен състав.

(4) За проведените заседания се изготвя протокол от председателя или посочен от него член на комисията.

(5) Протоколът се подписва от всички членове на комисията, участвали в конкретното заседание и се представя в деловодството в ЦУ на НЗОК за получаване на входящ номер.

(6) Членовете на комисията нямат право да разпространяват данни, станали им известни при или по повод участието им в комисията.

Чл. 4 (1) Исканията по чл. 1 се попълват от лечебни заведения, изпълнители на болнична медицинска помощ по КП № 242, АПр № 6 и № 8, в свободен текст като съдържат следните задължителни реквизити:

1. трите имена на пациента;
2. ЕГН/ЛНЧ/осигурителен номер на пациента;
3. адрес за кореспонденция на пациента;
4. диагноза на пациента;

(2) Искането се придружава от следната документация:

1. актуално решение на клинична комисия по хематология за лечение с лекарствен продукт Jakavi tablets 5 mg (Ruxolitinib) и протокол за лекарствено лечение по хематология към него;

2. копие от цялата медицинска документация, потвърждаваща необходимостта от лечение с лекарствен продукт Jakavi tablets 5 mg (Ruxolitinib), съгласно критериите за започването на терапията, посочени в приложение № 1 и таблица № 1;

3. справка за здравноосигурителния статус на пациента;

4. информирано съгласие за лечение с лекарствен продукт Jakavi tablets 5 mg (Ruxolitinib);

5. финансов разчет от лечебното заведение, изпълнител на болнична медицинска помощ за прогнозната стойност на терапевтичната схема за всеки пациент за периода на неговото лечение.

(3) В случаите, когато е установена непълнота или несъответствие в изискуемите документи, НЗОК писмено уведомява заявителя (лечебното заведение) за това обстоятелство.

(4) В случай, че в срок до един месец от уведомяването, заявителят не е отстранил установена непълнота или несъответствие или не е поискал удължаване на срока, искането и придружаващите го документите не се разглеждат.

**Чл. 5** (1) За всяко искане по чл. 1 комисията изготвя мотивирано становище, съдържащо предложения с медицинска и финансова обосновка.

(2) Комисията изготвя становищата си на база: „Изискванията с медицински критерии за лечение на пациенти с диагноза „Миелофиброза“, предоставената медицинска документация, придружена от всички необходими изследвания по приложение № 1 и разчет за необходимия финансов ресурс.

(3) Комисията води електронен регистър на исканията по чл. 1.

(4) Комисията, представя с докладна записка становищата по ал. 1 на управителя на НЗОК с предложение за разрешаване на заплащане или незаплащане на лечението на клинично подходящи пациенти с диагноза „Миелофиброза“ с лекарствен продукт Jakavi tablets 5 mg (Ruxolitinib).

(5) Въз основа на представеното становище, и в зависимост от съдържащите се в него мотивирани предложения на комисията, управителят на НЗОК разрешава или отказва заплащане на лечението на клинично подходящи пациенти с диагноза „Миелофиброза“ с лекарствен продукт Jakavi tablets 5 mg (Ruxolitinib). Разрешения се издават само в рамките на максималния брой здравноосигурени лица с посочената диагноза, на които НЗОК заплаща лечението с лекарствения продукт, който общ брой се утвърждава от Надзорния съвет на НЗОК по предложение на управителя на НЗОК. Включването на нови лица се осъществява след отпадане на вече одобрени.

(6) Националната здравноосигурителна каса уведомява лечебните заведения, подали искания по чл. 1 и РЗОК, на чиято територия се намират същите, за решенията на управителя на НЗОК.

(7) Разрешението за заплащане лечението с лекарствен продукт Jakavi tablets 5 mg (Ruxolitinib) за всеки пациент е със срок до 6 месеца.

(8) При настъпила промяна в обстоятелствата и показания за дефинитивно спиране на терапията, съгласно приложение № 1, т.3, лечебното заведение в срок от пет работни дни с официално писмо уведомява НЗОК.

(9) При необходимост от продължаване на лечението на пациент с лекарствен продукт Jakavi tablets 5 mg (Ruxolitinib) след отпускане на последната месечна доза за разрешения курс на лечение, лечебното заведение подава искане до НЗОК по чл.4 за заплащане на пов пореден курс, съгласно приложение № 1, т.2, съдържащо оценка на ефекта от проведеното лечение, съгласно таблица № 2 и приложена актуална медицинска документация, в това число Формуляр за оценка на симптоми на миелопролиферативна неоплазма – актуален и от предходен 6-месечен период.

(10) В случай, че до 2 месеца от отпускане на последната месечна доза за разрешения курс на лечение, лечебното заведение не е подало заявление за продължаване на лечението на пациента, то се счита за прекратено.

(11) Лечебните заведения, предоставят по електронна поща в електронен формат, определен от НЗОК, при подаване на искане за първи или пореден курс лечение - справка „Регистър на пациенти с диагноза "Миелофиброза"“ в съответствие с приложение №2.

## **ПРЕХОДНИ И ЗАКЛЮЧИТЕЛНИ РАЗПОРЕДБИ**

**§1.** Настоящите правила влизат в сила от деня на утвърждаването им от управителя на НЗОК.

**§2.** Всички изменения и допълнения в настоящите Вътрешни правила се извършват по реда на утвърждаването им от управителя на НЗОК.

**§3.** Настоящите правила се обявяват на официалната интернет страница на НЗОК с цел достъпност до заинтересованите лица.

**КРИТЕРИИ ЗА ЗАПОЧВАНЕ, МОНИТОРИРАНЕ, И ПРЕКЪСВАНЕ И ПРОДЪЛЖЕНИЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО С RUXOLITINIB ПРИ МИЕЛОФИБРОЗА С МКБ код D 47.1**

**1. Критерии за започване /допустимост/ на терапия с RUXOLITINIB при пациенти с първична миелофиброза и вторична миелофиброза след полицитемия вера или след есенциална тромбоцитемия. (Задължително е покриването на всички критерии):**

- 1.1. доказана по актуалните СЗО препоръки - първична миелофиброза или вторична миелофиброза (Таблица №1А, №1Б и №1В);
- 1.2. възраст над 18 г.;
- 1.3. спленомегалия и/или други симптоми, свързани със заболяването\*;
- 1.4. тромбоцитен брой над 50 000/mm<sup>3</sup>;
- 1.5. абсолютен неутрофилен брой над 500/mm<sup>3</sup>;
- 1.6. липса на изключващи критерии за старт на терапията.

\* симптоми, свързани със заболяването – профузно нощно изпотяване, редукция над 10% от теглото за 6 месеца, необясним фебрилитет и втрисане, дифузни костни болки.

Преди започване лечението с JAKAVI трябва:

1. да се изследват:

- пълната кръвна картина, диференциална кръвна картина и тромбоцитен брой;
- бъбречна и чернодробна функции;
- определяне размера на слезката с образно изследване (ехография, КТ или ЯМР).

2. да се определят:

- рисковата група според приетите прогностични системи IPSS, и DIPSS-Plus, съгласно таблица №3 и №3А, която се отразяват задължително в решение на клинична комисия по хематология

Лечението с Руксолитиниб се базира на рисковата група на болния и наличието или липсата на симптоми (конституционални, симптомна спленомегалия, хепатомегалия и портална хипертония резултат на миелофиброзата).

За болните с **нисък риск и междинен риск – 1**, които са без симптоми не се препоръчва лечение с Руксолитиниб.

За болните с **нисък риск и междинен риск – 1**, които са със симптоми може да се започне лечение с Руксолитиниб.

За болните с **междинен риск – 2 и висок риск**, които не са кандидати за алогенна трансплантация може да се започне лечение с Руксолитиниб.

- тежестта на симптомите посредством Формуляр за оценка на симптоми на миелопролиферативна неоплазма, Обща оценка на симптома - MPN-SAF TSS (Таблица № 4)

**ИЗКЛЮЧВАЩИ КРИТЕРИИ ЗА ТЕРАПИЯ С RUXOLITINIB ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С ПЪРВИЧНА И ВТОРИЧНА МИЕЛОФИБРОЗА** (достатъчно е наличието поне на един критерий):

1. Тромбоцитен брой под 50 000/mm<sup>3</sup>;
2. Абсолютен неутрофилен брой под 500/mm<sup>3</sup>;
3. Активна инфекция - *Преди стартиране на терапията, пациентите трябва да бъдат оценени за признаци, симптоми и риск от инфекция (бактериална, микобактериална, гъбична и вирусна. При стартиране на терапията инфекциите трябва да бъдат овладяни.)*
4. Възраст под 18 г.;
5. Пациенти с редки наследствени заболявания: галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит, глюкозо-галактозна малабсорбция;
6. Бременност и лактация;
7. Свръхчувствителност към RUXOLITINIB или към някое от помощните вещества.

**ДОЗИРАНЕ И ТИТРИРАНЕ НА ДОЗАТА НА RUXOLITINIB**

Стартираща доза, съобразно броя на тромбоцити и неутрофили, както следва:

Тромбоцитен брой mm <sup>3</sup>	Неутрофилен брой mm <sup>3</sup>	Стартираща доза
Над 200 000	>500	2 x 20 мг. дневно per os
100 000 – 200 000	>500	2 x 15 мг. дневно per os
50 000 - 100 000	>500	2 x 5 мг. дневно per os; прилага се с изключително внимание
Под 50 000	≤ 500	Не се прилага

**ДОЗИРАНЕ ПРИ ЧЕРНОДРОБНО НАРУШЕНИЕ**

Да се избягва лечението при болни с нарушена чернодробна функция и тромбоцитен брой под 100 000 /mm<sup>3</sup>.

При нарушения на чернодробната функция се започва с 50% от дозата при строг контрол на болния и съответно жустиране на дозата.

**ДОЗИРАНЕ ПРИ БЪБРЕЧНО НАРУШЕНИЕ**

Да се избягва лечението при болни с умерено до тежко нарушение на бъбречната функция и тромбоцитен брой под 100000 /mm<sup>3</sup>.

При нарушена бъбречна функция дозирането се извършва, както следва:

Нарушена бъбречна функция	Стартираща доза
Лека	Без промяна в дозата
Умерена - CrCL 30-50 ml/min	Да се избягва при болни с тромбоцитен брой под 100000 /mm <sup>3</sup> Започва се с 50% от обичайната дозата
Тежка - CrCL < 30ml/min	
Болни на хемодиализа	Единична доза след диализата, съобразно тромбоцитния брой – 15 мг при тромбоцитен брой 100 000 – 200 000/mm <sup>3</sup> и 20 мг при тромбоцитен брой над 200 000/mm <sup>3</sup>

## МОНИТОРИНЕ НА ТЕРАПИЯТА С RUXOLITINIB В ХОДА НА ЛЕЧЕНИЕТО

- Броят на неутрофили и тромбоцити се проследява на всеки **2 седмици**, докато дозата на RUXOLITINIB стане постоянна, а след това еднократно месечно или когато е клинично показано.
- Размера на слезката на **трети и шести месец** от старта на терапията с RUXOLITINIB и когато е клинично показано.
- Изследване на бъбречна и чернодробна функция, когато е клинично показано.

## МОДИФИКАЦИЯ НА ДОЗАТА

- Първите 4 седмици стартиращата доза не се променя, освен ако броят на неутрофилите или тромбоцитите налага това.
- Ако се налага след този период увеличение на дозата, то не трябва да е в интервал по-малък от 2 седмици.
- Редукция на дозата трябва да се обсъди при намаляване на тромбоцитния брой, както е посочено в следващата таблица, с цел да се избегне прекъсване на лечението с RUXOLITINIB поради тромбоцитопения:

	Доза до началото на понижението на тромбоцитния брой				
Тромбоцитен брой	2x25мг.дн.	2x20мг.дн.	2x15мг.дн.	2x10мг.дн.	2x5мг.дн.
	Нова доза	Нова доза	Нова доза	Нова доза	Нова доза
100000 /mm <sup>3</sup> - 125000 /mm <sup>3</sup>	2x20мг. дн.	2x15мг.дн.	Без промяна	Без промяна	Без промяна
75000 /mm <sup>3</sup> - 100000 /mm <sup>3</sup>	2x10мг. дн.	2x10мг.дн.	2x10мг.дн.	Без промяна	Без промяна
50000 /mm <sup>3</sup> - 75000 /mm <sup>3</sup>	2x5мг.дн.	2x5мг.дн.	2x5мг.дн.	2x5мг.дн.	Без промяна
под 50000 /mm <sup>3</sup>	Спира се	Спира се	Спира се	Спира се	Спира се

## КРИТЕРИИ ЗА ВРЕМЕННО СПИРАНЕ НА RUXOLITINIB В ХОДА НА ЛЕЧЕНИЕТО

- Тромбоцитен брой под 50 000/mm<sup>3</sup> или
- Абсолютен неутрофилен брой под 500/mm<sup>3</sup>.

След възстановяването на тромбоцитния и неутрофилния брой, лечението може да се рестартира с доза 2 x 5 мг дневно и постепенно да се увеличава при внимателен контрол на тромбоцитен и неутрофилен брой..

## **ПОКАЧВАНЕ НА ДОЗАТА НА RUXOLITINIB В ХОДА НА ЛЕЧЕНИЕТО**

Ако ефикасността от лечението е инсуфициентна, а тромбоцитния и неутрофилен брой са адекватни, дозата може да се увеличи с максимум 5 мг два пъти дневно.

Максималната доза на RUXOLITINIB е 2 x 25 мг дневно.

**2. Критерии за продължаване на терапия с RUXOLITINIB при пациенти с първична миелофиброза и вторична миелофиброза след полицитемия вера или след есенциална тромбоцитемия** (Задължително е покриването на всички критерии):

Осъществява се след оценка на ефекта от лечение след 6 месечно лечение съгласно Критерии за оценка на отговор при миелофиброза (таблица №. 2)

2.1. При наличие на **пълна ремисия, частична ремисия и клинично подобрене**, съответно отразено в решението на клинична комисия по хематология;

2.2. Липса на изключващите критерии, посочени в т. 1.

## **3.Критерии за дефинитивно спиране на лечението с RUXOLITINIB**

3.1. Липса на терапевтичен отговор след 6-тия месец от старта на терапията

3.2. Прогресия на болестта в хода на лечението, съгласно критерии за прогресия в таблица № 2.

Таблица № 1

## Таблица №1: Задължителни и допълнителни критерии за поставяне на диагноза миелофиброза

*А) Критерии на СЗО 2016 за първична миелофиброза-префибротична (ранна фаза (Arber DA et al, The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia; Blood: 2016 volume 127, Number 20)*

За поставяне на диагнозата „ранна първична миелофиброза“ е необходимо да бъдат покрити трите големи/главни критерия и поне един от четирите второстепенни критерия от таблица №1А.

Таблица №1А

ГОЛЕМИ/ГЛАВНИ КРИТЕРИИ	ВТОРОСТЕПЕННИ/МАЛКИ КРИТЕРИИ
1. Пролиферация и атипизъм на мегакариоцитите при липса на ретикулинова фиброза, по-изразена от I-ва степен, в съчетание с повишена за възрастта костномозъчна клетъчност, гранулоцитна пролиферация и често потисната еритропоеза	1. Левкоцитоза $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$
2. Не влиза в критериите на СЗО за: а) полицитемия вера; б)ХМЛ; в) МДС; г) или друга мислоидна неоплазия	2. Увеличаване нивата на лактатдехидрогеназата (ЛДХ) над горна референтна граница за съответната лаборатория
3. Генетично изследване за наличие на JAK2 V617F или друг клонален маркер (CALR, MPL W515K/L и клонални хромозомни аберации), или при липса на клонален маркер – да се изключи реактивен характер на минималната фиброза в костния мозък	3. Анемия, която не е свързана с друго заболяване
	4. Палпируема спленомегалия



**Б) Критерии на СЗО 2016 за разгърната първична миелофиброза (Arber DA et al, The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia; Blood: 2016 volume 12, Number 20)**

За поставяне на диагнозата разгърнат стадий на първична миелофиброза е необходимо да бъдат покрити трите големи/главни критерия и поне един от петте второстепенни критерия от таблица №1Б.

**Таблица №1Б**

<b>ГОЛЕМИ/ГЛАВНИ КРИТЕРИИ</b>	<b>ВТОРОСТЕПЕННИ/МАЛКИ КРИТЕРИИ</b>
1. Присъствие на мегакариоцитна пролиферация и атипия в съчетание с ретикулинова и/или колагенова фиброза в степен 2 или 3	1. Наличие на левкоеритробластна периферна кръвна картина
	2. Левкоцитоза $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$
2. Не влиза в критериите на СЗО за: а) полицитемия вера; б)ХМЛ; в) МДС; г) или друга миелоидна неоплазия	3. Увеличаване нивата на лактатдехидрогеназата (ЛДХ) над горна референтна граница за съответната лаборатория
3. Генетично изследване за наличие на JAK2 V617F или друг клонален маркер (CALR, MPL W515K/L и клонални хромозомни аберации), или при липса на клонален маркер – да се изключи реактивен характер на фиброзата в резултат на подлежащо възпалително или друго неопластично заболяване	4. Анемия, която не е свързана с друго заболяване
	5. Палпируема спленомегалия

**В) Критерии на СЗО 2016 за вторична миелофиброза**

За поставяне на диагнозата вторична миелофиброза е необходимо да бъдат покрити двата задължителни критерия за миелофиброза след есенциална тромбоцитемия и полицитемия вера плюс поне два от петте второстепенни критерия, съответно за миелофиброза след полицитемия вера (ПВ) или миелофиброза след есенциална тромбоцитемия (ЕТ).

**Таблица №1В**

След полицитемия вера (ПВ)	След есенциална тромбоцитемия (ЕТ)
<b>Задължителни критерии:</b>	
1. Документирана диагноза за ПВ или ЕТ, дефинирана спрямо критериите на СЗО	
2. Костно-мозъчна биопсия с данни за: костномозъчна фиброза степен 2-3 (на скала 0-3) или степен 3-4 (на скала 0-4 )	
<b>Допълнителни критерии (поне 2 от 5)</b>	<b>Допълнителни критерии (поне 2 от 5 )</b>
1. Анемия или продължителна липса на необходимост от флеботомия (при липса на циторедуктивна терапия) или при провеждане на циторедуктивна терапия – поява на цитопения, налагаща прекратяване на лечението	1. Анемия и или 20г/л намаление от базовото ниво в стойностите на хемоглобина
2. Наличие на левкоеритробластна периферна кръвна картина	2. Наличие на левкоеритробластна периферна кръвна картина
3. Увеличение на спленомегалията от $\geq 5$ см или наличие на нововъзникнала палпируема спленомегалия	3. Увеличение на спленомегалията от $\geq 5$ см или наличие на нововъзникнала палпируема спленомегалия
4. Развитие на $\geq 1$ от 3 симптома: >10% загуба на тегло в рамките на 6 месеца, нощни изпотявания, необясним фебрилитет (>37.5°C)	4. Развитие на $\geq 1$ от 3 симптома: >10% загуба на тегло в рамките на 6 месеца, нощни изпотявания, необясним фебрилитет (>37.5°C)
5. Увеличение $>15 \times 10^6/\text{л}$ циркулиращи CD34+ в периферната кръв	5. Увеличаване стойностите на лактатдехидрогеназата (ЛДХ) над горна референтна граница

Таблица №2: Критерии за оценка на отговора към лечение при миелофиброза.

Ревизирани критерии за отговор към лечение при ПМФ на Международната работна група за миелопролиферативни неоплазии и Европейската левкемична мрежа (IWG-MRT&ELN)(Tefferi A, Cervantes F, Mesa R. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. Blood 2013, 122: 1395-1398)

Таблица №2

Критерий за отговор	Отговор с продължителност >12 седмици
<b>Пълен отговор (CR):</b>	<p>Костен мозък: Нормоцелуларен за възрастта; бласти &lt;5%; миелофиброза ≤степен 1 (Европейска класификация)</p> <p>Периферна кръв: Хемоглобин ≥100 г/л и &lt;горна референтна граница; неутрофили ≥1x10<sup>9</sup>/л и &lt;горна референтна граница; тромбоцити ≥100x10<sup>9</sup>/л и &lt;горна референтна граница; &lt;2% незрели миелоидни клетки (при спленектомирани &lt;5%)</p> <p>Клинично: без симптоми, без палпаторна сплено- и хепатомегалия, без екстрамедуларна хемопоеза</p>
<b>Частичен отговор (PR):</b>	<p>Периферна кръв: Хемоглобин ≥100 г/л и &lt;горна референтна граница; неутрофили ≥1x10<sup>9</sup>/л и &lt;горна референтна граница; тромбоцити ≥100x10<sup>9</sup>/л и &lt;горна референтна граница; &lt;2% незрели миелоидни клетки</p> <p>Клинично: Изчезване на клиничните симптоми, липса на палпаторна сплено- и хепатомегалия, без екстрамедуларна хемопоеза</p> <p>или</p> <p>Клинично: Изчезване на клиничните симптоми, липса на палпаторна сплено- и хепатомегалия, без екстрамедуларна хемопоеза</p> <p>Костен мозък: Нормоцелуларен за възрастта; бласти &lt;5%; миелофиброза ≤степен 1 (Европейска класификация)</p> <p>Периферна кръв: Хемоглобин между 85-100 г/л; неутрофили ≥1x10<sup>9</sup>/л и &lt;горна референтна граница; тромбоцити между 50-100x10<sup>9</sup>/л и &lt;2% незрели миелоидни клетки</p>
<b>Клинично подобрене (CI):</b>	<p>Постигане на отговор по отношение на анемията, спленомегалията или симптоматиката без данни за прогресия на заболяването или влошаване на анемията, тромбоцитопенията или неутропенията</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Терапевтичен отговор по отношение на анемията (AR)</b></li> </ul>	<p>При трансфузионно независими пациенти: нарастване на хемоглобина с ≥20 г/л</p> <p>При трансфузионно зависими пациенти: става трансфузионно независими</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Терапевтичен отговор по отношение на слезката (SR)</b></li> </ul>	<p>При изходна спленомегалия 5-10 см под ребрената дъга: слезката става непалпируема</p> <p>При изходна спленомегалия &gt;10 см под ребрената дъга: намаляване на размерите на слезката с ≥50%</p> <p>При изходна спленомегалия &lt;5 см под ребрената дъга:</p>

	<p>отговор по отношение на слезката не се оценява палпаторно</p> <p><b>Промяната в размера на слезката и черния дроб трябва да бъде потвърдена чрез образно изследване. Необходимо е да се установи редукция на обема на слезката с <math>\geq 35\%</math>, което представлява терапевтичен отговор независимо от резултатите на физикалното изследване.</b></p>
<p>• <b>Терапевтичен отговор по отношение на симптомите</b></p>	<p>Редукция <math>\geq 50\%</math> на симптомите съгласно валидиран MPN-SAF TSS [10 фактора оценени по 10-степенна скала: умора, концентрация, ранно насищане при хранене, слабост, нощни изпотявания, сърбеж, костни болки, коремен дискомфорт, загуба на тегло, температура] (Таблица № 4)</p>
<p><b>Прогресия на заболяването</b></p>	<p>Поява на палпаторна спленомегалия <math>\geq 5</math> см под ребрената дъга или</p> <p>При изходна спленомегалия 5-10 см под ребрената дъга: нарастване с <math>\geq 100\%</math></p> <p><b>или</b></p> <p>При изходна спленомегалия <math>&gt; 10</math> см под ребрената дъга: нарастване с <math>\geq 50\%</math></p> <p><b>или</b></p> <p>Левкемична трансформация, доказана при бласти в костния мозък <math>\geq 20\%</math></p> <p><b>или</b></p> <p>Периферна кръв с бласти <math>\geq 20\%</math> в съчетание с абсолютен брой на бластите <math>&gt; 1 \times 10^9 / \text{л}</math> за най-малко 2 седмици</p>
<p><b>Стабилно заболяване</b></p>	<p>Без данни за отговор или прогресия</p>
<p><b>Рецидив</b></p>	<p>Загуба на критериите за клинично подобрение</p> <p>Загуба на отговора по отношение на анемията (AR) за най-малко 1 месец</p> <p>Загуба на отговора по отношение на слезката (SR) за най-малко 1 месец</p>
<p><b>Цитогенетична ремисия</b></p>	<p>Необходими са поне 2 цитогенетични изследвания през 6 месеца, включващи най-малко 10 метафази</p> <p>Пълна ремисия: негативизиране на аномалиите</p> <p>Частична ремисия: <math>\geq 50\%</math> редукция на аномалните метафази</p>
<p><b>Молекулярна ремисия</b></p>	<p>Необходими са поне 2 изследвания от периферни неутрофили през 6 месеца</p> <p>Пълна ремисия: негативизиране на аномалиите</p> <p>Частична ремисия: <math>\geq 50\%</math> редукция на мутационния товар</p>
<p><b>Цитогенетичен/молекулярен рецидив</b></p>	<p>Повторна поява на цитогенетични или молекулярни абнормности, доказани чрез повтарящи се тестове</p>

Таблица №3

**IPSS прогностична система**

Позволява определяне на риска при поставяне на диагнозата. Неблагоприятните прогностични фактори, свързани с кратка преживяемост са следните (по 1 точка за всеки):

- Хемоглобин < 100 г/л
- Циркулиращи бласти  $\geq 1\%$
- Наличие на конституционални симптоми
- Възраст > 65 г.
- Левкоцити >  $25 \cdot 10^9/\text{л}$

**IPSS - Рискови групи**

Брой прогностични фактори	Рискова група	Средна преживяемост (години)
0	Нисък риск	11.3
1	Междинен-1	7.9
2	Междинен-2	4.0
$\geq 3$	Висок	2.3

Таблица №3А

**DIPSS-Plus система**

Позволява определяне на риска при пациент с ПМФ по всяко време. Неблагоприятните прогностични фактори, свързани с кратка преживяемост на пациентите са следните:

**DIPSS-Plus (динамична IPSS) - показатели**

Прогностичен фактор	0 точки	1 точка	2 точки
Възраст (години)	<65	>65	
Левкоцитен брой	$<25 \times 10^9/\text{л}$	$>25 \times 10^9/\text{л}$	
Хемоглобин	>100 г/л		<100 г/л
Бласти в кръвта (%)	<1	>1	
Симптоми	Няма	Има	
Тромбоцитен брой	$\geq 100 \times 10^9/\text{л}$	$<100 \times 10^9/\text{л}$	
Необходимост от трансфузии	Няма	Има	
Неблагоприятен кариотип*	Няма	Има	

\*- неблагоприятен кариотип: +8, -7, del(7q), del(5q), i17q, inv(3), -5/5q, 12p-, 11q23 rearr, комплексен кариотип

**DIPSS-Plus (динамична IPSS) - Рискови групи**

Брой прогностични фактори	Рискова група	Средна преживяемост (години)
0	Нисък риск	15.4
1	Междинен-1	6.5
2-3	Междинен-2	2.9
$\geq 4$	Висок	1.3

**Формуляр за оценка на симптоми на миелопролиферативна неоплазма  
(ФОСМПН)**

**Обща оценка на симптома (MPN-SAF TSS)**

Моля, дайте оценка на Вашата умора (отпадналост, умора), като заградите с кръгче цифрата, която най-добре описва Вашето НАЙ-ЛОШО ниво на умора през последните 24 часа.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
	(Без умора)						(Най-силната умора, която можете да си представите)					

Заградете с кръгче числото, което описва колко трудности сте имали с всеки от следните симптоми през изминалата седмица.

Бързо насищане по време на хранене (ранно насищане)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
		(Липсва)						(Най-лошото, което можете да си представите)					

Стомашен/коремна дискомфорт		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
		(Липсва)						(Най-лошото, което можете да си представите)					

Бездействие/пасивно ст		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
		(Липсва)						(Най-лошото, което можете да си представите)					

Проблеми с		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
------------	--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--

концентрацията - в сравнение с периода преди моята диагноза	(Липсва)										(Най-лошото, което можете да си представите )
Нощни изпотявания	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	(Липсва)										(Най-лошото, което можете да си представите )

**Заградете с кръгче числото, което описва колко трудности сте имали с всеки от следните симптоми през изминалата седмица.**

Сърбеж (прурит)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	(Липсва)										(Най-лошото, което можете да си представите )
Болка в костите (разпространяваща се, а не болка в ставите или артрит)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	(Липсва)										(Най-лошото, което можете да си представите )

Висока температура  
( $>37,8^{\circ}\text{C}$ )

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

(Липсва)

(Най-лошото, което можете да си представите)

Нежелана загуба на тегло през последните 6 месеца

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

(Липсва)

(Най-лошото, което можете да си представите)

Тотален сбор от точки: .....

Дата:

Име и фамилия на пациента:

Подпис:



Регистър на пациенти с диагноза "Миелофиброза", с искане за одобрение за лечение с лекарствен продукт Jakavi tablets 5 mg (Ruxolitinib), код НЗОК LI1340

Вх. ном. и НЗОК на искането от лечебното заведение за болнична помощ (ЛЗБП)	Поредност на курса на лечение (01, 02,...)	РЗОК на ЛЗБП (01-28)	РЦЗ № на ЛЗБП	Наименование на ЛЗБП, направяло искането	ЕГН на пациента	Триггерна причина	Наследно място по местожиение	Решение на хематологичната комисия в ЛЗ - М/д/г/л	Открито ли е заболяването D47.1 (година/месец)	ЖАК2V6 17F (позитивно изследване)	Тест на пашеи (кГ)	Хистологичен резултат - М/д/г/л	Хемоглобин (g/l)	Тромбоцитен брой в бр./мм <sup>3</sup>	Неутрофилен брой в бр./мм <sup>3</sup>	Силно метаболити в сд, определена с обратен изследване	ASAT	ALAT	Рискова група според IPSS прогностична система	Рискова група според DIPSS-Plus прогностична система	Общ брой точки от ФОСМПН * (0-100)	Прогнозирана дневна доза ЛП в таб./мл	Прогнозирана месечна доза ЛП в таб./мл	Прогнозирана доза ЛП в таб./мл за 6 месеца	Прогнозирана стойност за 1 месец (в лв.)	Прогнозирана стойност за 6 месеца (в лв.)	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	

Забележка:  
 Регистърът се подава едно при подаване на документи за първи/последен курс лечение, а не ежемесечно  
 \* ФОСМПН - Формуляр за оценка на симптоми на миелопролиферативна неоплазма  
 Групи по IPSS / DIPSS-Plus прогностични системи

- Нисък риск
- Междисек-1
- Междисек-2
- Висок риск