

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН**  
**ФАКУЛТЕТ „ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ“**

---

Д-р Славейко Николаев Джамбазов

**ПРИЛОЖЕНИЕ НА ОЦЕНКИ**  
**НА ЗДРАВНИ ТЕХНОЛОГИИ**  
**ЧРЕЗ АДАПТИРАНЕ НА ДАННИТЕ**  
**ПРИ ТРАНСФЕРА ИМ ОТ ДРУГИ СТРАНИ**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
на **ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**  
за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“

**Научен ръководител:**

Проф. Тони Йонков Веков, дмн

**Официални рецензенти:**

1. Проф. д-р Петко Салчев, д.м.
2. Проф. д-р Пламен Димитров, д.м.

Плевен, 2018 г.

Дисертационният труд съдържа 155 страници и е онагледен с 4 фигури, 31 таблици и 2 приложения. Библиографията обхваща 176 литературни източника, от които 18 са на кирилица и 158 на латиница.

1. Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 11.05.2018 г. от 12:30 ч. в зала Амброаз Паре на Медицински Университет, гр. Плевен, ул. Св. Климент Охридски №1, гр. Плевен

Материалите по защитата на дисертационния труд са на разположение в Медицински Университет Плевен, както и на интернет страницата на МУ-Плевен: <http://mu-pleven.bg/>.

# СЪДЪРЖАНИЕ

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ	4
Цел на изследването	8
Задачи на изследването	8
Хипотези	13
Предмет на проучването	13
Обект на проучването	13
Методология на изследването	13
РЕЗУЛТАТИ	23
Трансферирани и адаптирани данни от оценки на здравни технологии за лечение на НДКРБД	23
Трансферирани и адаптирани данни от оценки на здравни технологии за лечение на БКК	32
Трансферирани и адаптирани данни от оценки на здравни технологии за лечение на КРК	39
Трансферирани и адаптирани данни от оценки на здравни технологии за лечение на РГ	49
ИЗВОДИ, ПРЕПОРЪКИ И ПРИНОСИ	57
Изводи	57
Препоръки	57
Приноси	58
ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА	60

# СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

АСЕ - ангиотензин конвертиращ ензим  
БВП - брутен вътрешен продукт  
БЗС - Български зъболекарски съюз  
БКК - бъбречно клетъчен карцином  
БЛС - Български лекарски съюз  
БОД - Българско онкологично дружество  
ВТС - всеки три седмици  
ДДД - дефинирана дневна доза  
ДОП – допълнителна обща преживяемост  
ДРП – добавен разход за целева терапия до прогресиране  
ЕКГ - електрокардиограма  
ЕС - Европейски съюз  
ИАЛ - Изпълнителна агенция по лекарствата  
КЛПЦ – количество лекарствен продукт за терапевтичен цикъл до прогресиране  
КРК - метастатичен колоректален карцином  
МБКК - метастазирал бъбречно клетъчен карцином  
МЗ - министерство на здравеопазването  
НДКРБД - недребно клетъчен рак на бял дроб  
НЗОК - Национална здравноосигурителна каса  
НСИ - Националният статистически институт  
НСЦРЛП - Националният съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти  
НРД - национален рамков договор  
ОЗТ - оценка на здравните технологии  
ПИС - позитивен лекарствен списък  
ПТС - първите три седмици  
РГ - рак на гърдата  
РП – разход за терапия до прогресиране  
РЦКЛП – референтна цена за количество лекарствен продукт  
СЗО - Световна здравна организация  
СПИН - синдром на придобитата имунна недостатъчност  
СТС - следващите три седмици

5FU – fluorouracil  
AFA – afatinib  
AFL – aflibercept  
АНТАРол - Agencja Oceny Technologii Medycznych  
ALK+ – мутация на гена на анапластична лимфомна киназа  
АТС - Anatomical Therapeutic Chemical Classification System  
АХІ – axitinib  
BEV – bevacizumab  
BMJ - British Medical Journal  
BSC - best standard care  
САНТА - Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research  
САР – capecitabine  
САР – carboplatin  
СЕА - Cost-effectiveness analysis  
СЕТ – cetuximab  
СІ - confidence interval  
СІS – cisplatin  
СМА - cost-minimization analysis  
СМТ - chemotherapy  
СRI – crizotinib  
СUA - cost-utility analysis

DOC – docetaxel  
EGFR+ – мутация, водеща до свръхекспресия на рецептора на епидермалния растежен фактор  
ERL – erlotinib  
EUnetHTA - European network of health technology assessment  
EVE – everolimus  
FOLFIRI – fluorouracil/leucovorin/irinotecan  
FOLFOX – fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin  
GEF – gefitinib  
GEM – gemcitabine  
HAS - Haute Autorité de Santé  
HCA —human capital approach  
HTA - health technology assessment  
ICER - incremental cost-effectiveness ratio  
IFN – interferon-alpha  
INN - international nonproprietary name  
IRI – irinotecan  
ISPOR - International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research  
KRAS wt – нормален ген KRAS  
LAP – lapatinib  
LET – letrozole  
LEU – leucovorin  
LYG - life-year gained  
MTU - Medical Technology Unit  
NHS - National Health Service  
NICE - National Institute for Clinical Excellence  
NR - not reached  
OS - overall survival  
OXA – oxaliplatin  
PAC – paclitaxel  
PAN – panitumumab  
PAZ – pazopanib  
PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee  
PEM – pemetrexed  
PER – pertuzumab  
PET - positron emission tomography  
PFS - progression - free survival  
PLA – placebo  
QALY - quality-adjusted life year  
QoL - quality of life  
REG – regorafenib  
SOR – sorafenib  
SUN – sunitinib  
TEM – temsirolimus  
TRA – trastuzumab  
WHO - World Health Organisation  
XELOX – capecitabine/oxaliplatin

## ВЪВЕДЕНИЕ

Съвременните модели на здравни системи са изправени пред редица предизвикателства, свързани с демографските тенденции на застаряване на населението, увеличаване на хроничните заболявания и потреблението на здравни продукти – медицински услуги, лекарствени продукти и др.

Темпът на нарастване на разходите за здравеопазване е значително по-висок от ръста на БВП в повечето страни и икономики. Това поставя на изпитание дори развитите икономически страни, които също се затрудняват да финансират здравните си системи.

Съвременните здравни реформи трябва да решават редица стратегически въпроси, които изискват спешни политически и мениджърски решения в няколко направления – цялостни регулаторни промени, финансиране, основано на стимули и постигнати цели в качеството, лекарствена политика, комуникация с пациентите, електронни здравни досиета, класификация и управление на здравните екипи.

Актуалната обективна ситуация предизвиква силен натиск от страна на финансиращите институции за подобряване на ефективността на здравеопазването и съкращаване на бързорастящите разходи, основно за болнична помощ и лекарствени продукти. Политиците, които се налага да вземат тези решения, не разполагат с необходимите познания, за да преценят ефективността на дадена здравна технология, спрямо съществуващата клинична и терапевтична практика.

Всички тези обстоятелства поставят оценката на здравните технологии като подход за анализ на новите технологии и техните преимущества пред съществуващите алтернативи, както и да подпомага решенията за реимбурсиране на терапевтично ефикасни и разходно ефективни здравни продукти и услуги.

Оценката на здравните технологии по принцип трябва да отговори на два въпроса – първо, оправдано ли е извършването точно на тази здравна интервенция, услуга или терапия в сравнение с другите алтернативи, които могат да бъдат реализирани със същите ресурси, и второ, убедени ли са политиците и мениджърите, че здравните ресурси трябва да бъдат изразходвани точно по този начин, а не по някакъв друг.

Следователно оценката на здравната технология включва не само икономическа оценка, но и три други оценки, всяка от които отговаря на различен въпрос: оценка на ефикасността (дали здравната технология би носила повече ползи, отколкото вреди на пациентите, които напълно се придържат към съответните предписания и лечение), оценка на ефективността

(дали здравната технология се възприема от пациентите, на които е предложена) и оценка на достъпността (дали здравната технология е достъпна за всички пациенти, които имат нужда от нея).

В сферата на оценката на здравните технологии, ефикасност може да се дефинира и като ползата, която технологията носи в контролираните условия на рандомизираните клинични изпитвания, а ефективността е ползата, която съответната технология предоставя в реалната клинична практика. Следователно оценката на здравните технологии представлява комплексна здравноикономическа оценка на ефикасност, ефективност, достъпност и икономически показатели на здравните продукти и услуги.

В съвремие на непрекъснато увеличаващи се здравни разходи, тези които планират, предоставят, получават или плащат за здравни продукти или услуги, се сблъскват с все по-проблемни въпроси, влияещи се в най-голяма степен от преценката за сравнителните предимства или стойността на алтернативните варианти за действие.

Нормативната регулация в България и изискванията за оценка на здравните технологии в процеса на включване в Позитивен лекарствен списък и реимбурсиране на иновативните терапии, направи този подход изключително актуален и бързо развиващ се, особено в сферата на адаптиране на данните от оценки за други страни при трансфера им в България. През м. Декември 2015 год. беше обнародвана Наредба за условията и реда за извършване на оценка на здравни технологии, която регламентира нуждата от доклад за оценка на здравни технологии за всеки медикамент, притежателят на разрешението за употреба на който има желание да го включи в Позитивната лекарствена листа. Докладът е необходимо да бъде с актуални локални данни и не по-стар от 6 месеца от дата на внасяне в Националната комисия за оценка на здравни технологии. Това прави моделът за адаптиране на данните при трансфера им от други страни изключително актуален и навременен.

# ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

## Цел на изследването

Разработване на модел за трансфериране и адаптиране на данни от други страни, предназначени за ОЗТ при недребноклетъчен белодробен карцином, колоректален карцином, бъбречноклетъчен карцином и рак на гърдата.

Структурата на модела и неговото приложение включват:

- а) критерии за качество на доклади, които могат да бъдат използвани за трансфериране и адаптиране на данни от други страни;
- б) определяне на секциите от докладите, които са подходящи за директно трансфериране на данни;
- в) определяне на секциите от докладите, които са подходящи за трансфериране след адаптиране на данни;
- г) трансфер и адаптиране на данни от оценки на здравни технологии за таргетна терапия за четири от най-разходоемките онкологични диагнози - недребноклетъчен карцином на бял дроб, бъбречноклетъчен карцином, метастатичен колоректален карцином и рак на млечната жлеза.

## Задачи на изследването

1. Да се проучат данните от научната литература относно методите и начините за трансфериране и адаптиране на данни от други страни, предназначени за ОЗТ;
2. Да се направи сравнителен анализ на литературните данни за определяне на секциите от докладите, които са подходящи за директно трансфериране на данни;
3. Да се направи сравнителен анализ на литературните данни за определяне на секциите от докладите, които са подходящи за адаптиране на данни;
4. Да се разработи модел за трансфер на данни в България, в т.ч.:
  - 4.1. Определяне на качеството на доклада от държавата източник, като се използват общи изключващи критерии.
    - 4.1.1. Оценяваната технология е несравнима с използваната в локалната среда - липсата на локална терапевтична алтернатива препяства трансфера на данни
    - 4.1.2. Сравняваната технология е неприемлива за оценяваната локална среда например лекарствения продукт не е регистриран
    - 4.1.3. Използваното клинично изпитване е с ниско качество – например не е рандомизирано или не е терапевтично контролирано.



Дори един отговор “Да” прави документът непригоден

#### 4.2. Определяне на специфични изключващи критерии

##### 4.2.1. Методологични критерии

4.2.1.1. Перспектива - перспективата трябва да е същата като тази, която ще се възприеме от автора на доклада в държавата приемник.

4.2.1.2. Дисконтиране - процентът дисконтиране в България е прието да е 5%. Всеки друг процент води след себе си необходимостта от преизчисление и ново моделиране.

4.2.1.3. Подход при изчисление на медицинските разходи - подходите за изчисление на медицинските разходи трябва да бъдат аналогични на тези, които се използват в държавата приемник. Ако подходът в доклада от държавата източник е различен от този в държавата приемник, е редно да се прецени възможна ли е адаптация.

4.2.1.4. Подход при изчисляване на загубата на продуктивност (HCA—human capital approach, FCM—friction cost method, QALY—quality-adjusted life years) - ако подходът при изчисляване на загубата на продуктивност е неприложим за държавата приемник, е необходимо, при възможност, да се направят преизчисления.

4.2.2. Характеристики на здравните системи - абсолютни и относителни стойности на разходите; вариации в лечебните практики; наличие на технологии. Степента на сходност на здравните системи е необходимо да бъде преценена експертно, за да се определи начина на трансфер или степента на адаптация на данните. Редно е да се използват абсолютни и относителни стойности на разходите от държавата приемник, да се отчетат вариациите в лечебните практики, както и въобще наличието на технологиите и алтернативите.

4.2.3. Характеристики на населението - данни за заболяемост и болестност на съответното заболяване; Case-mix; продължителност на живота; здравни предпочитания на населението; съпричастност на пациента в лечебния процес; продуктивност и загуба на време; разпространение на заболяването.

Разликите в заболяемост и болестност, case-mix-a, продължителността на живота ще се отразят на изчисленията в икономическите модели и е редно да бъдат използвани данни от държавата приемник. Здравните предпочитания, съпричастността на пациента, продуктивността и разпространението на заболяването също трябва да бъдат отнесени към локалната среда и наличните разлики с доклада от държавата източник преодолени.

Отговорът на въпросите в стъпка 2 ще определи и нуждата от адаптация на доклада от държавата източник в конкретните части на доклада.

4.3. Определяне на нуждата от директен трансфер или адаптация на основните съставни части на доклада за оценка на здравни технологии, които ще бъдат оценявани са описани в таблица 1. На базата на стъпка 1 и стъпка 2 се определят нуждите от трансфер и адаптация.

Табл. 1. Основни съставни части на доклад за оценка на здравни технологии

№	Основни части	Бележки
<b>I</b>	<b>ОБЩИ ДАННИ ЗА ОЦЕНЯВАНИЯ ПРОДУКТ</b>	
1	Механизъм на действие	
2	Епидемиологични данни	
3	Ефективност	
4	Безопасност	
<b>II</b>	<b>ИКОНОМИЧЕСКИ ДАННИ</b>	
<b>1</b>	<b>Методологични критерии</b>	
1.1	Перспектива	
1.2	Дисконтиране	
1.3	Подход при изчисление на медицинските разходи	
1.4	Подход при изчисление на загубата на продуктивност	
<b>2</b>	<b>Характеристики на здравните системи</b>	
2.1	Абсолютни и относителни стойности на разходите	
2.2	Вариации в лечебните практики	
2.3	Наличие на технологии	
<b>3</b>	<b>Характеристики на населението</b>	
3.1	Данни за заболяемост и смъртност	
3.2	Case-mix	
3.3	Продължителност на живота	
3.4	Здравни предпочитания на населението	
3.5	Продуктивност и загуба на време	
<b>III</b>	<b>АНАЛИЗ НА БЮДЖЕТНОТО ВЪЗДЕЙСТВИЕ</b>	

4.4. Определяне на терапиите, с които ще бъде сравняван анализирания лекарствен продукт, одобрени за лечение в България от Изпълнителната агенция по лекарства. Съответната технология е необходимо да бъде сравнявана с налични алтернативи (вж 2.3 от стъпка 2).

4.5. Изготвяне на таблица, която представя детайлите от клиничните изпитвания на сравняваните продукти. Някои технологии имат различни приложения и за всяко едно от тях се сравняват с различни алтернативи. Например, един и същ медикамент може да има индикация за лечение на рак на белия дроб, дебелото черво и гърдата едновременно.

4.6. Определяне на критериите за терапевтична ефикасност и сравняването на данните от клиничните изпитвания за анализирани терапии. Важно е междинните здравни резултати, като различни биологични маркери, да бъдат свързани с крайни здравни резултати като QALY или LYG.

От определените клинични проучвания в стъпка 5, се извеждат крайните и сурогатни резултати, които ще бъдат използвани за сравненията. Преценката дали дадени сурогатни резултати са подходящи за сравнение остава на специалиста по оценка на здравни технологии, който изготвя доклада.

4.7. Определяне на разходите за конкретните терапии за постигане на крайната терапевтична цел и тяхното сравнение в табличен вид.

Тази част от доклада, специално за нашата страна, е изцяло базирана на информация от държавата приемник. Ценовите регулации са разнообразни, вкл. в рамките на Европейския съюз и е важно да се използват локалните цени. Изчислението на разходите за постигане на крайната цел се базира на честотата и количеството от използваната здравна технология за постигане на целта, умножена по нейната цена. Тази цена за здравните интервенции е най-често цената по НЗОК, например цената на лъчетерапевтичен курс, или референтната цена на медикамента, изведена от ПЛС и списъците на НЗОК за лекарствени средства. Цените на технологиите са динамична величина и е важно да се упомене към коя дата са използваните за калкулациите цени.

4.8. Определяне на разходната ефективност на терапията и тяхното сравнение в табличен вид. Важно е резултатите да бъдат представени в диференциално съотношение на разходи и ефективност (ICER, лв/QALY).

4.9. Изводи и заключение

Разходната ефективност на оценяваните лекарствени терапии трябва да бъде съобразена с прага от трикратния БВП на човек от населението.

5. Да се осъществи практическо приложение на разработения модел за четири онкологични диагнози, за които е необходимо лечение с целеви лекарствени терапии. Подбраните диагнози са недребноклетъчен рак на бял дроб (НДКРБД), бъбречноклетъчен карцином (БКК), метастатичен колоректален карцином (КРК) и рак на гърдата (РГ).

## **Хипотези**

Проучването се опира на следните работни хипотези:

- ОЗТ данните от други държави притежават високо качество;
- трансферирането на данни от други страни за България, предназначени за ОЗТ, е възможно;
- адаптирането на данни от други страни за България, предназначени за ОЗТ, е възможно;
- разработването на модел за трансфер на данни в България от други страни е възможно.

## **Предмет на проучването**

Предмет на настоящото проучване са възможностите за трансфер и адаптиране на данни от други страни в България, предназначени за ОЗТ;

## **Обект на проучването**

Обект на настоящото проучване са ОЗТ от други страни за 4 заболявания - недребноклетъчен белодробен карцином, колоректален карцином, бъбречноклетъчен карцином и рак на гърдата.

## **Методология на изследването**

ОЗТ се различават значително по своя обхват, избор на методи, детайлност. Въпреки това има основни стъпки, по които се осъществява ОЗТ.

В резултат на свършената работа се подготвя доклад, който съдържа следните основни части (табл. 2):

Табл. 2. Основни параметри на икономическите оценки на лекарствените терапии

№	Основни параметри
1	Цел на фармакоикономическата оценка (въпрос)
2	Перспектива – гледна точка на оценката
3	Целева пациентска популация
4	Времеви хоризонти на оценката
5	Вид на фармакоикономически анализ
6	Източник на данни за терапевтични ползи
7	Идентифициране и измерване на разходите
8	Идентифициране и измерване на ползите
9	Дисконтиране
10	Фармакоикономически модел
11	Докладване на резултатите от фармакоикономическата оценка
12	Неопределеност на резултатите – анализ на чувствителността
13	Трансфериране на данни от фармакоикономически оценки
14	Методи за измерване на качеството на живот
15	Анализ на бюджетното въздействие

Източник: по Goodman CS, 2014

1. Цел на фармакоикономическата оценка. Анализира се основният въпрос, на който трябва да отговори фармакоикономическата оценка. Винаги целта е свързана с приложението на оценката. Една лекарствена терапия може да бъде оценявана относно нова индикация, за актуализиране на данните след определен срок на употреба, при възникване на нова терапевтична алтернатива или по друг повод. В заключение авторите на оценката трябва да отговорят дали са постигнали целта.

2. Перспектива. Всяка фармакоикономическа оценка трябва да включва гледната точка, от която са идентифицирани и оценени разходите и ползите. Литературният преглед локализира два основни вида перспектива.

2.1. Перспективата на платеща на здравни разходи. В България това е НЗОК. В този случай се оценяват разходите и ползите от лечението в системата на общественото здравно осигуряване. В този контекст от значение са само разходите, засягащи ресурсите, които се заплащат от НЗОК.

2.2. Перспективата на обществото. В този случай се включват преки (здравни) разходи и непреки разходи, като цена на загубена производителност.

За целите на нормативните изисквания в България относно ефективността на здравните разходи е необходима и се препоръчва само здравна перспектива – гледната точка на платеща за здравните разходи НЗОК.

3. Целева пациентска популация – включва пациентите, подлежащи на терапевтично лечение, съгласно последната регулаторно одобрена кратка характеристика на лекарствения продукт и клиничната практика в България. Показанията на лекарствената терапия е необходимо да съответства на всички нормативни изисквания, свързани с основния здравен пакет, заплащан от бюджета на НЗОК. Пациентската популация трябва да бъде описана с основни демографски характеристики, като възраст, пол и др., както и с характеристики, свързани със заболяването – стадии и тежест на заболяването, наличие на съпътстващи заболявания, рискови фактори, генетични характеристики и др. Изследваните пациентски популации в предложената фармакоикономическа оценка трябва да съвпадат с целевата локална популация. Само в този случай резултатите от оценката могат да бъдат релевантни за целевото население. В много случаи могат да бъдат установени някои различия в ползите при специфични групи пациенти по отношение на ефикасност и безопасност. Ако въз основа на наличните доказателства се установи, че са налице значителни и устойчиви различия в ползите за определените подгрупи пациенти, тогава трябва да се извърши поданализ на фармакоикономическите доказателства за всяка от групите.

4. Времеви хоризонт. Това е периодът, през който се оценяват разходите и ползите от лекарствената терапия. Времевият хоризонт трябва да отговаря на продължителността на заболяването при остри състояния и на прогнозната преживяемост в целевата група при хронични заболявания. В случаите, когато липсват дългосрочни данни за разходи и ползи от клиничните изпитвания на лекарствените продукти, тогава те трябва да се моделират в рамките на времеви хоризонт. Нормативно приетият времеви хоризонт у нас е 5 години.

5. Вид фармакоикономически анализ. Изборът на вида анализ следва да се извърши в резултат на откритото различие в ползите на оценяваните алтернативни лекарствени терапии.

5.1. Анализ минимизиране на разходите (cost-minimization analysis – CMA). Прилага се единствено в случаите, когато ползите от терапиите са очевидно аналогични. Анализът се основава на сравняване на разходите, свързани с еднакво лечение. Този подход има много ограничено приложение.

5.2. Анализ от типа разход/резултат (cost-effectiveness analysis – CEA) или разход/ползност (cost-utility analysis – CUA). Предпочитаните начини за измерване на здравните ползи, които се препоръчват в почти всички анализирани научни публикации, могат да бъдат степенувани по следния начин:

а) Quality-adjusted life-year (QALY). Спечелените години в добро здраве са безспорен фаворит като начин за измерване на здравни ползи.

б) Life-year gained (LYG). Използва се, когато не могат да бъдат представени ползите чрез QALY.

в) Други параметри, които често са междинни здравни резултати – например намалено кръвно налягане в mm Hg. Това измерване на здравни ползи е приемливо само ако междинните резултати са доказано свързани с крайни здравни резултати (QALY, LYG) чрез данни от епидемиологични проучвания.

Методологията на анализите CEA и CUA по принцип е една и съща. Те се основават на съотношението на разходите и ползите от лекарствената терапия (33). Единствената разлика е избора на параметър за измерване на здравните ползи – при CUA преимуществено се използва QALY, LYG, докато CEA използва ясно измерими параметри на болестното състояние – клинично значими събития (напр. промяна на лабораторни показатели, инфаркт на миокарда, фрактура на бедрената кост и т.н.), които имат решаващо влияние върху прогнозата и естествената еволюция на заболяването (твърди крайни точки).

При избора на конкретен фармакоикономически подход и начин за измерване на здравните ползи от лекарствените терапии е необходимо да се вземат предвид следните фактори:

а) Разнообразие на ползите. В масовия случай лекарствените терапии се оценяват по няколко параметъра – ефикасност, безопасност, предотвратяване на клинично значими събития, удължаване продължителността на живота и др. В този случай, когато съществуват множество терапевтични резултати, ефективността на разходите се оценява винаги с един общ основен параметър – QALY или LYG. Следователно е необходимо да се използва CUA.

б) Ползите могат да бъдат измерени единствено в клинично значими събития. По принцип в областта на фармакоикономиката наличието или липсата на клинично значимо събитие е междинен здравен резултат, който не може директно да се използва за оценка на определена лекарствена терапия. Той може да се използва за целите на фармакоикономическия анализ само в случаите, когато е доказана връзката с крайните здравни резултати чрез епидемиологични проучвания. Следователно в този случай е възможно да се използва CEA.

6. Източник на данни за терапевтични ползи. Източник на данни за ползите от определена лекарствена терапия могат да бъдат получени от метаанализи на клинични изпитвания (предимно фаза III) и от анализ и изследвания на ежедневната клинична практика (наблюдателни проучвания, напр. национални, болнични и пациентски регистри).

7. Идентифициране и измерване на разходите. Трябва да се установят всички разходи, свързани с лечението на заболяването, от гледна точка на препоръчаната здравна перспектива – преки медицински разходи (всички разходи на НЗОК за диагностика и лечение на заболяването) и преки немедицински разходи (други разходи, заплащани с публични средства – напр. транспортни). Както е посочено в т. 2 непреките разходи, които не са в съответствие с перспективата на платеща НЗОК, не трябва да се включват във фармакоикономическата оценка.

Преките разходи се базират на размера на възстановяване от системата за здравно осигуряване в България, както и на честотата на тяхното използване. Изчисляването на разходите следва да се извършва по начин, даващ възможност за проверка.

Препоръчителната процедура за определяне на разходите е следната:

- а) Данни за използването на ресурсите. Изразяват се в обичайните непарични единици – дефинирана дневна доза на лекарствената терапия, брой лекарски посещения годишно, брой дни на хоспитализация годишно и т.н. Данните се представят в среден брой за единица време. Базират се на рутинната клинична практика в България, която се доказва с налични данни или експертно мнение.
- б) Разходи за единица – лекарствен продукт, диагностична процедура, хоспитализация и др. Необходимо е да се датира момента на остойностяване. Цените могат да бъдат получени от публични източници в България – ПЛС, НРД, Отчети за касовото изпълнение на бюджета на НЗОК и др.

Общата стойност на разходите представлява произведение на средния брой за определен период и единичната цена за всяка терапия и интервенция.

8. Идентифициране и измерване на ползите. При използването на фармакоикономически модели идентифицирането на ползите в основния сценарий следва да отразява най-честата клинична практика в България.

9. Дисконтиране. Представлява метод за регулиране на бъдещите разходи и ползи спрямо текущата им пазарна стойност. Обичайният дисконтов годишен процент варира между 3% и 5% и неговата стойност е фиксирана на 5% в Наредбата за условията и реда за извършване на оценка на здравните технологии.

Дисконтирането на разходите и ползите е задължително в случаите, когато времевият хоризонт е по-дълъг от една година. Когато времевият хоризонт е „до края на живота“, дисконтирането оказва силно влияние върху резултатите от фармакоикономическата оценка. В този случай при анализ на чувствителността е препоръчително да се представят резултатите най-малко в два сценария – с дисконтов фактор 0% и 5%.

10. Фармакоикономическо моделиране. Предложеният модел трябва да бъде съобразен със здравната система и околната среда в България или да бъде напълно адаптиран съгласно предварително разработени насоки за трансфер на данни и използване на локални данни. Информацията за моделирането на бъдещите разходи и ползи трябва да бъде представена така, че резултатите да са прозрачни и възпроизводими. Основният сценарий на модела трябва да отразява най-актуалната клинична практика в България.

Фармакоикономическото моделиране се прилага в следните случаи:

- а) При необходимост от екстраполиране на резултатите от малка група пациенти, включени в клинично изпитване, към широк кръг от населението в рутинната клинична практика.
- б) При екстраполиране на данни за по-дълъг период от време, съответстващ на избрания времеви хоризонт.



в) При необходимост от комбиниране на данни от различно естество – напр. безопасност на лекарствената терапия и качество на живот.

Най-често използваните модели са „дърво на решенията“ (използван модел при еднотипни подходи за лечение, като лекарствени терапии), модел на Марков (моделирането се извършва на цикли с преходи между различни здравни състояния – подходящи за хронични заболявания), модел „Монте Карло“ (моделирането се основава на вариации на входящите параметри в рамките на доверителните интервали и многократни стимулации на резултатите).

11. Докладване на резултатите от фармакоикономическата оценка. В зависимост от вида на оценката получените резултати могат да се докладват по различни начини.

11.1. CMA. Резултатите се докладват като разлика в разходите за сравняваните лекарствени терапии с аналогични здравни ползи.

11.2. CUA/CEA. Когато след извършване на фармакоикономическата оценка се установи, че новата лекарствена терапия е по-евтина и генерира по-големи ползи, тогава резултатът се докладва като „доминираща“ терапия.

11.3. CUA/CEA. Когато след извършване на фармакоикономическа оценка се установи, че новата лекарствена терапия е по-скъпа, но доставя повече здравни ползи, тогава резултатът се докладва като съотношение на допълнителните разходи и ползи – ICER.

$$ICER = \frac{Cost_n - Cost_a}{QALY_n - QALY_a}, \text{ където}$$

$Cost_n, QALY_n$  – разходи и ползи на новата терапия

$Cost_a, QALY_a$  – разходи и ползи на алтернативната терапия

11.4. CUA/CEA. Когато след извършване на фармакоикономическа оценка се установи, че новата лекарствена терапия е по-скъпа и генерира по-малко ползи, тогава резултатът се докладва, че съществуващата терапевтична алтернатива е рентабилна. Когато изследваната терапия е доминираща (т.11.2) или съществуващата лекарствена алтернатива е рентабилна (т.11.4), тогава те се препоръчват за реимбурсиране и съответно сравнителните терапии не се препоръчват за реимбурсиране. В ситуацията описана в т.11.3, когато новата лекарствена терапия е по-скъпа, но доставя повече здравни ползи, е необходимо да се приеме нормативен праг (threshold) за WTP (willingness-to-pay) за ICER. Препоръчителните стойности от СЗО са трикратния размер на БВП на човек годишно за единица QALY. Следователно, ако фармакоикономическите данни за новата лекарствена терапия са  $ICER > \text{€ } 16670/QALY$  тогава тя не трябва да се препоръчва за реимбурсиране в България. (По данни на НСИ за 2012 г. - БВП= 80044 млн. лв., население=7364570, курс 1 €=1,95583 лв., т.е. 10'869 лв или € 5'557 на глава от населението). Това разбира се е изключително ниска сума, поради ниската ни производителност. Ето защо стойностите над 3 пъти БВП на човек не бива

автоматично да се изключват от по-нататъшен анализ, тъй като могат да лишат целева пациентска популация от лечение без алтернатива. Тези случаи е редно да бъдат разгледани от по-широк Консенсусен борд, който да определи окончателно приложението на здравната технология за определената кохорта пациенти.

12. Неопределеност на резултатите. Основната процедура, оценяваща неопределеността на резултатите от фармакоикономическата оценка е анализ на чувствителността. Тя идентифицира източниците на несигурност и тяхното въздействие върху стойността на резултата от фармакоикономическата оценка.

Основни видове несигурност, са:

а) Параметрична несигурност – свързана с променливите входни параметри като ефикасност, безопасност и цена на лекарствената терапия.

б) Методична несигурност – свързана с вида на икономическата оценка, дизайна на модела, начини на екстраполиране на данните и др.

12.1. Препоръчителна процедура за идентифициране и количествено определяне на несигурността. Въз основа на преглед на литературни източници се определят доверителни интервали, в които могат да вариат променливите параметри. След това медианната стойност на параметрите се използва за базовия сценарий, а границите на доверителния интервал – за анализ на чувствителността. Допустимо е за определяне на доверителните интервали да се използва и експертно мнение.

Несигурността на цените на лекарствените терапии трябва да бъде съобразена с периода на защита на данните, след който се регистрират генерични/биоподобни лекарствени продукти.

12.2. Препоръчителна процедура за оценка на въздействието на несигурността върху резултата (анализ на чувствителността):

а) Еднофакторен анализ на чувствителността. Прилага се, когато само една променлива варира в определен интервал. Това е най-простият и рядко срещан тип анализ. Ефектът на промените в параметъра върху резултата от фармакоикономическата оценка е подходящо да се представят чрез „торнадо“ диаграма. Еднофакторният анализ е подходящ за оценка на методическа несигурност – напр. резултатите се представят при дисконтиране 5%, след това – при 3%, и най-накрая – при 0%.

б) Многократен анализ на чувствителността. Препоръчителен е за определяне на параметрична несигурност. При този тип анализ повече от един от променливите входни параметри варира в определени доверителни интервали.

Подходящият практически подход е резултатите от фармакоикономическата оценка да бъдат представени в най-малко два сценария – песимистичен (когато стойностите на всички параметри водят до най-неблагоприятни резултати от анализа на чувствителността) и оптимистичен (когато всички стойности водят до най-благоприятни резултати).

в) Вероятностен анализ на чувствителността. Прилага се за параметрична несигурност и се основава на голям брой симулации на променящите се параметри (симулация Монте Карло).

Необходимо е авторът на фармакоикономическата оценка да аргументира какъв тип вероятно разпределение на данните е избрал – нормално, бета, гама и т.н.

12.3. Препоръчителна процедура за валидиране на фармакоикономическия модел. Всеки модел, прогнозиращ бъдещи разходи и ползи от лекарствената терапия, е конструиран на база на определени допускания. Структурата на модела трябва да съответства на естественото развитие на заболяването. В този случай е подходящо да се използва експертно мнение.

Характерно за използването на модел „Монте Карло” е, че броят на симулациите влияе на резултата от фармакоикономическата оценка. Следователно е необходимо вътрешно валидиране на модела, което включва голям брой сценарии с различен брой симулации – 10, 100, 1000, 10 000, 20 000 и т.н., докато броят на симулации престане да влияе на резултатите. Ако резултатът от валидирането показва, че след 10 000 симулации резултатите не се повлияват, тогава основният сценарий на фармакоикономическата оценка трябва да включва най-малко 10 000 пациенти.

Вътрешното валидиране може да изисква и различни сценарии на оценяване за различни времеви периоди. Това е необходимо, когато времевият хоризонт е до края на живота и дългият времеви период влияе върху резултата от фармакоикономическата оценка.

13. Трансфериране на данни от фармакоикономически оценки. Директното използване на резултати от фармакоикономически оценки, извършени в други страни, е невъзможно в България. Следователно е необходима адаптация към условията в нашата страна. Адаптацията на външна оценка обхваща клиничната практика, цените, разходите на ресурси, целевата пациентска група и други възможни предположения. Данните за ефикасност и безопасност от проведените клинични изпитания и други епидемиологични данни могат да бъдат директно трансферирани, ако има съпоставимост на характеристиките на пациентските групи в клиничните проучвания и целевата пациентска група в България.

14. Методи за измерване на качеството на живот. Качеството на живот трябва да бъде измерено чрез стандартни или специфични за заболяването въпросници след популацията в България. Препоръчителен стандартен въпросник в България е EQ-5D (прил. 1). Допустими са и директни методи за измерване на качеството на живот сред българската популация – „стандартна лотария“ или „визуална аналогова скала“. Фармакоикономическата оценка трябва винаги да описва точната процедура за измерване на качеството на живот, включително статистическата оценка на резултатите от процедурата.

15. Анализ на бюджетното въздействие. Анализът на бюджетното въздействие е съществена част от изчерпателната фармакоикономическа оценка на дадена здравна технология и все по-често се изисква от здравните власти при

кандидатстване за реимбурсиране, вкл. е част от нормативните изисквания за подготовка на доклад за оценка на здравните технологии в България. Анализът за бюджетно въздействие изчислява очакваните промени в разходната част на бюджета след одобряването на дадена здравна технология в реимбурсната листа. Анализът се използва и за по-добро планиране на бюджета или ресурсите, тъй като представя на администраторите по ясен начин фискалния ефект на одобряване и разпространение на новата здравна технология. Обикновено институциите, които изискват предоставяне на ОЗТ по повод на вземане на решения за реимбурсиране, публикуват методология за структуриране на данните.

Използван software (TreeAge)

TreeAge е програма (<http://www.treeage.com/>), която е широко използвана в ОЗТ общността за създаване и анализиране на алтернативни избори. Първоначално е разработена с цел подпомагане на потребителите при анализа на моделиране на решенията въз основа на алтернативни избори. Тя дава възможност и за добавяне на компоненти от модела на Марков. Последващите обновявания дават възможност за задаване на време-до-събитие (time-to-event) рутинно в дървото на решенията. В България досега не е била използвана.

Методология при адаптиране на данните

- Систематичен анализ на публикувани данни в базите PubMed, Embase, Cochrane library.

- Разработване на аналитичен модел за трансфер на данни, базиран на изключващи критерии.

- Приложение на разработеният модел за адаптиране на данни от оценка на здравните технологии за лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД), бъбречноклетъчен карцином (БКК), метастатичен колоректален карцином (КРК) и рак на гърдата (РГ).

- Приета е здравна перспектива и гледна точка на платеща – НЗОК.

- ICER е изчислен като допълнителен разход за новата лекарствена терапия спрямо подобреният клиничен резултат.

- В случаите, когато една от сравняваните терапии има по-добра ефикасност и по-ниска цена, тогава тя е доминираща и не се изчислява ICER.

ICER и LYG на лекарствените алтернативи са сравнени, като се използват данни от клинични изпитвания фаза III, цитирани в регистрираните кратки характеристики и актуалните референтни цени на лекарствените продукти в България към януари 2016 г. Терапевтичната ефикасност е дефинирана като удължаване на средната преживяемост (OS) и преживяемостта без прогресиране на заболяването (PFS). В изследването не се включват други директни или индиректни здравни разходи, защото се приема, че техните различия са пренебрежимо малки за резултата от сравнителната оценка.

Не винаги е необходимо да се премине през всички тези стъпки. Много от оценките не събират първични данни, а използват интегративни методи.

## РЕЗУЛТАТИ

Представяне на резултати за адаптирани данни от ОЗТ в областта на онкологичните заболявания

Моделът за трансфер на данни от доклади за оценка на здравни технологии от други страни в България е приложен за четири основни онкологични заболявания - недребноклетъчен рак на бял дроб (НДКРБД), бъбречноклетъчен карцином (БКК), метастатичен колоректален карцином (КРК) и рак на гърдата (РГ).

### Трансферирани и адаптирани данни от оценки на здравни технологии за лечение на НДКРБД

Ракът на белия дроб е най-честото злокачествено заболяване при мъжете и е седмо по честота при жените в България. През 2012 г. са регистрирани 4064 нови случая, от които 81,2% са при мъже. Фактичката заболяемост е 92,8 на 100 000 мъже и 20,4 на 100 000 жени. Починалите през 2012 г. от рак на белия дроб са 3594 души, като регистрираната смъртност е 81,2% на 100 000 мъже и 18,8 на 100 000 жени.

Тенденциите в заболяемостта и смъртността от рак на белия дроб показват увеличение и при двата пола. Стандартизираните показатели на заболяемостта при мъжете нарастват с 1,2% средногодишно, а на смъртността – с 0,2%. При жените средногодишните темпове на нарастване на стандартизираните показатели са сравнително по-ускорени както при заболяемостта, така и при смъртността – с 23% и с 0,5% съответно. Релативната петгодишна преживяемост в България е 5,9% при мъжете и 10,4% при жените, като тези нива са значително по-ниски от средните за Европа – 12,6%. Прогнозните данни за 2015 г. са за 4081 (CI 95%, 3760-4401) новодиагностицирани случаи с рак на белия дроб и за 3622 починали пациенти (CI 95%, 3239-4004).

Всички тези статистически данни обосновават социалната значимост на заболяването и непрекъснато увеличаващите се публични разходи за лечението му.

В изследването са включени пет целеви терапии, одобрени за лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб от Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) и препоръчани от БОД (afatinib, erlotinib, gefitinib, crizotinib, bevacizumab).

Сред анализиранияте клинични изпитвания на петте лекарствени продукта някои от тях сравняват целевите терапии с плацебо или с най-добрите поддържащи грижи (BSC), докато други сравняват тирозинкиназните инхибитори (afatinib, erlotinib, gefitinib, crizotinib) и моноклоналните антитела (bevacizumab) със съществуващи химиотерапии (СМТ).

Данните от анализиранияте клинични изпитвания (12 бр.), които са цитирани от притежателите на разрешението за употреба на лекарствените продукти в България, са представени в табл. 3. Не са открити клинични изпитвания, които сравняват директно терапевтичната ефикасност и

безопасност на две целеви лекарствени терапии. Всички цитирани клинични изпитвания са финансирани от притежателите на разрешенията за употреба.

Резултатите от сравнителните клинични изпитвания относно установената терапевтична ефикасност, представена като обща преживяемост (OS) и преживяемост без прогресиране на заболяването (PFS), постигнати в групите с тестова терапия спрямо контролната група, са представени в табл. 4.

Табл. 3. Детайли от клинични изпитвания на целеви онкологични терапии за лечение на НДКРБД

№	Лекарствен продукт	Автор, година	Клинично изпитване	Таргетна група пациенти	Тестова терапия	Контролна терапия
1.	gefitinib	T. Mok, 2009	IPASS	Първа линия лечение на НДКРБД, EGFR+	GEF	CAR + PAC
2.	gefitinib	E. Kim, 2008	INTEREST	Втора линия лечение на НДКРБД, EGFR+	GEF	DOC
3.	gefitinib	R. Carlson, 2005	ISEL	Втора линия лечение на метастатичен НДКРБД, EGFR+	GEF +BSC	BSC
4.	crizotinib	A. Shaw, 2014	A8081001	Втора линия лечение на метастатичен НДКРБД, ALK+	CRI	PLA
5.	crizotinib	S. Ou, 2012	A8081005	Втора линия лечение на метастатичен НДКРБД, ALK+	CRI	PLA
6.	bevacizumab	A. Sandler, 2006	E4599	Първа линия лечение на авансирал (Шб) или метаст. НДКРБД	CAR + PAC + BEV	CAR + PAC
7.	bevacizumab	M. Reck, 2010	AVAiL	Първа линия лечение на авансирал (Шб) или метастатичен НДКРБД	CAR + GEM + BEV	CAR + GEM
8.	afatinib	J. Yang, 2013	LUX-Lung 3	Първа линия лечение на авансирал (Шб, IV) или метастатичен НДКРБД, EGFR+	AFA	CIS + PEM
9.	afatinib	J. Yang, 2011	LUX-Lung 2	Първа или втора линия лечение на авансирал (Шб, IV) или метастат. НДКРБД, EGFR+	AFA	PLA
10.	erlotinib	R. Rosell, 2012	EURTAC	Първа линия лечение на авансирал (Шб, IV) или метастатичен НДКРБД, EGFR+	ERL	CMT
11.	erlotinib	J. Neal, 2010	SATURN	Поддържаща монотер. след успешна CMT при НДКРБД, EGFR+	ERL	PLA
12.	erlotinib	G. Liu, 2012	BR.21	II или III линия EGFR+ метаст. НДКРБД	ERL	PLA

Използвани съкращения: НДКРБД – недребноклетъчен рак на белия дроб, EGFR+ – мутация, водеща до свръхекспресия на рецептора на епидермалния растежен фактор, ALK+ – мутация на гена на анапластична лимфомна киназа, GEF – gefitinib, CAR – carboplatin, PAC – paclitaxel, DOC – docetaxel, CRI – crizotinib, PLA – placebo, BEV – bevacizumab, GEM – gemcitabine, AFA – afatinib, CIS – cisplatin, PEM – pemetrexed, BSC – най-добра поддържаща здравна грижа, ERL – erlotinib, CMT – химиотерапия



Табл. 4. Терапевтична ефикасност на анализирани целеви онкологични терапии за лечение на НДКРБД

№	Лекарствен продукт	OS – медиана, месеци		PFS – медиана, месеци	
1.	gefitinib	17,3	18,6	6,3	9,5
2.	gefitinib	16,6	14,2	4,1	7,0
3.	gefitinib	4,3	NR	3,8	10,8
4.	crizotinib	NA	NR	NA	9,2
5.	crizotinib	NA	NR	NA	8,5
6.	bevacizumab	10,3	12,3	4,8	6,4
7.	bevacizumab	13,1	13,6	6,1	6,7
8.	afatinib	28,1	28,2	6,9	11,1
9.	afatinib	NA	31,7	NA	12,0
10.	erlotinib	20,8	22,9	5,4	10,4
11.	erlotinib	11,0	12,0	4,0	5,6
12.	erlotinib	4,7	6,7	2,0	2,4

Използвани съкращения: OS – обща преживяемост, PFS – преживяемост без прогресиране, NR – не е достигната, NA – няма данни

T. Mok et al. достигат до извода, че GEF като първа линия терапия при пациенти с НДКРБД, EGFR+ постига удължаване на PFS над 3 месеца в сравнение с контролната терапия CAR + PAC. Крайната точка OS в клиничното изследване IPASS не е достигната.

Прилагането на GEF като втора линия на лечение също постига удължаване на PFS между 3 и 7 месеца, но не води до удължаване на OS спрямо DOC. Тези резултати ни дават основание да заключим, че GEF е терапевтично ефикасна като първа линия на лечение на пациенти с НДКРБД, EGFR+. Аналогични препоръки предоставя и National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Клиничните изследвания на CRI като втора линия на лечение на пациенти с НДКРБД, ALK+ са проведени без сравнителна терапевтична алтернатива. Липсата на данни за сравнителна ефикасност предопределя негативната препоръка за приложение на CRI като втора терапевтична линия за лечение на пациенти с НДКРБД, ALK+.

Подобно е заключението и на NICE – CRI не се препоръчва за лечение на пациенти с напреднал НДКРБД, ALK+, които са преминали вече някакъв курс на лечение.

Изследователските екипи на A. Sandler и M. Reck достигат до изводите, че добавянето на BEV към химиотерапия, базирана на платина, като първа линия на лечение на авансирал (стадий IIIb) или метастатичен НДКРБД постига минимално влияние върху здравните резултати, като удължаване на PFS и OS, което не представлява статистически значима стойност. Поради липса на доказателства за подобрена терапевтична ефикасност NICE също не препоръчва употребата на BEV в допълнение към химиотерапия, базирана на

платина, като лечение от първа линия на пациенти с напреднал или метастатичен НДКРБД.

Данните за терапевтична ефикасност от клиничните изпитвания на AFA (LUX-Lung 2,3) показват значимо увеличение на PFS от 6,9 месеца до 11,1 месеца в сравнение с контролната терапия CIS + PEM при първа линия на лечение на пациенти с авансирал (IIIb, IV стадий) или метастатичен НДКРБД, EGFR+. Подобрените терапевтични резултати са основание AFA да се препоръча като възможен избор за лечение на тези пациенти. Аналогична препоръка предоставя и NICE.

Данните за терапевтичната ефикасност на ERL при първа линия на лечение на авансирал (IIIb, IV стадий) или метастатичен НДКРБД, EGFR+ (EURTAC) спрямо дублетна химиотерапия, базирана на платина и GEM или DOC, показват подобрене на PFS с 5 месеца, но удължаването на OS е статистически незначимо. Другите две цитирани проучвания (SATURN, BR.21) за приложение на ERL като поддържаща монотерапия след успешно проведена химиотерапия и като лечение втора или трета линия, са плацебо-контролирани, което не предоставя данни за сравнителна терапевтична ефикасност. NICE препоръчва ERL като алтернатива на DOC за втора линия на лечение на пациенти с НДКРБД, само в случаите, когато разходите за терапията с ERL не превишават разходите за терапия с DOC. Ако разходите за двете терапии са еднакви, се препоръчва лекарят да обсъди с пациента потенциалните ползи и рискове от приложението на ERL или DOC, преди да се направи терапевтичен избор, базиран на информирано съгласие.

След прегледа на данните за сравнителна терапевтична ефикасност при лечението на НДКРБД и анализ на препоръките на NICE, е необходимо да бъдат сравнени данните за разходна ефективност на различните лекарствени продукти в България.

Разходите за приложението на моноклонални антитела и тирозинкиназни инхибитори за лечение на авансирал или метастатичен НДКРБД, изчислени за терапевтичен цикъл до прогресиране на заболяването при референтни цени в ПЛС в България към май 2015 г. са представени в табл. 5.

Табл. 5. Разходи за целеви терапии за лечение на НДКРБД в тестовата група за периода до прогресиране (България, януари 2016 г.)

№	Лекарствен продукт	Дозировка и начин на приложение	PFS, месеци	КЛПТЦ, mg	РЦКЛП, лв./mg	РП, лв.
1.	gefitinib	250 mg на ден	9,5	71 250	0,587341	41 848
2.	gefitinib	250 mg на ден	7,0	52 500	0,587341	30 835
3.	gefitinib	250 mg на ден	10,8	81 000	0,587341	47 575
4.	crizotinib	2 x 250 mg на ден	9,2	138 000	0,745205	102 838
5.	crizotinib	2 x 250 mg на ден	8,5	127 500	0,745205	95 013
6.	bevacizumab	15 mg/kg на три седмици	6,4	10 800	5,794975	62 585
7.	bevacizumab	7,5 mg/kg на три седмици	6,7	5640	5,794975	32 683
8.	afatinib	40 mg на ден	11,1	13 320	3,771196	50 232
9.	afatinib	40 mg на ден	12,0	14 400	3,771196	54 305
10.	erlotinib	150 mg на ден	10,4	46 800	0,879989	41 183
11.	erlotinib	150 mg на ден	5,6	25 200	0,879989	22 176
12.	erlotinib	150 mg на ден	2,4	10 800	0,879989	9504

Използвани съкращения: PFS – преживяемост без прогресиране, КЛПТЦ – количество лекарствен продукт за терапевтичен цикъл до прогресиране, РЦКЛП – референтна цена за количество лекарствен продукт, РП – разход за терапия до прогресиране

Разходите за лечение в тестовите групи на клиничните изследвания ISEL, E4599 и AVAiL са представени само като разходи за GEF и съответно за BEV, защото това са допълнителните разходи, добавени към разходите за стандартна дублетна химиотерапия.

Разходите за лечение в контролните групи за алтернативни лекарствени терапии са представени в табл. 6. За плацебо-контролираните проучвания (№ 4, 5, 9, 11, 12) е прието, че няма разходи за терапии, защото в изследването се включват само преките разходи за лекарствени продукти. Разходите за лекарствени терапии, които се прилагат в тестовата и в контролната група (№ 3, 6, 7) се пренебрегват, защото не оказват влияние върху изчисляването на допълнителните разходи за целева онкологична терапия.

Табл. 6. Разходи за стандартна химиотерапия за лечение на НДКРБД в контролната група за периода до прогресиране (България, януари 2016 г.)

№	Лекарствен продукт	Дозировка и начин на приложение	PFS, месеци	КЛПТЦ, mg	РЦКЛП, лв./mg	РП, лв.
1.	carboplatin, paclitaxel	AUC 6, ден 1, BTC 200 mg/m <sup>2</sup> , ден 1, BTC	6,3	1500 3528	0,1476 0,220167	998
2.	docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> , ден 1, BTC	4,1	861	0,415438	358
3.	BSC	–	3,8	–	–	–
4.	PLA	–	NA	–	–	–
5.	PLA	–	NA	–	–	–
6.	carboplatin, paclitaxel	AUC 6, ден 1, BTC 175 mg/m <sup>2</sup> , ден 1, BTC	4,8	–	0,1476 0,220167	–
7.	carboplatin, gemcitabine	AUC 6, ден 1, BTC 1250 mg/m <sup>2</sup> , дни 1 и 8, BTC	6,1	–	0,1476 0,02397	–
8.	cisplatin, pemetrexed	75 mg/m <sup>2</sup> , ден 1, BTC 500 mg/m <sup>2</sup> , ден 1, BTC	6,9	1450 9660	0,2144 4,35712	42 400
9.	PLA	–	NA	–	–	–
10.	docetaxel, cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> , ден 1, BTC 75 mg/m <sup>2</sup> , ден 1, BTC	5,4	861 1450	0,415438 0,2144	669
11.	PLA	–	4,0	–	–	–
12.	PLA	–	2,0	–	–	–

Използвани съкращения: BSC – най-добра поддържаща здравна грижа, PFS – преживяемост без прогресиране, КЛПТЦ – количество лекарствен продукт за терапевтичен цикъл до прогресиране, РЦКЛП – референтна цена за количество лекарствен продукт, РП – разход за терапия до прогресиране, PLA – плацебо, BTC – всеки три седмици

Добавените разходи за допълнителната преживяемост в тестовата група с целеви терапии на пациенти с НДКРБД в сравнение с разходите за стандартна химиотерапия са представени в табл. 7.

ICER е представено като съотношение на добавените разходи към допълнителната обща преживяемост за определен период – месец или година.

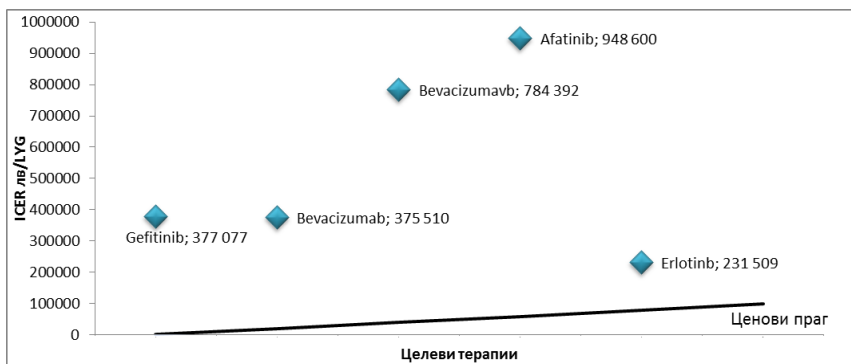
Разходите за целевите лекарствени терапии на НДКРБД имат различна стойност за ICER – от 231 509 лв./LYG (erlotinib) до 948 600 лв./LYG (afatinib). Изработването на фармакотерапевтични препоръки, основани на адаптирани сравнителни оценки на терапевтичната ефикасност и разходната ефективност изисква приемане на ценови праг за LYG (QALY), до който е допустимо терапията да бъдат заплащани с публични средства.

Табл. 7. Разходна ефективност на целеви терапии за лечение на НДКРБД в България (януари 2016 г.)

№	Лекарствен продукт	ДРП, лв.	ДОП, месеци	ICER, лв./мес.	ICER лв./LYG
1.	gefitinib	40 850	+1,3	31 423	377 077
2.	gefitinib	30 477	-2,4	docetaxel доминира gefitinib	docetaxel доминира gefitinib
3.	gefitinib	47 575	NR	–	–
4.	crizotinib	102 838	NA	–	–
5.	crizotinib	95 013	NA	–	–
6.	bevacizumab	62 585	+2,0	31 293	375 510
7.	bevacizumab	32 683	+0,5	65 366	784 392
8.	afatinib	7905	+0,1	79050	948 600
9.	afatinib	54 305	NA	–	–
10.	erlotinib	40 514	+2,1	19 292	231 509
11.	erlotinib	22 176	NA	–	–
12.	erlotinib	9504	NA	–	–

Използвани съкращения: ДРП – добавен разход за целева терапия до прогресиране, ДОП – допълнителна обща преживяемост, ICER – incremental cost effectiveness ratio, LYG – life-year gained

Препоръчаният от СЗО подход за определяне на тази стойност е трикратно увеличеният БВП на човек от населението. Изчисленият по този начин ценови праг за ICER в България е 32 700 лв./LYG. Приложението на подхода за сравнителна терапевтична ефикасност и разходна ефективност за целевите лекарствени терапии, предназначени за лечение на НДКРБД, показва, че нито един от лекарствените продукти gefitinib, crizotinib, bevacizumab, afatinib, erlotinib не може да бъде препоръчан като разходно ефективен в сравнение със стандартната химиотерапия при съществуващите референтни цени в ПЛС към януари 2016 г (фиг. 1).



Фиг. 1. Разходна ефективност на целеви терапии за лечение на НДКРБД в България.

## Трансферирани и адаптирани данни от оценки на здравни технологии за лечение на БКК

През 2012 г. в България са регистрирани 694 нови случая на бърбечноклетъчен карцином (БКК), от които 68% са при мъже. Фактичката заболяемост е 13,3 на 100 000 мъже и 5,9 на 100 000 жени. Същата година от БКК са починали 343 пациенти, от които 69,7 са мъже. Регистрираната смъртност е 6,7 на 100 000 мъже (2,3%) и 2,8 на 100 000 жени (1,4%). Общата регистрирана смъртност е 4,7 на 100 000 души (1,9%). Тенденциите в показателите за заболяемост и смъртност от БКК показват увеличение и при двата пола, по-добре изразено при мъжете.

Възрастово-специфичната заболяемост от БКК се увеличава значително след 50-годишна възраст и достига своя пик при 65-69-годишните мъже (41,9 на 100 000) и при 70-74-годишните жени (19,5 на 100 000).

Релативната петгодишна преживяемост от БКК в България е 43,0% при мъжете, 55,7% при жените и 47,4% общо за двата пола. Тези нива на петгодишна преживяемост са значително по-ниски от средните за Европа – 61,0%.

Прогнозните данни показват, че през 2015 г. се очакват нови 2691 случая (95% CI, 2420-2961) с онкологични заболявания на бърбечите и отделителната система и 944 починали пациенти (95% CI, 807-1181).

Тези статистически данни обосновават социалната значимост на заболяването и непрекъснато увеличаващите се публични разходи за лечението.

В изследването са включени седем целеви терапии, одобрени за лечение на мБКК от Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) и препоръчани от БОД (bevacizumab, pazopanib, sunitinib, sorafenib, temsirolimus, everolimus, axitinib). ICER и LYQ на лекарствените алтернативи са сравнени, като се използват данни от клиничните изпитвания фаза III, цитирани в регистрираните кратки характеристики, и актуалните референтни цени на лекарствените продукти в България. Терапевтичната ефикасност е дефинирана

като удължаване на средната обща преживяемост (OS) и преживяемостта без прогресиране на заболяването (PFS). Разходите за лекарствена терапия са изчислени на база публикуваните цени в Позитивен лекарствен списък (ПЛС) към януари 2016 г., средната продължителност на лечението и прилагания дозов режим, описан в анализираниите клинични изпитвания.

В изследването не се включват други директни или индиректни здравни разходи, защото се приема, че техните различия са пренебрежимо малки за резултата от сравнителната оценка. Приета е здравна перспектива и гледна точка на плацеа – НЗОК. ICER е изчислен като допълнителен разход за новата лекарствена терапия спрямо подобрения клиничен резултат. В случаите, когато една от сравняваните терапии има по-добра терапевтична ефикасност и по-ниска цена, тогава тя е доминираща и не се изчислява ICER.

Повечето от анализираниите клинични изпитвания на седемте лекарствени продукта сравняват целевите терапии с interferon-alpha. В два от случаите (sorafenib, everolimus) лекарствените продукти са изпитвани в плацебо-контролирани проучвания, данните от които не са подходящи за оценка на здравната технология и фармакотерапевтична препоръка. В три от анализираниите клинични изпитвания са сравнявани алтернативни целеви лекарствени терапии – pazopanib vs. sunitinib; temsirolimus vs. sorafenib; axitinib vs. sorafenib.

Данните от анализираниите клинични изпитвания (8 бр.) са представени в табл. 8. Всички цитирани клинични изпитвания са спонсорирани от притежателите на разрешенията за употреба.

Табл. 8. Детайли от клинични изпитвания на целеви онкологични терапии за лечение на МБКК

№	Лекарствен продукт	Автор, година	Клинично изпитване	Таргетна група пациенти	Тестова терапия	Контролна терапия
1	bevacizumab	Escudier B et al., 2007	BO 17705	Първа линия лечение на МБКК	BEV + IFN	IFN
2	pazopanib	Motzer R et al., 2013	VEG 108844	Първа линия лечение на МБКК	PAZ	SUN
3	sunitinib	Motzer R et al., 2009	NCT 00083889	Първа линия лечение на МБКК	SUN	IFN
4	sorafenib	Escudier B et al., 2009	11213	Втора линия лечение на МБКК	SOR	-
5	everolimus	Motzer R et al., 2010	RECORD-1	Втора линия лечение на МБКК	EVE	-
6	temsirolimus	Hudes G et al., 2009	-	Първа линия лечение на МБКК	TEM	IFN
7	temsirolimus	Hutson T et al., 2013	INTORSECT	Втора линия лечение на МБКК	TEM	SOR
8	axitinib	Rini B et al., 2011	AXIS	Втора линия лечение на МБКК	AXI	SOR

Използвани съкращения: BEV – bevacizumab, IFN – interferon-alpha, PAZ – pazopanib, SUN – sunitinib, SOR – sorafenib, EVE – everolimus, TEM – temsirolimus, AXI – axitinib

Резултатите от сравнителните клинични изпитвания относно установената терапевтична ефикасност, представена като обща преживяемост (OS) и преживяемост без прогресиране на заболяването (PFS), постигнати в групите с тестова терапия спрямо контролната група, са представени в табл. 9.

Табл. 9. Терапевтична ефикасност на анализираниите целеви онкологични терапии за лечение на мБКК

№	Лекарствен продукт	OS – медиана, месеци		PFS – медиана, месеци	
		контролна група	тестова група	контролна група	тестова група
1	bevacizumab	21,3	23,3	5,4	10,2
2	pazopanib	29,1	28,3	9,5	8,4
3	sunitinib	21,8	26,4	5,0	11,0
4	sorafenib	15,2	17,8	2,8	5,6
5	everolimus	-	-	1,9	5,5
6	temsirolimus	7,3	10,9	1,9	3,8
7	temsirolimus	16,6	12,3	3,9	4,3
8	axitinib	19,2	20,1	4,7	6,8

Използвани съкращения: OS – обща преживяемост, PFS – преживяемост без прогресиране

Добавянето на BEV към терапия с IFN допринася за удължаване на PFS с 4,8 месеца, но влиянието върху краен здравен резултат като OS е незначително.

Директното сравняване на PAZ и SUN показва аналогични резултати относно PFS и OS с минимални преимущества на SUN, съответно 1,1 и 0,8 месеца.

Сравняването на SOR и EVE при пациенти с мБКК с липсата на лечение (плацебо) е неподходящо за нуждите на оценката на здравната технология и данните са нерелевантни. TEM допринася за удължаване на OS и PFS спрямо IFN като първа линия терапия, но отстъпва спрямо SOR като втора линия терапия относно OS. AXI превъзхожда SOR като втора линия терапия, като удължава PFS с 2,1 месеца и OS с 0,9 месеца.



SUN демонстрира значителни подобрения на PFS (6 месеца) и OS (4,6 месеца) като първа линия терапия спрямо IFN.

На база анализа на сравнителната терапевтична ефикасност SUN и PAZ могат да бъдат препоръчани като първа линия лечение на мБКК, а AXI – като втора линия лечение.

След прегледа на данните за терапевтичната ефикасност е необходимо да бъдат сравнени данните за разходната ефективност на различните лекарствени продукти в България. Допълнителните разходи за приложението на моноклонални антитела, тирозинкиназни инхибитори и серин/треонин киназни инхибитори за лечение на авансирал или метастатичен БКК, изчислени за терапевтичен цикъл до прогресиране на заболяването при референтни цени в ПЛС в България към януари 2016 г., са представени в табл. 10.

Табл. 10. Допълнителни разходи за целеви терапии за лечение на мБКК до прогресиране (България, януари 2016 г.)

№	Лекарствен продукт	Дозировка и начин на приложение	PFS, мес.	КЛПТЦ, mg	РЦКЛП, лв./mg	ДРП, лв.
1	bevacizumab	10 mg/kg на две седмици	10,2	16 320	5,4049	88 208
2	pazopanib	800 mg на ден без прекъсване	8,4	201 600	0,2271	-15 895
3	sunitinib	50 mg/ден за 4 седмици на всеки цикъл от 6 седмици	11,0	11 046	6,4693	65 980
4	sorafenib	800 mg на ден без прекъсване	5,6	134 400	0,3144	42 255
5	everolimus	10 mg на ден без прекъсване	5,5	1650	23,4515	38 695
6	temsirolimus	25 mg на седмица	3,8	408,5	66,7076	25 168
7	temsirolimus	25 mg на седмица	4,3	462	66,7076	1407
8	axitinib	10 mg на ден без прекъсване	6,8	2040	28,4661	22 606

Използвани съкращения: PFS – преживяемост без прогресиране, КЛПТЦ – количество лекарствен продукт за терапевтичен цикъл до прогресиране, РЦКЛП – референтна цена за количество лекарствен продукт, ДРП – допълнителен разход до прогресиране

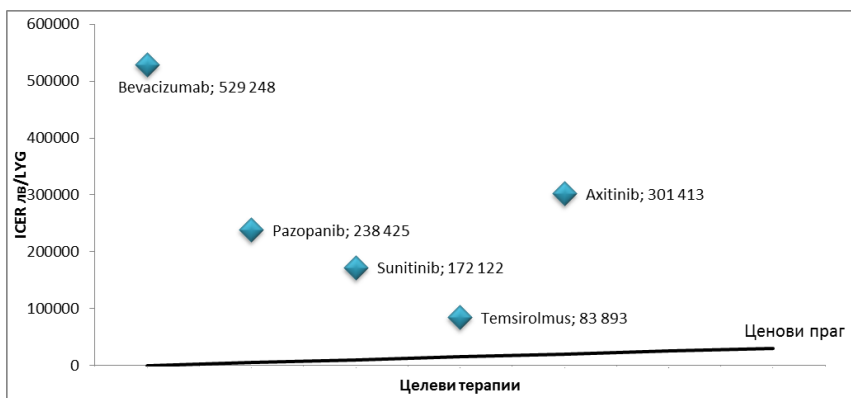
Допълнителните разходи за терапия с PAZ в клинично изпитване VEG 108844 са представени като разлика между разходите за PAZ и SUN. В случая терапията с PAZ в тестовата група е с по-нисък разход за пациент (-15 895 лв.) в сравнение с разхода за лечение със SUN в контролната група. Клиничните изпитвания на SOR и EVE са плацебо-контролирани и данните не могат да бъдат използвани за последващо изчисление на разходната ефективност, защото липсва сравнителна терапевтична алтернатива. В клиничните изпитвания на SUN и TEM допълнителните разходи са представени като разлика между разходите за целева терапия и разходите за терапия с IFN. Аналогично допълнителните разходи за терапия с TEM и AXI са представени като разлика между разходите в тестовата група и контролната група, в която се използва терапевтичната алтернатива SOR.

Ефективността на допълнителните разходи за целеви онкологични терапии за лечение на мБКК за 1 месец и 1 LYG са представени в табл. 11 и фиг. 2.

Табл. 11. Разходна ефективност на целеви терапии за лечение на мБКК в България (януари 2016 г.)

№	Лекарствен продукт	ДРП, лв.	ДП, месеци	ICER, лв./мес.	ICER, лв./LYG
1	bevacizumab	88 208	2,0	44 104	529 248
2	pazopanib	-15 895	-0,8	-562	-6740
3	sunitinib	65 980	4,6	14 343	172 122
4	sorafenib	42 255	2,6	-	-
5	everolimus	38 695	-	-	-
6	temsirolimus	25 168	3,6	6991	83 893
7	temsirolimus	1407	-4,3	SOR доминира	SOR доминира
8	axitinib	22 606	0,9	25 117	301 413

Използвани съкращения: ДРП – допълнителен разход до прогресиране, ДП – допълнителна преживяемост, ICER – incremental cost effectiveness ratio, LYG – life-year gained



Фиг. 2. Разходна ефективност на целеви терапии за лечение на мБКК в България

Целевите лекарствени терапии, предназначени за лечение на мБКК, имат различна стойност за ICER – от 83 893 лв./LYG до 529 248 лв./LYG. При директното сравняване на SOR и TEM като втора линия терапия се установява, че SOR доминира. От своя страна AXI превъзхожда SOR като терапевтична ефикасност при втора линия, но стойността на ICER е твърде висока – 301 413 лв./LYG. При първа линия терапия PAZ и SUN имат подобна терапевтична ефикасност (OS; 28,3–29,1 мес.) и подобна разходна ефективност (ICER; 165 382–172 122/LYG). Добавянето на BEV като първа линия терапия към IFN има неблагоприятна разходна ефективност – 529 248/LYG. Косвеното сравнение на SUN и TEM като първа линия терапия води до извода, че SUN допринася за удължаването на OS с 15,5 мес. и разходната ефективност е 88,229

лв./LYG. SOR и EVE не могат да бъдат препоръчани като първа линия терапия поради липса на данни от сравнителни клинични изпитвания.

## **Трансферирани и адаптирани данни от оценки на здравни технологии за лечение на КРК**

Колоректалният карцином (КРК) е на трето място по честота при мъжете в България и на второ при жените. Той представлява 8,6% от всички злокачествени заболявания общо при двата пола.

През 2012 г. са регистрирани 2772 нови случая, от които 52,7% са при мъжете. Фактичката заболяемост е 41,1 на 100 000 мъже и 35,0 на 100 000 жени. През 2012 г. от КРК са починали 1708 души, от които 57,4% са мъже. Регистрираната смъртност е 27,6 на 100 000 мъже и 19,4 на 100 000 жени.

Тенденциите в показателите за заболяемостта и смъртността от КРК показват увеличение и при двата пола, по-добре изразено при мъжете. Стандартизираната заболяемост нараства средногодишно с 4,1% при мъжете и с 3,0% при жените, а стандартизираната смъртност – съответно с 3,5% и 2,3%. Релативната петгодишна преживяемост от КРК в България е 45,0% при мъжете, 45,3% при жените и 45,2% общо за двата пола. Тези нива на петгодишна преживяемост са значително по-ниски от средните за Европа – 55,6%. Прогнозните данни показват, че през 2015 г. се очакват нови 2965 (CI95%, 2000-3330) случая с КРК и 1848 (CI95%, 1622-2073) починали пациенти.

Тези статистически данни обосновават социалната значимост на заболяването и непрекъснато увеличаващите се публични разходи за лечението му.

В изследването са включени пет целеви терапии, одобрени за лечение на мКРК от Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) и препоръчани от БОД (bevacizumab, cetuximab, panitumumab, aflibercept, regorafenib). ICER и LYG на лекарствените алтернативи са сравнени, като се използват данни от клиничните изпитвания фаза III, цитирани в регистрираните кратки характеристики. Терапевтичната ефикасност е дефинирана като удължаване на средната обща преживяемост (OS) и преживяемостта без прогресиране на заболяването (PFS). Разходите за лекарствена терапия са изчислени на база референтните цени в ПЛС към януари 2016 г., средната продължителност на лечението и прилагания дозов режим, описан в анализираниите клинични изпитвания.

В изследването не се включват други директни или индиректни здравни разходи, защото се приема, че техните различия са пренебрежимо малки за резултата от сравнителната оценка. Приета е здравна перспектива и гледна точка на платеща – НЗОК. ICER е изчислен като допълнителен разход за новата лекарствена терапия спрямо подобрения клиничен резултат:

Сред анализираниите клинични изпитвания на петте лекарствени продукта повечето от тях сравняват целевите терапии с плацебо (новите лекарствени продукти се добавят към стандартна химиотерапия или към

най-добрите поддържащи грижи, BSC). В два от случаите се сравняват head-to-head моноклонални антитела – panitumumab vs. cetuximab и cetuximab vs. bevacizumab. В едно от клиничните изпитвания два целеви лекарствени продукта се комбинират – panitumumab + bevacizumab.

Данните от анализираниите клинични изпитвания (19 бр.), които са цитирани от притежателите на разрешението за употреба на лекарствените продукти в България, са представени в табл. 12. Всички цитирани клинични изпитвания са спонсорирани от притежателите на разрешенията за употреба.

Резултатите от сравнителните клинични изпитвания относно установената терапевтична ефикасност, представена като обща преживяемост (OS) и преживяемост без прогресиране на заболяването (PFS), постигнати в групите с тестова терапия спрямо контролната група, са представени в табл. 13.

Изводите от цитираните клинични изпитвания № 1-6, които анализират добавянето на BEV към различни схеми на химиотерапия (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX и др.) при лечение първа и втора линия на мКРК, са, че PFS в тестовите групи се удължава между 1,4 и 4,4 месеца, а OS – между 1,3 и 4,7 месеца.

Табл. 12. Детайли от клинични изпитвания на целеви онкологични терапии за лечение на мКРК

№	Лекарствен продукт	Автор, година	Клинично изпитване	Таргетна група пациенти	Тестова терапия	Контролна терапия
1	bevacizumab	Hurwitz H et al., 2009]	AVF 2107g	I линия, мКРК	BEV+FOLFIRI	FOLFIRI
2	bevacizumab	Cassidy J et al., 2010	AVF 2192g	I линия, мКРК	BEV+5FU+LEU	5FU+ LEU
3	bevacizumab	Hurwitz H et al., 2011	AVF 0708g	I линия, мКРК	BEV+5FU+LEU	5FU+ LEU
4	bevacizumab	Cassidy J et al., 2011	NO 16966	I линия, мКРК	BEV+XELOX	BEV+FOLFOX-4
5	bevacizumab	Giantonio B et al., 2005	ECOG E3200	II линия, авансирал мКРК	BEV+FOLFOX	FOLFOX
6	bevacizumab	Bennouna J et al., 2013	ML 18147	II линия, авансирал мКРК след първа линия BEV	BEV+CMT	CMT
7	cetuximab	Van Cutsem E et al., 2009	CRYSTAL	I линия, мКРК, EGFR+, KRAS wt	CET+FOLFIRI	FOLFIRI
8	cetuximab	Bokemeyer C et a., 2009	OPUS	I линия, мКРК, EGFR+, KRAS wt	CET+FOLFOX	FOLFOX
9	cetuximab	Adams R et al., 2011	COIN	I линия, мКРК, EGFR+, KRAS wt	CET+XELOX	XELOX
10	cetuximab	Heinemann V et al., 2014	FIRE-3	I линия, мКРК, EGFR+, KRAS wt	CET+FOLFIRI	BEV+FOLFIRI
11	cetuximab	Delgado G et al., 2007	CA 225006	II линия мКРК, EGFR+, след неуспех XELOX	CET+IRI	IRI
12	cetuximab	Jonker D et al., 2007	SYNOPSIS	II линия авансирал мКРК след FOLFOX (FOLFIRI)	CET+BSC	BSC
13	panitumumab	Van Cutsem E et al., 2007	2010-022951-49	II линия, мКРК след FOLFOX - FOLFIRI	PAN+BSC	BSC
14	panitumumab	Price T. et al., 2014	ASPECTT	II линия, мКРК, EGFR+, KRAS wt	PAN	CET
15	panitumumab	Kelly S. et al., 2013	PRIME	II линия, авансирал мКРК, EGFR+, KRAS wt	PAN+FOLFOX	FOLFOX
16	panitumumab	Peeters M. et al., 2009	2005 0181	II линия, мКРК, EGFR+, KRAS wt	PAN+FOLFIRI	FOLFIRI
17	panitumumab	Hecht J. et al., 2009	PEAK	I линия лечение на мКРК, EGFR+	PAN+BEV+CMT	BEV+CMT
18	aflibercept	Tabernero J. et al., 2014	VELOUR	II линия, мКРК след OXA±BEV	AFL+FOLFIRI	FOLFIRI
19	regorafenib	Grothey A. et al., 2013	CORRECT	II линия мКРК след неуспешна CMT	REG+BSC	BSC

Използвани съкращения: BEV – bevacizumab; FOLFIRI – fluorouracil/leucovorin/irinotecan; 5FU – fluorouracil; LEU – leucovorin; FOLFOX – fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin; XELOX – capecitabin/oxaliplatin; СМТ – химиотерапия; СЕТ – cetuximab; IRI – irinotecan, BSC – най-добри поддържащи грижи, PAN – panitumumab; EGFR – рецептор на епидермалния растежен фактор, KRAS wt – нормален ген KRAS, OXA – oxaliplatin, AFL – aflibercept; REG – regorafenib.

Аналогично конструирани клинични изпитвания на СЕТ (№ 7-12) като допълнение към химиотерапия за първа и втора линия лечение на мКРК показват резултати за терапевтична ефикасност, включващи удължаване на PFS от 0,2 до 6,2 месеца и удължаване на OS от 0,72 до 8,2 месеца. Относно OS СЕТ регистрира статистически значимо увеличение спрямо BEV както при директно сравняване на терапевтичната ефикасност, така и при косвените сравнения, използващи данните от останалите анализирани клинични изпитвания.

Табл. 13. Терапевтична ефикасност на анализираните целеви онкологични терапии за лечение на мКРК

№	Лекарствен продукт	OS – медиана, месеци		PFS – медиана, месеци	
		контролна група	тестова група	контролна група	тестова група
1	bevacizumab	15,6	20,3	6,2	10,6
2	bevacizumab	12,9	16,6	5,5	9,2
3	bevacizumab	13,6	17,7	5,2	9,0
4	bevacizumab	19,9	21,2	8,0	9,4
5	bevacizumab	10,8	13,0	4,5	7,5
6	bevacizumab	9,8	11,2	4,1	5,7
7	cetuximab	20,2	28,4	8,4	11,4
8	cetuximab	17,8	19,8	5,8	12,0
9	cetuximab	16,3	18,2	9,0	9,2
10	cetuximab	25,6	33,1	10,2	10,4
11	cetuximab	9,99	10,71	2,6	4,0
12	cetuximab	4,8	9,5	1,9	3,7
13	panitumumab	NA	NA	1,9	3,8
14	panitumumab	10,0	10,4	4,4	4,1
15	panitumumab	20,2	26,0	7,9	10,1
16	panitumumab	13,9	16,2	4,6	6,4
17	panitumumab	24,5	19,5	11,4	10,0
18	aflibercept	12,06	13,50	4,67	6,90
19	regorafenib	5,0	6,4	1,7	1,9

Използвани съкращения: OS – обща преживяемост, PFS – преживяемост без прогресиране, NA – няма данни

Тези резултати ни дават основание да заключим, че CET е ефикасна терапия за първа линия лечение на мКРК в сравнение с BEV, но и двата лекарствени продукта не постигат значителни ползи за пациентите, когато се използват като втора терапевтична линия в сравнение с химиотерапията. Подобен смисъл имат и терапевтичните препоръки на NICE – CET се препоръчва за първа линия лечение, BEV не се препоръчва, а за втора линия на лечение не се препоръчват нито CET, нито BEV.

Клиничните изпитвания на PAN свидетелстват, че при втора линия на лечение добавянето му към FOLFOX и FOLFIRI допринася за известно увеличаване на PFS и OS, но монотерапията PAN няма предимство пред CET като втора линия лечение, нито добавянето на PAN към BEV + CMT, като първа линия лечение на мКРК. Тези данни обосновават заключението PAN да не се препоръчва като терапевтичен избор при лечение на мКРК. Аналогична негативна препоръка съдържат и фармакотерапевтичните насоки на NICE.



Малобройните клинични изпитвания на най-новите целеви лекарствени терапии AFL и REG все още не дават достатъчни доказателства за ползите за пациента при втора линия лечение на мКРК и не могат да бъдат препоръчани от настоящите терапевтични препоръки. Подобна позиция е изразена и от NICE относно приложението на AFL и REG за лечение на мКРК.

След прегледа на данните за сравнителна терапевтична ефикасност при лечение на мКРК и анализ на препоръките на NICE, е необходимо да бъдат сравнени данните за разходна ефективност за различните лекарствени продукти в България.

Допълнителните разходи за приложението на моноклонални антитела и тирозинкиназни инхибитори за лечение на авансирал или метастатичен КРК, изчислени за терапевтичен цикъл до прогресиране на заболяването при референтни цени в ПЛС в България към януари 2016 г. са представени в табл. 14.

Клиничното изпитване NO 16966 (№ 4) е изключено от изчисляването на допълнителни разходи за целева лекарствена терапия, защото и двете групи пациенти, тестова и контролна, получават BEV.

При клиничното изпитване FIRE-3 (№ 10) допълнителните разходи за лекарствена терапия са представени като разлика между разходите за CET и BEV. Анализът на клиничното изпитване ASPECCT (№ 14) представя допълнителните разходи за терапия като разлика между разходите за PAN и CET. Лекарственият продукт REG не е включен в ПЛС към юни 2015 г. и няма референтна цена.

Ефективността на допълнителните разходи за целеви онкологични терапии за 1 месец и 1 LYG са представени в табл. 15 и фиг. 3.

Табл. 14. Допълнителни разходи за целеви терапии за лечение на мКРК за период до прогресиране (България, януари 2016 г.)

№	Лекарствен продукт	Дозировка и начин на приложение	PFS, мес.	КЛПГЦ, mg	РЦКЛП, лв./mg	ДРП, лв.
1	bevacizumab	5 mg/kg на две седмици	10,6	8904	5,794975	51 598
2	bevacizumab	5 mg/kg на две седмици	9,2	7728	5,794975	44 784
3	bevacizumab	5 mg/kg на две седмици	9,0	7560	5,794975	43 810
4	bevacizumab	-	-	-	-	-
5	bevacizumab	5 mg/kg на две седмици	7,5	6300	5,794975	36 508
6	bevacizumab	5 mg/kg на две седмици	5,7	4788	5,794975	27 746
7	cetuximab	400 mg/m <sup>2</sup> първа инфузия, 250 mg/m <sup>2</sup> веднъж седмично	11,4	23 665	4,1332	97 812

№	Лекарствен продукт	Дозировка и начин на приложение	PFS, мес.	КЛПТЦ, mg	РЦКЛП, лв./mg	ДРП, лв.
8	cetuximab	400 mg/m <sup>2</sup> първа инфузия, 250 mg/m <sup>2</sup> веднъж седмично	12,0	24 895	4,1332	103 268
9	cetuximab	400 mg/m <sup>2</sup> първа инфузия, 250 mg/m <sup>2</sup> веднъж седмично	9,2	19 156	4,1332	79 176
10	cetuximab/ bevacizumab	400 mg/m <sup>2</sup> първа инфузия, 250 mg/m <sup>2</sup> веднъж седмично; 5 mg/kg на две седмици	10,4	21 615 8736	4,1332 5,794975	38 714
11	cetuximab	400 mg/m <sup>2</sup> първа инфузия и 250 mg/m <sup>2</sup> веднъж седмично	4,0	8498	4,1332	35 124
12	cetuximab	400 mg/m <sup>2</sup> първа инфузия и 250 mg/m <sup>2</sup> веднъж седмично	3,7	7883	4,1332	32 582
13	panitumumab	6 mg/kg на две седмици	3,8	3830	8,3485	31 975
14	panitumumab/ cetuximab	6 mg/kg на две седмици; 400 mg/m <sup>2</sup> първа инфузия и 250 mg/m <sup>2</sup> веднъж седмично	4,1	4133 8703	8,3485 4,1332	-1467
15	panitumumab	6 mg/kg на две седмици	10,1	10 180	8,3485	84 988
16	panitumumab	6 mg/kg на две седмици	6,4	6451	8,3485	53 856
17	panitumumab	6 mg/kg на две седмици	10,0	10 080	8,3485	84 153
18	aflibercept	4 mg/kg на две седмици	6,9	4637	7,4264	34 436
19	regorafenib	160 mg/ден за три седмици и една седмица без лечение	1,9	-	-	-

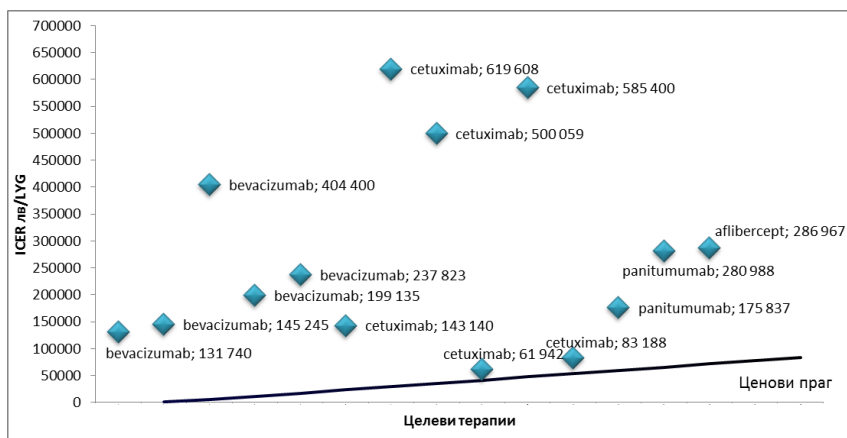
Използвани съкращения: PFS – преживяемост без прогресиране, КЛПТЦ – количество лекарствен продукт за терапевтичен цикъл до прогресиране,

РЦКЛП – референтна цена за количество лекарствен продукт, ДРП – допълнителен разход до прогресиране

Табл. 15. Разходна ефективност на целеви терапии за лечение на мКРК в България (януари 2016 г.)

№	Лекарствен продукт	ДРП, лв.	ДП, месеци	ICER, лв./мес.	ICER, лв./LYG
1	bevacizumab	51 598	4,7	10 978	131 740
2	bevacizumab	44 784	3,7	12 103	145 245
3	bevacizumab	43 810	1,3	33 700	404 400
4	bevacizumab	-	-	-	-
5	bevacizumab	36 508	2,2	16 595	199 135
6	bevacizumab	27 746	1,4	19 819	237 823
7	cetuximab	97 812	8,2	11 928	143 140
8	cetuximab	103 268	2,0	51 634	619 608
9	cetuximab	79 176	1,9	41 672	500 059
10	cetuximab	38 714	7,5	5162	61 942
11	cetuximab	35 124	0,72	48 783	585 400
12	cetuximab	32 582	4,7	6932	83 188
13	panitumumab	31 975	-	-	-
14	panitumumab	-1467	0,4	СЕТ доминира	PAN
15	panitumumab	84 988	5,8	14 563	175 837
16	panitumumab	53 856	2,3	23 416	280 988
17	panitumumab	84 153	-5,0	BEV + CMT доминира	PAN + BEV + CMT
18	aflibercept	34 436	1,44	23 914	286 967
19	regorafenib	-	-	-	-

Използвани съкращения: ДРП – допълнителен разход до прогресиране, ДП – допълнителна преживяемост, ICER – incremental cost effectiveness ratio, LYG – life-year gained



Фиг. 3. Разходна ефективност на целеви терапии за лечение на мКРК в България.

Целевите лекарствени терапии, предназначени за лечение на мКРК, имат различна стойност за ICER – от 61 942 лв./LYG до 619 608 лв./LYG. При директното сравняване на две целеви терапии в два от случаите се установява доминантен резултат – СЕТ доминира PAN при втора линия лечение на мКРК, а BEV + СМТ доминира PAN + BEV + СМТ при първа терапевтична линия.

## **Трансферирани и адаптирани данни от оценки на здравни технологии за лечение на РГ**

В България нивото на заболяемост от рак на гърдата се увеличава с 1,8% средногодишно, като смъртността остава без статистически значима промяна. Заболяването е на първо място по честота при жените и представлява 26,4% от всички злокачествени заболявания. През 2012 г. са регистрирани 3923 нови случая (заболеемост 104,6 на 100 000), като през същия период са починали 1364 жени (смъртност 36,4 на 100 000). Заболеемостта от рак на гърдата се увеличава с напредване на възрастта след 35 години и достига своя пик във възрастова група 65-69 години (234,3 на 100 000).

Заболеемостта от рак на гърдата в България е по-висока от средната за ЕС. Данните за 2012 г. показват заболяемост от 104,6 на 100 000 жени при средна за ЕС – 94,2 на 100 000 жени. Смъртността от рак на гърдата в България също е по-висока от средната за ЕС – 36,4 спрямо 23,1 на 100 000 жени съответно.

Петгодишната релативна преживяемост от заболяването в нашата страна е 72,8%, като също е по-ниска от средната за ЕС – 83,8%. Прогнозните данни за 2015 г. предвиждат 4107 новодиагностицирани случая с рак на гърдата в България и 1394 починали жени.

Всички тези статистически данни обосновават социалната значимост на заболяването и непрекъснато увеличаващите се публични разходи за лечението му.

В изследването са включени пет целеви терапии, одобрени за лечение на рак на гърдата от Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) и препоръчани от БОД (bevacizumab, trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, trastuzumab emtansine). ICER и LYG на лекарствените терапии са сравнени, като се използват данни от клиничните изпитвания трета фаза, цитирани в регистрираните кратки характеристики. Терапевтичната ефикасност е дефинирана като удължаване на средната обща преживяемост (OS) и преживяемостта без прогресиране на заболяването (PFS). Разходите за лечението са изчислени на база референтните цени в ПЛС към януари 2016 г., средната продължителност на лечението и прилагания дозов режим, описан в анализиранияте клинични изпитвания. В изследването не се включват други директни или индиректни здравни разходи, защото се приема, че техните различия са пренебрежимо малки за резултата. Приета е здравна перспектива и гледна точка на платеща – НЗОК.

Сред анализиранияте клинични изпитвания на петте лекарствени продукта, някои от тях сравняват целевите терапии с плацебо или с

най-добрите поддържащи грижи (BSC), докато други сравняват моноклоналните антитела (bevacizumab, pertuzumab, trastuzumab, trastuzumab emtansine) и тирозин киназните инхибитори (lapatinib) със съществуващи лекарствени терапии. Лекарственият продукт trastuzumab emtansine не е включен в настоящото изследване, защото към януари 2016 г. не е включен в ПЛС в България. Данните от клиничните изпитвания на другите четири лекарствени продукта са представени в табл. 16.

Табл. 16. Детайли от клинични изпитвания на целеви онкологични лекарствени терапии за лечение на рак на гърдата

№	Лекарствен продукт	Автор, година	Тестова група – терапия	Контролна група – терапия
1.	bevacizumab	R. Gray, 2009	BEV + PAC (HER2+)	PAC (HER2+)
2.	bevacizumab	S. Pories et al., 2010	BEV + CAP (HER2-)	CAP (HER2+)
3.	trastuzumab	H. Rugo et al., 2010	TRA (HER2+)	PLA (HER2+)
4.	trastuzumab	D. Triparthy et al., 2004	TRA + PAC (HER2+)	PAC (HER2+)
5.	trastuzumab	M. Marty et al., 2005	TRA + DOC (HER2+)	DOC (HER2+)
6.	lapatinib	D. Cameron et al., 2010	LAP + CAP (HER2+)	CAP (HER2+)
7.	lapatinib	X. Pivot et al., 2015	LAP + CAP (HER2+)	TRA + CAP (HER2+)
8.	lapatinib	K. Blackwell et al., 2010	LAP + TRA (HER2+)	LAP (HER2+)
9.	lapatinib	S. Johnston et al., 2009	LAP + LET (HER2+)	LET (HER2+)
10.	pertuzumab	S. Swain et al., 2014	PER + TRA + DOC (HER2+)	TRA + DOC (HER2+)

*Използвани съкращения:* BEV – bevacizumab, PAC – paclitaxel, CAP – capecitabine, PLA – placebo, TRA – trastuzumab, DOC – docetaxel, LAP – lapatinib, PER – pertuzumab, LET – letrozole

Резултатите от сравнителните клинични изпитвания относно установената терапевтична ефикасност, представена като OS и PFS, постигнати в тестовите спрямо контролната група, са представени в табл. 17.

Изследователските екипи на Gray et al. и Pories et al. достигат до аналогични изводи, че добавянето на BEV към терапия с PAC или CAP при лечение на HER2- рак на гърдата постига известно удължаване на PFS между 3,6 и 5,5 месеца, но на практика има минимално влияние върху крайните здравни резултати като OS. Клиничните изследвания на лекарствените терапии, включващи TRA, при лечение на пациенти със свръхекспресия на HER2 (HER2+) – Triparthy et al., Rugo et al., Marty et al., доказват, че монотерапията и комбинираната терапия с DOC или PAC допринасят значителни ползи за пациентите както по отношение на PFS (удължаване между 4,1 и 5,6 месеца), така и по отношение на OS (удължаване между 6,9 и 8,5 месеца). В анализа на ефикасността са включени и резултатите от четири клинични изпитвания на LAP.

Табл. 17. Терапевтична ефикасност на анализирани целеви онкологични терапии за лечение на рак на гърдата

№	Лекарствен продукт	OS – медиана, месеци	PFS – медиана, месеци		
		контролна група	тестова група	контролна група	тестова група
1.	bevacizumab	24,8	26,5	5,8	11,3
2.	bevacizumab	–	–	6,2	9,8
3.	trastuzumab	–	16,4	–	3,2
4.	trastuzumab	17,9	24,8	3,0	7,1
5.	trastuzumab	22,7	31,2	6,1	11,7
6.	lapatinib	16,5	18,5	4,6	6,0
7.	lapatinib	27,3	22,7	8,0	6,6
8.	lapatinib	9,5	14,0	2,0	3,0
9.	lapatinib	90,6	93,4	3,3	8,9
10.	pertuzumab	37,6	–	12,4	18,5

*Използвани съкращения:* OS – обща преживяемост, PFS – преживяемост без прогресиране на заболяването

Cameron et al. стигат до извода, че добавянето на LAP към терапия с CAP удължава PFS и OS средно с 2 месеца.

Pivot et al. сравняват ефикасността на LAP + CAP спрямо TRA + CAP и установяват, че LAP + CAP е по-неефикасна терапия относно PFS (-1,4 месеца) и OS (-4,6 месеца).

Blackwell et al. установяват, че комбинирането на две целеви терапии TRA + LAP постига по-добри резултати спрямо монотерапия с LAP, относно PFS (+1,0 месец) и OS (+4,5 месеца). Добавянето на LAP към терапия с ароматазни инхибитори (LET) допринася за удължаване на PFS с 5,6 месеца и OS с 2,8 месеца (Johnston et al. Swain et al. изследват ефикасността на PER при добавяне към терапия с TRA + DOC и доказват, че това удължава PFS с 6,1 месеца, като OS не е достигната в рамките на клиничното изпитване.

Разходите за добавяне на моноклонални антитела и тирозин киназни инхибитори към съществуващи терапии за метастатичен или рецидивирал рак на гърдата, изчислени за терапевтичен цикъл до прогресиране на заболяването при референтни цени в ПЛС в България към февруари 2015 г. са представени в табл. 18.

Табл. 18. Добавени разходи за целеви терапии за лечение на рак на гърдата за период до прогресиране (България, януари 2016 г.)



№	Лекарствен продукт	Дозировка и начин на приложение	PFS, месеци	КЛПТД, mg	РЦКЛП, лв./mg	ДРП, лв.
1.	bevacizumab	10 mg/kg на две седмици	11,3	17 500	7,1196	124 593
2.	bevacizumab	15 mg/kg на три седмици	9,8	14 700	7,1196	104 658
3.	trastuzumab	8 mg/kg ПТС, 6 mg/kg СТС	3,2	2240	9,45353	21 176
4.	trastuzumab	8 mg/kg ПТС, 6 mg/kg СТС	7,1	4760	9,45353	44 999
5.	trastuzumab	8 mg/kg ПТС, 6 mg/kg СТС	11,7	7280	9,45353	68 822
6.	lapatinib	1250 mg/ден	6,0	225 000	0,14738	33 160
7.	lapatinib	1250 mg/ден	6,6	247 500	0,14738	36 477
8.	lapatinib	1000 mg/ден	3,0	2240	9,45353	21 176*
9.	lapatinib	1500 mg/ден	8,9	400 500	0,14738	59 026
10.	pertuzumab	840 mg ПТС, 420 mg СТС	18,5	11 760	15,09	177 458

\*добавен разход за TRA

*Използвани съкращения:* ПТС – първите три седмици, СТС – следващите три седмици, PFS – преживяемост без прогресиране на заболяването, КЛПТЦ – количество лекарствен продукт за терапевтичен цикъл, РЦКЛП – референтна цена за количество лекарствен продукт, ДРП – добавен разход до прогресиране

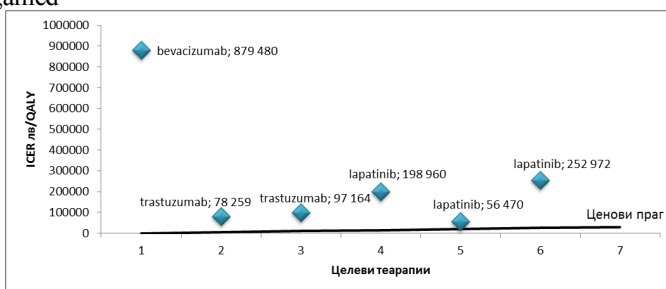
Ефективността на допълнителните разходи за целеви онкологични терапии за 1 месец и 1 LYG са представени в табл. 19 и фиг. 4.

Целевите лекарствени терапии, предназначени за лечение на рак на гърдата, имат различна стойност за ICER – от 56 470 лв./LYG до 879 480 лв./LYG. Изработването на фармакотерапевтични препоръки, основани на терапевтична ефикасност и разходна ефективност, изисква приемане на ценови праг за LYG (QALY), до който е разходно ефективно терапията да бъдат заплащани с публични средства.

Табл. 19. Разходна ефективност на целеви терапии за лечение на рак на гърдата в България (януари 2016 г.)

№	Лекарствен продукт	ДРП, лв.	ДП, месеци	ICER, лв./мес.	ICER лв./LYG
1.	bevacizumab	124 593	+1,7	73 290	879 480
2.	bevacizumab	104 658	–	–	–
3.	trastuzumab	21 176	–	–	–
4.	trastuzumab	44 999	+6,9	6521	78 259
5.	trastuzumab	68 822	+8,5	8097	97 164
6.	lapatinib	33 160	+2,0	16 580	198 960
7.	lapatinib	36 477	-4,6	TRA + CAP доминира LAP + CAP	
8.	lapatinib	21 176	+4,5	4705	56 470
9.	lapatinib	59 026	+2,8	21 081	252 972
10.	pertuzumab	177 458	–	–	–

Използвани съкращения: ДРП – добавен разход до прогресиране, ДП – добавена преживяемост, ICER – incremental cost effectiveness ratio, LYG – life-year gained



Фиг. 4. Разходна ефективност на целеви терапии за лечение на рак на гърдата в България.

Препоръчителният подход за определяне на тази стойност е трикратно увеличеният БВП на човек от населението. По данни на Националния статистически институт за население в България и БВП, изчисленият праг за ICER е 32 700 лв./LYG. Ако тази стойност бъде възприета от здравните политици и експерти, тогава пациентите с рак на гърдата няма да имат възможност за достъп до целеви лекарствени терапии. Следователно е необходимо да се възприеме консенсусна компромисна стойност в диапазона 60 000 лв./LYG-80 000 лв./LYG (€ 30 000/LYG-€ 40 000/LYG), каквато е практиката в повечето държави в ЕС.

Анализът на резултатите за терапевтична ефикасност, разходна ефективност и възприемането на компромисен праг за ICER води до следните възможни фармакотерапевтични препоръки в България за прицелно лечение на рак на гърдата:

1. Прилагането на BEV в комбинация с PAC или CAP за първа линия лечение на метастатичен рак на гърдата е разходно неефективно и не се препоръчва. Това заключение съвпада с препоръките на NICE за BEV + PAC и BEV + CAP.

2. Прилагането на TRA като монотерапия или в комбинация с PAC или DOC може компромисно да бъде възприето като разходно ефективно в България за адювантна терапия и първа линия лечение на метастатичен рак на гърдата и да се препоръча от настоящите фармакотерапевтични насоки. Това заключение също съвпада с препоръките на NICE за TRA и TRA + PAC (DOC).

3. Прилагането на LAP в комбинация с CAP, TRA или LET като първа линия на лечение на метастатичен рак на гърдата е разходно неефективно и не се препоръчва. Това заключение също съвпада с препоръките на NICE – LAP + CAP LAP + LET.

4. Прилагането на PER в комбинация с TRA и DOC като първа линия на лечение на метастатичен рак на гърдата не може да бъде оценено на този етап поради липсващи данни за удължаване на OS и невъзможност за изчисляване

на ICER. Въпреки положителните данни за PFS, терапията PER + TRA + DOC се очаква да бъде разходно неефективна.

Становището на NICE е аналогично. Терапията не се препоръчва, докато не бъдат представени категорични данни за терапевтична и разходна ефективност.

В обобщение, моделът за трансфер на данни от доклади за оценка на здравни технологии от други страни в България е базиран на най-лесните за приложение и логическа конструкция критерии на Welte. Предложените девет стъпки в модела следват логическа последователност и обичаен ход на работа при изготвяне на доклади за оценка на здравни технологии, вкл. визуализация на нуждите от трансфер и адаптация на данни. Предложените формати на таблици и критерии за сравнителен анализ и оценка са удачни, предполагат добра визуализация и спомагат за подобрена обективност при изготвяне на препоръките. Улесеният достъп до крайните резултати от всички клинични проучвания включени в доклада, както и тяхното директно сравнение, предполагат и улеснен процес на проверка на достоверността на получените резултати и направените изводи.

От направените сравнителни анализи за четири основни онкологични заболявания — недребноклетъчен карцином на бял дроб, бъбречноклетъчен карцином, метастатичен колоректален карцином и рак на млечната жлеза, е видно, че моделът и методът са приложими. Сравнението на разходите за курс лечение до постигане на краен резултат обективизира сравнителния анализ между терапиите. Стъпка 2 предполага оценка на наличните икономически данни в доклада от страната източник с цел изготвяне на фармакоикономическия анализ, както и на анализа за бюджетно въздействие. Поради наличните големи различия в характеристиките на здравните системи, както и в характеристиките на населението, директният трансфер практически ще е невъзможен. Адаптацията на данни от доклада от страната източник ще е вероятно по-трудоемка и с по-голяма вероятност от грешки начинание от изготвянето на фармакоикономически анализ и анализ на бюджетното въздействие *de novo*, изцяло съобразени с локалните особености и налични данни. Това е и основната причина анализът на бюджетно въздействие да не е включен като отделна стъпка в модела за трансфер на данни от доклади за оценка на здравни технологии от други страни в България. Преминаването от стъпка 1 до стъпка 4 изисква тясна експертиза и професионален прочит и изготвяне на оценка на доклада от страната източник. Резултатите от тези стъпки практически изготвят и маршрутната карта за работата от стъпка 5 до стъпка 9. Изготвените сравнителни анализи за четирите основни онкологични диагнози доказват, че този модел е практически приложим, с него се борави леко и предоставя лесноусвоима и обективна информация.

# ИЗВОДИ, ПРЕПОРЪКИ И ПРИНОСИ

## Изводи

1. Прегледът на **развитието на оценката на здравните технологии** в Европа и по света показва, че България е изостанала в тази сфера и вече консумира негативите от тази своя пасивна роля, които се изразяват в неконтролен ръст на разхода за лекарствени терапии, заплащани с публичен ресурс.
2. **Подходите** за изграждане на капацитет за ОЗТ могат да бъдат два: първо изграждане на капацитет за ОЗТ и въвеждане на изискването в законодателството или обратно, постепенно завишаване на критериите за ОЗТ и паралелно обучение на специалисти и експерти.
3. Дисертационният труд доказва, **че създаването на методика и модел за трансфер на данни** от доклади за оценка на здравни технологии от други страни в България е практически възможно и удачно.
4. С цел **валидиране** на предложеният модел в настоящия дисертационен труд са адаптирани и трансферирани данните от оценки на здравни технологии за четири основни онкологични диагнози – НДКБК, БКК, МКРК и РМЖ.
5. Нужният **бюджет** за поддържане на структура по ОЗТ е около 1,5-2,0 млн. лв. годишно. Процесът по обучение може да бъде подпомогнат от Световната банка и от Британския департамент за международно развитие.
6. Целесъобразно е да **бъдат използвани вече адаптираните и трансферирани данни** от оценки на здравни технологии за четири основни онкологични диагнози – НДКБК, БКК, МКРК и РМЖ.

## Препоръки

1. Най-бърз достъп до резултатите от оценката на здравните технологии би предоставил **модел за трансфер на данни** от доклади за оценка на здравни технологии от други страни в България, какъвто този дисертационен труд предлага. *Адресати: МЗ, НЗОК, Комисията по ОЗТ.*

2. Препоръчва се **употребата на трансфер на данни** в доклади за оценка на здравни технологии от други страни в България. Така може да се постигне конкретно решение, което показва как чрез съчетанието на теоретични и практически познания комплексно се решава конкретен проблем. *Адресати: МЗ, НЗОК, Комисията по ОЗТ.*
3. С цел хармонизация на входящите данни и адаптация на процесите на локално ниво се препоръчва **стандартизация на процеса по изготвяне на докладите за ОЗТ**, каквато е използвана в настоящия дисертационен труд. *Адресати: МЗ, НЗОК, Комисията по ОЗТ.*
4. Препоръчително е **приложението на предложеният модел за адаптиране на данните** от оценките на здравните технологии с цел адекватно изпълнение на изискванията на Наредба №9 от 01.12.2015 г. за условията и реда за извършване на оценка на здравните технологии в България.
5. Препоръчва се въвеждане в практиката на фармакотерапевтични **ръководства** по диагнози и специалности, основани на изводите и препоръките от анализите и оценките на здравните технологии. *Адресати: МЗ, НЗОК, Комисията по ОЗТ.*

## Приноси

Приноси с теоретично-познавателен и приложен характер

1. Настоящият труд разглежда възможните модели за трансфериране на данни от ОЗТ от други държави. Предложени са различни начини, които могат да подобрят този процес. Препоръчва се спазването на определени стандарти за изготвяне на докладите за ОЗТ, за да се постигне относителна сравнимост на резултатите с локалната ситуация, а и да се направят възможни екстраполациите им.
2. Трудът разглежда възможните модели за адаптиране на данни от ОЗТ от други държави. Нормативната регулация в България и изискванията за оценка на здравните технологии в процеса на включване в Позитивен лекарствен списък и реимбурсиране на иновативните терапии прави подходът в сферата на адаптиране на данните от оценки за други страни при трансфера им в България изключително актуален и бързо развиващ се.

3. Разгледани са начините за стандартизация на процеса по изготвяне на докладите по ОЗТ. Стандартизацията на оценките на докладите на ОЗТ е необходима стъпка преди въвеждането на ОЗТ като средство за подпомагане на политическите решения.

#### Приноси с приложен характер

1. Очертани са критериите за качество на доклади, които трябва да бъдат съблюдавани при трансфериране и адаптиране на данни от други страни. Препоръчва се да се разработят отделни и адаптирани решения, за да се повиши качеството и ефективността на въвеждането на ОЗТ в решенията за реимбурсация.
2. На базата на данните от литературния обзор, моделът за трансфер на данни от доклади за оценка на здравни технологии от други страни в България, е адаптиран деветстъпков модел спрямо критериите на Welte.
3. Конкретният труд изготвя модел за трансфер и адаптация на данните от ОЗТ от други държави за 4 от най-разходоемките онкологични заболявания – недребноклетъчен белодробен карцином, колоректален карцином, бъбречно-клетъчен карцином и рак на гърдата.

# ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

## 1. Публикации

1. Djambazov S. Vekov T. ISSUES IN THE PHARMACO-THERAPEUTIC GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH TARGET MEDICINES IN BULGARIA; Asian Academic Research Journal of Multidisciplinary, Vol.3, Issue 6, June 2016, ISSN: 2319-2801

2. Веков Т., Джамбазов Сл., Анализ разход/ ефективност на комбинираните четирикомпонентни антиретровирусни терапии за лечение на HIV-1 позитивни пациенти в България (Юли 2016). Медицински преглед Vol.LIII, 2017, № 1, 59 - 64 стр.

3. Веков Т., Джамбазов Сл. Анализ и оценка на целевите здравни технологии (антитела и киназни инхибитори) за лечение на хронична лимфоцитна левкемия в България през 2016 г. Медицински преглед vol. LII, 2016, №5, 49-55 стр.

4. Джамбазов С., Веков Т., Н.Велева ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА АВАНСИРАЛ САРКОМ НА МЕКИТЕ ТЪКАНИ В БЪЛГАРИЯ, юли 2017: анализ разход/ефективност; Медицински мениджмънт и здравна политика, XLVIII , 2017 , Брой 3

## 2. Участия в международни форуми, резюмета, публикувани в списания с импакт фактор

1. Участие като експерт по оценка на здравни технологии в експертен панел на Innovative Medicines Initiative (IMI) на Европейската комисия и EFPIA - Април и Октомври 2016, Брюксел, Белгия .