

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
ФАКУЛТЕТ ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ
„ПРОФ. Д-Р ЦЕКОМИР ВОДЕНИЧАРОВ, ДМН“**

МИРОСЛАВ КИРИЛОВ ЦОНКОВ

**Социално-медицински аспекти и сравнителен
анализ на използването на генерични спрямо
иновативни EGFR тирозинкиназни инхибитори в
лечението на белодробния карцином**

Дисертационен труд за присъждане на образователна и
научна степен „Доктор“

Докторска програма „Социална медицина и организация на
здравеопазването и фармацията“

Научни ръководители:

Проф. д-р Анжелика Велкова, дмн

Проф. д-р Асена Сербезова, дф

Рецензенти:

Проф. д-р Георги Момеков, дфн

Проф. д-р Нонка Матева, дм

София, 2023 г

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1: ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....	11
1.1. Онкологични заболявания. Биологична същност и етиология.....	11
1.2. Епидемиология на онкологичните заболявания.....	14
1.3 Социално икономически аспекти на онкологичните заболявания.....	17
1.4 Ключови аспекти при онкологичните заболявания.....	18
1.5 Оценка на социално икономическата тежест на онкологичните заболявания в световен мащаб.....	20
1.6 Заболяемост от рак в България.....	26
1.7 Белодробен карцином.....	29
1.7.1 Епидемиология и етиология на белодробния карцином.....	29
1.7.2 Класификация на белодробния карцином.....	31
1.7.3 Терапевтично поведение при белодробен карцином.....	31
1.7.4 Генетика при белодробния карцином.....	34
1.7.5 EGFR-ТКИ в лечението на белодробния карцином.....	36
1.8 Икономическо влияние на онкологичните терапии върху публичните средства за здравеопазване.....	40

1.8.1	Съотношението полза-цена.....	44
1.9	Генерични лекарствени продукти.....	49
1.9.1	Генерични EGFR ТКИ в лечението на белодробния карцином.....	53
1.9.1.1	Токсичност.....	56
1.10	Заключение.....	59
ГЛАВА 2: СОБСТВЕНО ПРОУЧВАНЕ.....		61
2.1	Цели и задачи на проучването.....	61
2.2	Обект, предмет, време и място на проучването.....	63
2.3	Материали и методи.....	63
ГЛАВА 3: РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИТЕ ПРОУЧВАНИЯ.....		73
3.1.	Проучване на нагласите към оригиналните и генерични лекарствени продукти.....	73
3.2.	Анализ на избора на терапията с генеричен или оригинален лекарствен продукт в онкологичната практика.....	89
3.3	Финансовите параметри и разходи за прицелна терапия.....	102
3.4	Анализ на финансовата тежест на онкологичните терапии в България...	106
ДИСКУСИЯ.....		113

ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ.....	117
ПРИНОСИ.....	122

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

БК – белодробен карцином

БВП - брутния вътрешен продукт

ДНК – дезоксирибонуклеинова киселина

ИЧПИ – имунни чекпойнт инхибитори

НИРД - Научноизследователска и развойна дейност

НЛР – нежелани лекарствени реакции

НДБК – недребноклетъчен белодробен карцином

СЗО – Световна Здравна Организация

ТКИ – тирозин киназни инхибитори

ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест

ACS – американско онкологично дружество

ALK - анапластичната лимфон киназа

AUC – стойност под кривата концентрация-време

ASCO – Американска асоциация по клинична онкология

ASCO-VF - рамка за оценка на стойността на възможностите за лечение на рак

AGR - годишно темпо на растеж

Bcl2 - B-cell lymphoma 2

BRAF - v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

CAGR - обобщен годишен темп на растеж

C_{max} - максимална концентрация

CYP3A4 – цитохром P450 3A4 ензим;

CTC – common toxicity criteria/ обичайни критерии за токсичност

DALYs – disability adjusted life years - увреждания, коригирани години на живот

ERS - Европейското респираторно дружество

ESMO – Европейско онкологично дружество

ESMO-MCBS - скала за величина на клинична полза

EGFR - рецептора на епидермалния растежен фактор

EGFR-ТКИ – EGFR тирозин киназни инхибитори

EMA – Европейска Агенция по лекарствата

FDA - Федерална Агенция по лекарствата

HDI - human development index

HR – hazard ratio

HPV - човешки папиломен вирус

ICER съотношение на ефективност на разходите

IARC - Международната Агенция за изследване на рака

KRAS - Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

LYG - life-years-gained / спечелени години живот

MEK – Mitogen-activated protein kinase

MSI – микросателитна нестабилност

MMR - mismatch repair

NGS (Next Generation Sequencing) – секвениране от следващо поколение

NCDs - Noncommunicable diseases/ неинфекциозни заболявания

OS - общата преживяемост

PFS - преживяемостта без прогресия

PCR – полимеразна верижна реакция

PD-L1 - programmed cell death ligand 1/ лиганд 1 на програмиранат клетъчна смърт

PS – performance status/ общо състояние

PTEN - Phosphatase and tensin homolog

PIK3CA - Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha

QALY - коригирана година на живот

RAS - Rat sarcoma

SOE - степен на доказателственост

SBRT - стереотактичната лъчетерапия

TMB – туморно мутационно натоварване

$t_{1/2}$ – време на полуживот

VEGFR - Vascular endothelial growth factor receptor

YLD – years lived with disability/б години живот с увреждане

YLL – years of life lost/ загубени години живот

ВЪВЕДЕНИЕ

По данни на GLOBOCAN карциномът на белия дроб има важна тежест за общественото здраве и икономика поради своята висока заболяемост и смъртност. Ракът на белия дроб е водещата причина за смърт, свързана с онкологично заболяване, и от началото на 20-ти век честотата му бързо се увеличава.

Известно е, че резултатите от лечението и преживяемостта при онкологичните заболявания имат изключително важен социален градиент и ракът на белия дроб не е изключение. Установено е, че фактори като социално-икономическия статус, расата, етническата принадлежност и мястото на пребиваване създават социални различия и отразяват различни резултати, свързани с рака. Сред тях социално-икономическият статус е сложен фактор, който може да обхваща няколко измерения на социалните и икономически обстоятелства на живота на индивидите и често се измерва на база информация относно образованието, доходите и/или професията [1].

Изследователите използват различни методологични подходи за изследване на социално-икономическите различия в резултатите от онкологично заболяване. Индивидуалният подход използва информация за социално-икономическото положение на всеки човек, докато екологичният подход използва обобщена информация, базирана на района, като индекси на лишения (ограниченията), които отчитат демографските, социалните и/или икономическите фактори на района на пребиваване [1]. Големината и видът на идентифицираните несъответствия може да варира значително от един подход до друг. Въпреки това и двата подхода предлагат полезна и допълваща се информация и най-важното е, че и двата подхода са идентифицирали различия в резултатите за рака на белия дроб, включително заболяемостта, лечението, ранната смъртност и преживяемост. Например, честотата на рак на белия дроб е по-висока сред хората с по-нисък социално-икономически статус, като се използват както индивидуални, така и базирани на региона показатели [2].

Последните две десетилетия доведоха до важни подобрения в диагностиката и лечението на рака на белия дроб. Въпреки това, най-новите данни сочат, че хората с по-нисък социално-икономически статус е по-малко вероятно да се възползват от подобни подобрения. Например в САЩ по-ниският социално-икономически статус е свързан с по-лош достъп до скрининг за рак на белия дроб [3] и по-ниски нива на използване на иновативни терапии [4, 5]. Има доказателства, че хората с по-нисък социално-икономически статус са по-малко склонни да се подложат на скрининг за рак на белия дроб и е по-вероятно да бъдат диагностицирани с усложнения по повод на заболяването по спешност [6]. Голям брой доказателства показват, че хората от по-нисък социално-икономически произход имат 20-30% по-ниски шансове за получаване на традиционно лечение, като хирургия и химиотерапия, също имат около 30% по-ниски шансове да получат лечение от следващо поколение, като прицелни терапии [5]. Например при лечението на недребноклетъчния рак на белия дроб стереотактичната лъчетерапия (SBRT) е по-новото лечение, което се счита за по-добро спрямо конвенционалното фракционирано облъчване (CFRT) предвид по-висока ефективност и по-ниска токсичност [4]. Данните сочат, че хората от по-нисък социално-икономически произход е по-малко вероятно да получат SBRT [4].

Тези резултати по отношение на достъпа до нови терапии, като цяло, са в съответствие с обратната хипотеза за справедливост [7], според която иновациите, поради тяхната висока цена и проблеми, свързани с достъпа до тях, първоначално биха достигнали и облагодетелствали само финансово независимите и по този начин разширяват социално-икономическите различия в резултатите. Например, за по-икономически неравностойните пациенти е по-малко вероятно да получат секвениране от следващо поколение (NGS) и следователно е по-малко вероятно да отговорят на условията за нови клинични изпитвания за прецизна терапия [8]. Въпреки това се очаква, че когато новите интервенции станат стандартна практика, те ще достигнат и до хората в по-неравностойно социално-икономическо положение, като в крайна сметка ще намалят социално-икономическите различия. В този контекст по-ниският социално икономически статус се свързва с по-ниската преживяемост от рак на белия дроб. Следователно съществуват широко разпространени социално-икономически неравенства по отношение на заболяемостта, смъртността и преживяемостта от рак на белия дроб.

Средните общи разходи, свързани със здравето, са били по-високи за пациентите с рак на белия дроб както преди, така и след диагностицирането на заболяването с очакван пик около диагнозата и лечението. Общите разходи за диагностициране и лечение на човек с рак на белия дроб са приблизително 35 386 евро въз основа на допълнителните разходи през първите години от диагнозата. За всички възрасти и за двата пола ракът на белия дроб се свързва със значително по-високи нива на разходи, свързани със здравето.

Болничното лечение представлява основната част от общите здравни разходи преди и след диагностицирането. Преките разходи са оценяване в няколко проучвания, включително европейски проучвания. Migliorino и др. съобщават, че преките разходи за лечение на пациент с рак на белия дроб с химиотерапия в Италия за период от 16 месеца са 25 859 евро (включени са 191 пациенти) [9]. Освен това Andreas et al. установяват, че общите преки разходи са 19 057 евро във Франция (и по-ниски в Германия и Обединеното кралство) за 26 месеца при резектабилен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДБК) в стадий IB-IIIА, като са включени 306 пациенти [10]. Ретроспективно проучване с въпросник от Китай сочи, че средната цена е 42 540 долара на

пациент, разглеждайки 195 преживели рак на белия дроб пациенти [11]. Датският център за икономика на здравеопазването прави анализ на цената на онкологичните заболявания в доклад с подобни резултати [12]. Проучване на Luengo-Fernandez et al. съобщава за нарастващи разходи за рак на белия дроб от 8 евро на гражданин в Европейския съюз в сравнение с 10 евро на гражданин в Дания. В Австралия здравната система включва финансирано от правителството универсално покритие на много медицински разходи, а допълнителните преки разходи са оценени на 51 944 австралийски долара [13].

Публично финансираните обезщетения по болест са били значително по-високи за пациенти с рак на белия дроб, което корелира с по-голямото бреме на коморбидността [14, 15]. Малко проучвания включват и непреките разходи в икономическите оценки на рака на белия дроб. Проучване от Гърция, включващо 128 пациенти с рак на белия дроб, които са били проследявани в продължение на 32 месеца, установява загуба на продуктивност от общо 27 050 дни за пациентите [16]. В проучване от Испания [17] загубите на производителност възлизат на 13,1 милиарда евро за период от 10 години. Когато оценява икономическото бреме на рака на белия дроб, Европейското респираторно дружество (ERS) отчита цена от 1 873 000 години живот, коригирани спрямо увреждането (DALYs), еквивалентни на над 100 милиарда евро за инвалидност и преждевременна смъртност. По-голямо икономическо бреме, отколкото при пациенти с ХОББ (възлизащо на приблизително 93 милиарда евро годишно).

Неоспорим факт е че социално икономическото влияние на карцинома на белия дроб нараства в перспектива и достъпът до скъпоструващи терпии става все по-труден за голяма част от заболялите. Именно затова правителства и здравни фондове се обръщат към възможностите, които генеричните лекарствени продукти дават за редуциране на икономическия товар върху частните и публични здравни системи. Логично икономическият товар на лечението върху пациентите и обществото корелира с важността на използването на генеричните лекарства за ограничаване на разходите за лечението при запазена клинична ефективност.

ГЛАВА 1

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Проведено е (системно) литературно проучване в следните база данни: PubMed, Google Scholar и Web of Science. Използвани са следните ключови думи:

Lung cancer, epidemiology, lung cancer therapy, generic drugs, innovative molecules, innovative drugs, TKIs.

В настоящият литературен обзор са разгледани биологичните характеристики и епидемиологията на рака и специално – тези на рака на белия дроб, определения, обхват на клиничната онкология, историческо развитие и ефектите на иновациите в онкологията върху здравето и качеството на живот.

1.1 Онкологични заболявания. Биологична същност и етиология

Ракът обединява група малигнени заболявания с абнормен клетъчен растеж с потенциал да инвазират тъканите и да се разпространяват до други органи, което е в контраст с бенигнените тумори. Процесът е известен като метастазиране на тумора и е основна причина за смъртността при онкологични заболявания. Неоплазма или малигнен тумор са синоними на рак. Неоплазмите възникват при трансформация на нормалните клетки в туморни, което е многоетапен процес на трансформиране на преканцерогенна лезия в малигнен тумор.

Тези промени са в резултат от взаимодействието между генетичните характеристики на отделния индивид и три категории външни агенти, включващи:

- физични канцерогени, като ултравиолетова и йонизираща радиация;

- химични канцерогени, като азбест, компоненти при тютюнопушенето, алфатоксини (контаминирали храната), арсеник (при контаминиране на водата);
- биологични канцерогени, като инфекции от определени вируси, бактерии или паразити.

Световната Здравна Организация (СЗО) чрез Международната Агенция за изследване на рака (IARC) издава класификация на агентите, причиняващи рак като ги класифицира в отделни категории [18].

Старееенето е друг фундаментален фактор за развитие на рак. Честотата на рака нараства драстично с възрастта, най-вероятно поради натрупването на рискове за специфични видове рак, които се увеличават с възрастта. Цялостното натрупване на риск се комбинира с тенденцията клетъчните механизми за възстановяване да бъдат по-малко ефективни с напредването на възрастта.

Тютюнопушенето, злоупотребата с алкохол, нездравословна диета, липса на физическа активност в световен мащаб са основните рискови фактори за развитие на онкологично заболяване, но са и четирите споделени рискови фактора за други незаразни болести.

Тютюнопушенето е водещият рисков фактор за развитието на рак и е отговорно за около 22% от смъртните случаи от онкологично заболяване.

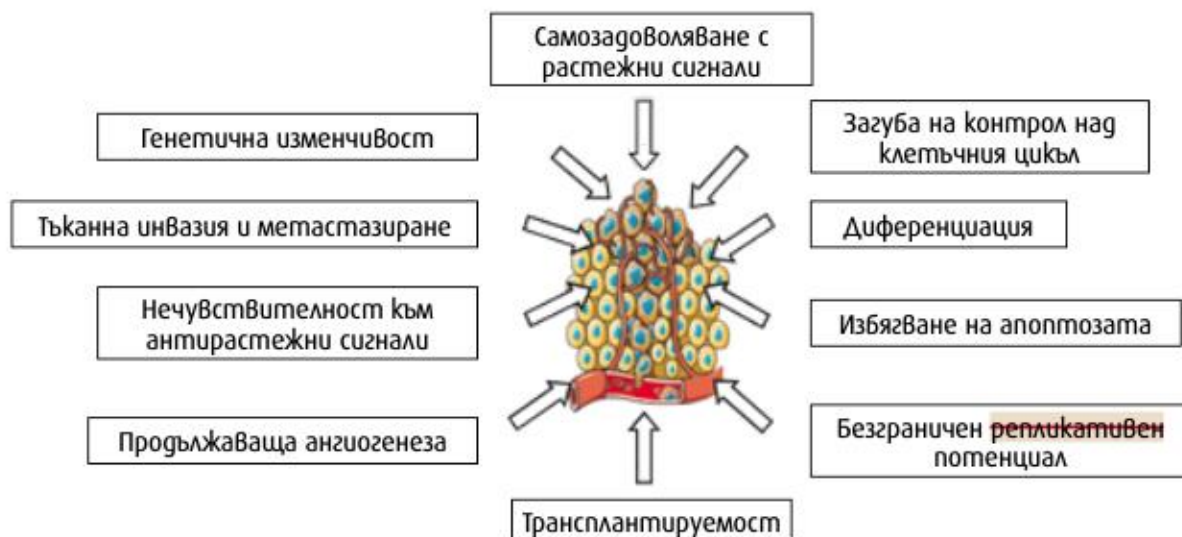
Някои хронични инфекции са рискови фактори за рак и имат голямо значение в страните с ниски и средни доходи. Приблизително 15% от случаите на рак, диагностицирани през 2012 г., се дължат на канцерогенни инфекции, включително *Helicobacter pylori*, човешки папиломен вирус (HPV), вирус на хепатит В, вирус на хепатит С и вирус на Epstein-Barr [19, 20]. Инфекциите, причиняващи рак, като хепатит и тази на човешки папиломен вирус (HPV), са отговорни за до 25% от случаите на рак в страни с ниски и средни доходи

Вирусите на хепатит В и С и някои субтипове на HPV повишават риска за развитието на карцином на черния дроб или маточната шийка съответно. HIV инфекция значително увеличава риска от развитие на рак като напр. на маточната шийка.

Има три основни качествени промени, които клетките трябва да претърпят, за да преминат през цялостния процес на канцерогенеза, **злокачествена трансформация, инвазия в съседни тъкани и метастази.**

Всеки един от тези основни етапи включва поредица от генетични изменения на клетките, засягащи специфични гени, които участват в регулирането на свойствата на клетките, свързани с отделния етап, т.е. поведение на нарастване (за малигнена трансформация), възможности за инвазия и малигнен потенциал. Разпространението на раковите клетки до отдалечени места в тялото чрез кръвната или лимфна система е известно като метастазиране. Каскадата на инвазията - метастазиране включва:

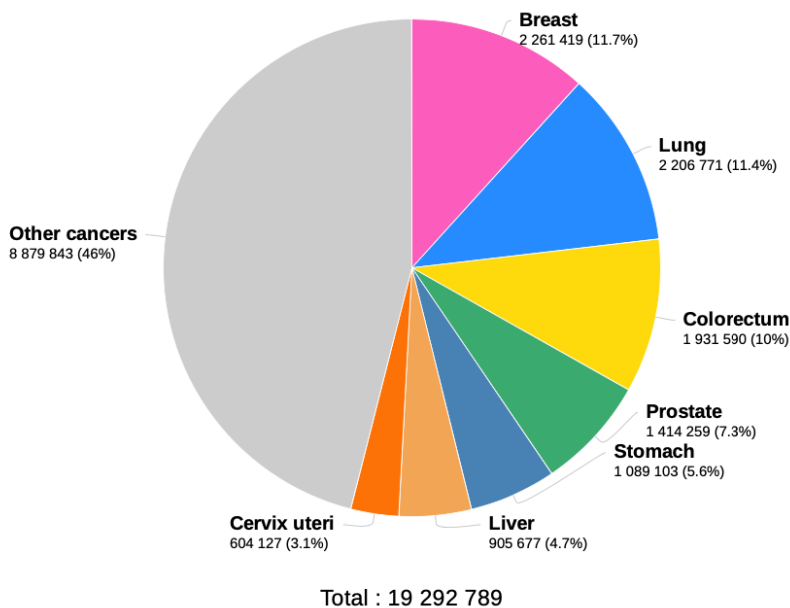
- Придобиване на локална инвазивност
- Инвазия на клетката в кръвоносните / лимфните съдове (интравазация)
- Транспортирайте през кръвоносните / лимфните съдове до отдалечени места в тъканите
- Бягство на раковите клетки от кръвообращението (екстравазация)
- Способност да се адаптира към местната тъканна среда и да се размножава



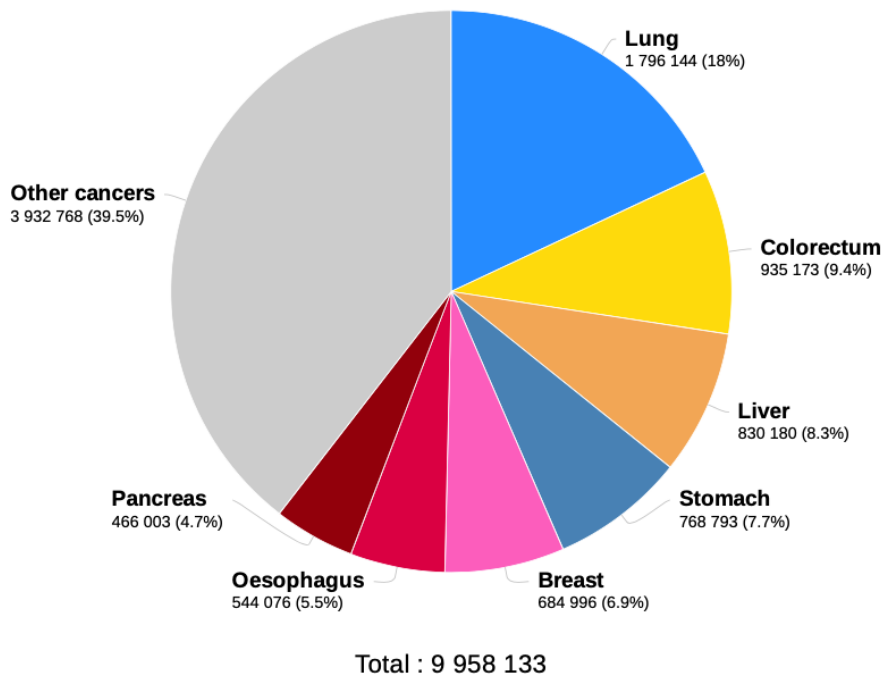
Фиг. 1 Основни характеристики на малигнените клетки (С. Константинов, Г. Момеков, М. Захариева за целите на учебника, Учебник по онкология за студенти и лекари, под реданцията на Н. Чилингирова).

1.2 Епидемиология на онкологичните заболявания

Онкологичните заболявания са втората водеща причина за смърт в световен мащаб като за 2020 са отговорни за приблизително 9.6 милиона смъртни случая. В света 1 от 6 смъртни случая се пада на онкологичните заболявания. Към 2040 г. се очаква тези стойности да се удвоят, като най-големият прираст ще се наблюдава в страните с ниски и средни доходи, където ще се концентрират повече от две трети от онкологичните случаи [21]. Ракът е причина за около 30% от всички преждевременни смъртни случаи от неинфекциозни заболявания (NCDs) при възрастни в групата 30-69 години.



Фиг. 2 Брой нови случаи за 2020 при двата пола, всички възрасти.



ИЗТОЧНИК Globocan 2020: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.

Фиг. 3 Брой смъртни случаи за 2020 при двата пола, всички възрасти.

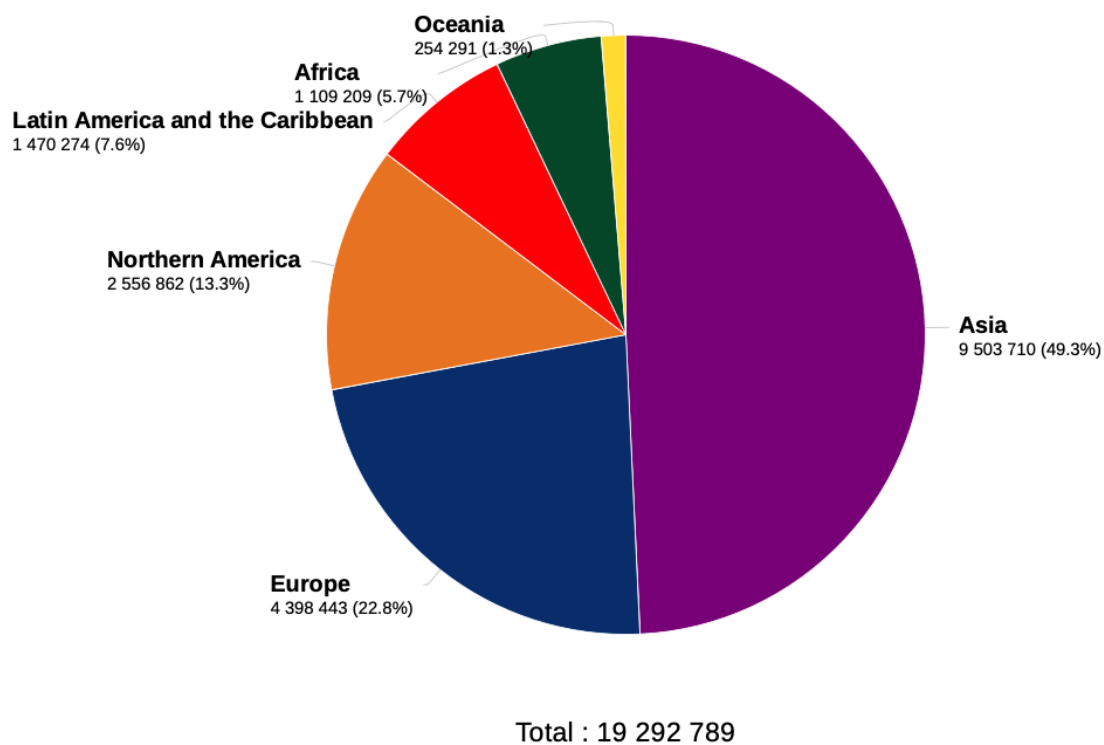
Най-честите онкологични заболявания по данните на Globocan за 2020 [22] са:

- Карцином на гърдата (2.26 млн случая)
- Белодробен карцином (2.20 млн случая)
- Колоректален карцином (1.93 million cases)
- Карцином на простатата (1.41 млн случая)
- Стомашен карцином (1.08 млн случая)

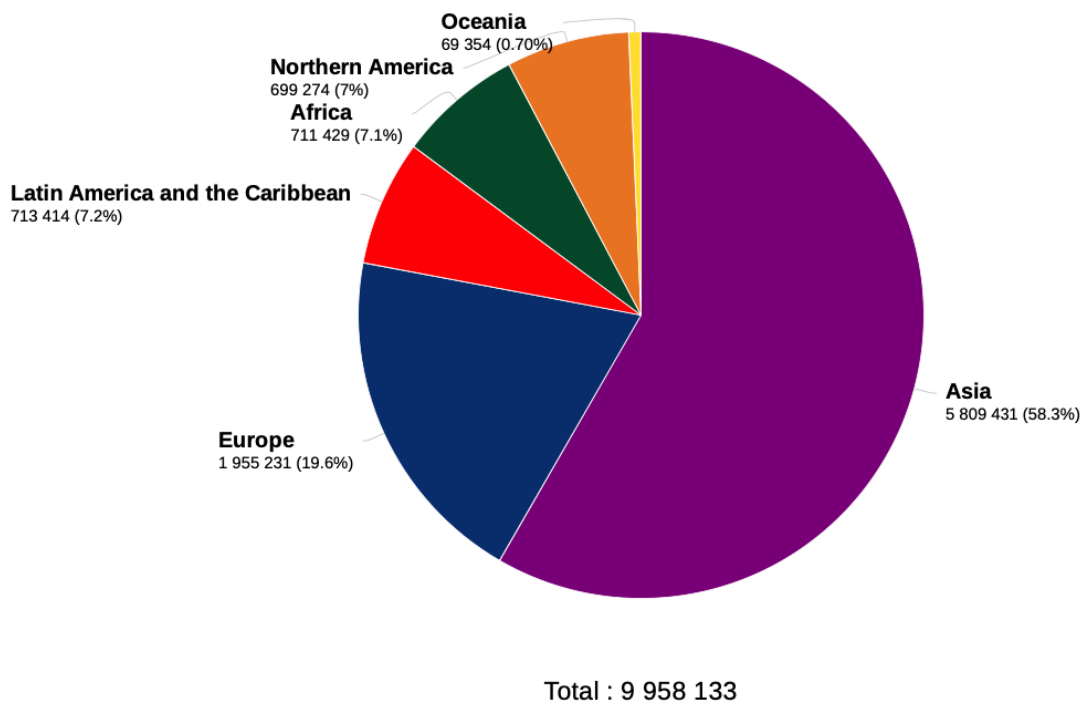
Най-често причина за смърт от онкологично заболяване по данните на Globocan за 2020 са:

- Карциномът на белия дроб (1.76 млн смъртни случая)
- Колоректалният карцином (935 000 смъртни случая)
- Чернодробният карцином (830 000 смъртни случая)
- Карциномът на стомаха (786 000 смъртни случая)
- Карциномът на гърдата (684 000 смъртни случая)

Дисертационен труд



Фиг. 4 Разпределение на новодиагностицираните случаи в световен мащаб, източник GLOBOCAN 2020.



Фиг. 5 Разпределение на смъртни случаи в световен мащаб, източник GLOBOCAN 2020.

1.3 Социално икономически аспекти на онкологичните заболявания

Лошият достъп до диагностични изследвания и поставянето на диагнозата в напреднал стадий са често наблюдавани. През 2017, само 26% от страните с ниски доходи съобщават за обществен достъп до услуги на патолог. В повече от 90% от страните с висок доход лечението за рак е напълно достъпно в сравнение със само 30% при тези с нисък. Най-честият вид онкологично заболяване варира в различните страни, като онкологични нозологии като карцинома на маточната шийка и саркома на Капоши например са характерни за страни, които се позиционират на дъното на индекса за човешко развитие (human development index (HDI)) в сравнение със страните с висок HDI.

Влиянието върху икономиката на онкологичните заболявания е значително и се увеличава. Годишната стойност за икономиката за 2010 възлиза на US\$ 1.16 трилиона [23]. Само 1 от 5 страни с ниски и средни доходи имат необходимата подготовка, за да водят адекватната политика по отношение на онкологичните заболявания [24].

Смъртността от онкологични заболявания е функция от заболяемостта и приживяемостта. По-лошият достъп до здравни грижи в страните с нисък HDI логично рефлектира върху по-голямата смъртност. Съответно прогресът в редуцирането на смъртните случаи е видимо по-голям в страните с висок HDI, където наблюдаваната редукция за периода 2000 до 2015 е 20%. За същия период в страните с нисък HDI смъртността намалява с не повече от 5%, което още веднъж подчертава неравнопоставеността между отделните държави. Влиянието на социалните фактори и различията в отделните страни и континенти се отразяват и в данните на Глобокан за разпределението на новодиагностицираните и смъртните случаи от онкологични заболявания за 2020.

Повечето страни с нисък и среден доход започват на по-късен етап в своето социално развитие да обръщат достатъчна внимание на този здравен проблем. През 2020, когато в световен мащаб един на всеки петима ще се

сблъска в рамките на живота си с диагнозата рак, е от изключителна важност да се акцентира в глобален аспект върху контрола (чрез превенция), диагнозата, лечението, палиативните грижи и наблюдението. Всяка година ефективният контрол на онкологичните заболявания бива забавен, терапевтичните подходи - по-скъпи, а принципно предотвратимите смъртни случаи са все повече, което подкопава икономическия напредък на обществото и задушава индивидуалното човешко развитие.

Икономическото въздействие на рака е значително и се увеличава. Общата годишна икономическа стойност на онкологичните заболявания през 2019 г. е оценена на приблизително 1,16 трилиона щатски долара с тенденция да се повишава и през следващите години, в това число разходите от загуба на производителност поради заболяването - 30,3 милиарда щатски долара; и от преждевременна смъртност при рак - 150,7 милиарда щатски долара. Икономическото бреме на рака в САЩ е приблизително 1,8% от брутния вътрешен продукт (БВП). В Европейския съюз разходите за здравеопазване при рак са 57,3 милиарда евро, а загубите на производителност поради заболяемост и преждевременна смърт са съответно 10,6 милиарда и 47,9 милиарда евро. При разходи за неформални грижи от 26,1 милиарда евро, общият икономически товар на рака върху обществото нараства до 141,8 милиарда евро (1,07% от БВП) (*The Cancer Atlas, 2022*).

1.4 Ключови аспекти при онкологичните заболявания

Поради растящата икономическа и социална тежест на онкологичните заболявания СЗО препоръчва да се обърне особено внимание на няколко ключови момента между които: ефективен контрол, превенция, скрининг, терапевтичен подход и национални стратегии за борба с онкологичните заболявания [25].

- **Ефективен контрол:** Спектърът от мероприятия за контрол на рака включва превенция, скрининг и ранна диагноза, мултидисциплинарно лечение, преживяемост и палиативни грижи. Всяко едно от тези мероприятия цели редуциране на растящата социална и икономическа тежест на онкологичните заболявания,

като съответно голямата част на населението има достъп до тях. В страните с широк и улеснен достъп (в повечето случаи такива с висок HDI) се наблюдава трайна тенденция за намаляване на смъртните случаи. Противоположни са данните за страните с нисък индекс. Това лесно може да бъде повлияно като се прилагат национални програми за контрол на онкологичните заболявания.

- **Превенция:** В глобален аспект една трета до половината от всички онкологични заболявания могат да бъдат предотвратени с настоящия технологичен и научен потенциал. Примери за това са контролът над тютюнопушенето, чрез увеличаване на данъците за него, ваксиниране срещу инфекция с човешки папиломен вирус и хепатит Б. Особено внимание трябва да се обърне и на затлъстяването, злоупотребата с алкохол, замърсяването на въздуха и други, които са с доказан канцерогенен ефект.
- **Скрининг:** Ранната диагноза е най-добрата алтернатива за много онкологични заболявания, които не могат да бъдат профилактирани, както и за тези, които възникват въпреки превантивните мерки. По настоящем в повечето държави с нисък доход, малигнените тумори се диагностицират в напреднал стадий, когато на практика лечението е по-малко ефективно, по-скъпо и по-осакатяващо. Два различни подхода могат да се приложат за ранното откриване на онкологично заболяване - ранна диагноза за симптоматично заболяване и скрининг за асимптоматични пациенти в таргетна популация. Програмите за ранна диагностика са приоритет. Смисълът им е да се увеличи информираността за симптоми, характерни за заболяванията, да се осигури достъп до бърза клинична и патологична диагноза, както и своевременно насочване на пациентите към специализирани центрове, където може да им бъде проведено лечение. Пример за приоритет в скрининга на онкологичните заболявания е карциномът на маточната шийка в световен мащаб.
- **Мултидисциплинарен подход в лечението:** Подходът при онкологичните заболявания е много по-комплексен отколкото при други заболявания. В мултидисциплинарните екипи, които са

крайъгълният камък за специализираната грижа за пациента, се включват хирурзи, патолози, специалисти по образна диагностика, лъчетерапевти, медицински онколози и клинични психолози. Лечението включва хирургични интервенции, системна терапия (химиотерпия, хормонотерапия, таргетна и имунотерапия) и лъчелечение. През последните години се наблюдава изключителен напредък в лечението на онкологичните заболявания, основно по отношение на системната терапия - в терапевтичните алгоритми намери място освен таргетната и имунотерапията.

- **Национални стратегии:** В идеалния случай всеки национален план за борба с рака започва със събиране и анализ на данните за тежестта на заболяването, разпространението, рисковите фактори и текущия капацитет и ефективност на здравната система. С оглед на мултидисциплинарния характер на борбата с рака, за постигането на успех е необходимо планиране за синхронизирането на предоставяните здравни услуги и за постигане на реалистични резултати. Ключово значение на международно и национално ниво за правилен подход в борбата с онкологичните заболявания имат раковите регистри и данните за разпространение на заболяванията.

1.5 Оценка на социално икономическата тежест на онкологичните заболявания в световен мащаб

Задълбочените и точни познания за епидемиологията на рака предоставят есенциална информация за възможните причини и популационни тенденции при тези състояния, което ще направи възможно организирането на дългосрочни здравни платформи за развитието на ефикасни политики по отношение на превенцията, скрининга и диагнозата [25]. Тъй като епидемиологията на рака винаги се нуждае от качествена информация за установяване на надеждни здравни политики в световен мащаб, прегледът на

актуалните епидемиологични данни за рака, събрани от официалните бази данни на Световната здравна организация (СЗО) и Американската Онкологична асоциация (ACS) предоставят актуална информация за честотата, смъртността и очакваната продължителност на преживяемостта на 15-те водещи вида рак в света.

Последната актуализация на СЗО, съответстваща на 2016 г., за 20-те най-големи причини за тежестта на заболяванията, оценени като специфични за причините увреждания, коригирани години на живот (Disability- Adjusted Life Years (DALY)) е показана в Таблица 1.

Таблица 1. Световната здравна организация (СЗО) Глобални здравни оценки 2016 г. за 20-те водещи причини за тежестта на заболяванията, оценени като специфични за причините DALY (Източник: World Health Organization. Global Health Estimates 2016: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016. Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html)

Заболяване	общо			мъже			жени		
	DALYs в милиони	%	място	DALYs в милиони	%	място	DALYs в милиони	%	място
общо	2668.475	100	-	1429.691	100		1238.785	100	-
Онкологични заболявания	244.574	9.2	1	137.439	9.6	1	107.135	8.6	1
Исхемична сърдечна болест	203.700	7.6	2	119.756	8.4	2	83.945	6.8	2
инсулт	137.941	5.2	3	72.910	5.1	3	65.031	5.2	3
Долни респираторни инфекции	129.690	4.9	4	67.542	4.7	4	62.148	5.0	4
Усложнения при преждевременно раждане	101.397	3.8	5	55.618	3.9	6	45.779	3.7	5
Пътни инциденти	82.538	3.1	6	60.616	4.2	5	21.922	1.8	13
Диарични заболявания	81.743	3.1	7	41.412	2.9	7	40.331	3.3	6
ХОББ	72.512	2.7	8	41.411	2.9	8	31.101	2.5	7
Асфиксия при раждането и родилна травма	63.928	2.4	9	35.844	2.5	9	28.084	2.3	8
HIV/СПИН	59.951	2.2	10	33.995	2.4	10	25.956	2.1	11
Паразитни и вирусни заболявания	51.838	1.9	11	26.244	1.8	13	25.594	2.1	12
Туберкулоза	51.643	1.9	12	33.020	2.3	11	18.622	1.5	15
Болка в гърба и шията	47.515	1.8	13	21.089	1.5	18	26.427	2.1	10
Чернодробна цирроза	45.287	1.7	14	31.107	2.2	12	14.179	1.1	18

Депресивни състояния	44.175	1.7	15	17.453	1.2	20	26.722	2.2	9
Заболявания на бъбреците	39.079	1.5	16	21.353	1.5	17	17.726	1.4	16
Неонатален сепсис и инфекции	39.009	1.5	17	20.095	1.4	19	18.913	1.5	14
Падания	38.162	1.4	18	22.210	1.6	16	15.953	1.3	17
Самонараняване	37.564	1.4	19	23.801	1.7	15	13.736	1.1	19
Междудличностно насилие	31.237	1.2	20	24.322	1.7	14	6.914	0.9	20

Според СЗО раковите заболявания налагат най-голямата тежест в световен мащаб (244,6 милиона DALY), както при мъжете (137,4 милиона DALY), така и при жените (107,1 милиона DALY), последвани от исхемична болест на сърцето (203,7 милиона DALY) и инсулт (137,9 милиона DALYs). Тежестта, свързана с онкологичните заболявания, е леко по-висока при мъжете, отколкото при жените (9,6% срещу 8,6%; $p = 0,219$). Очевидно най-голям брой DALY се открива след 60-годишна възраст (124,2 милиона DALY; 50,8%). Левкемиите (37%), последвани от мозъчните тумори и тези на нервната система (16%) и лимфомите (13%), са най-разпространените злокачествени заболявания при лица на възраст 14 години или по-млади. Във възрастовия диапазон 15–49 години ракът на гърдата (13%) е най-често срещаното злокачествено заболяване, последвано от злокачествените туморите на черния дроб (12%) и белия дроб (9%).

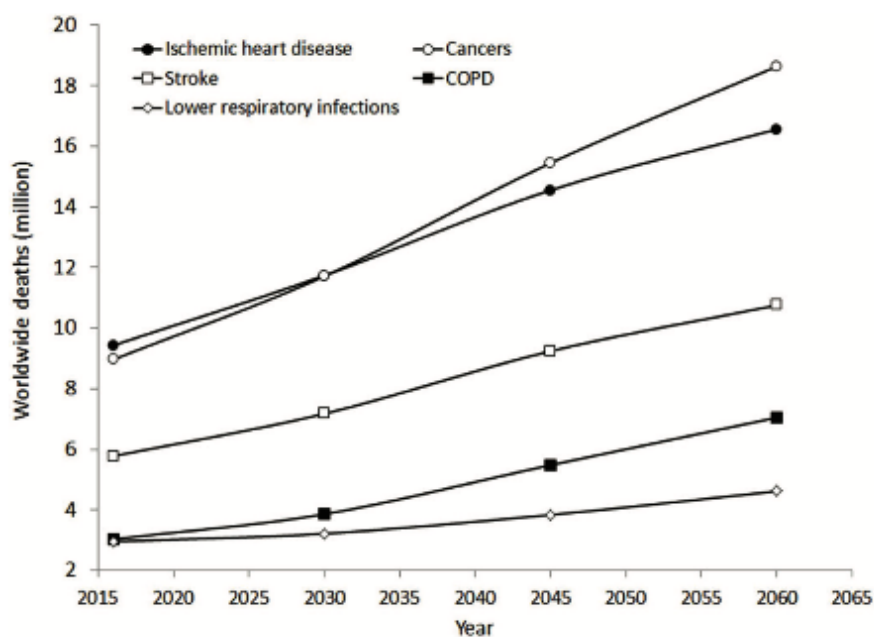
Актуализацията на данните на СЗО, съответстваща на 2016 г., за 20-те причини за смъртност от различни заболявания е показана в Таблица 2. Накратко, исхемичната болест на сърцето остава водещата причина за смърт, като в света се падат 9,43 милиона смъртни случая, последвано от онкологичните заболявания (8,97 милиона смъртни случая) и инсулт (5,78 милиона смъртни случая). Анализ на тенденцията през последните 15 години показва, че исхемичната болест на сърцето и ракът са претърпели доста сходно увеличение (т.е. съответно + 34% и + 28%), което обаче е повече от три пъти по-високо от тенденцията на обща смъртност през същия период (т.е. от 52,31 до 56,87 милиона смъртни случая; + 9%).

Табл. 2. 2016 г: Актуализацията на данните на СЗО за 20-те причини за смъртност от различни заболявания (Източник: World Health Organization. Global Health Estimates 2016: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016. Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html)

Заболяване	2016			2000			Вариации (%)
	Смъртни случаи в милиони	%	място	Смъртни случаи в милиони	%	място	
общо	56.847	100	-	52.307	100	-	9
Исхемична сърдечна болест	9.433	16.6	1	7.029	13.4	1	34
Онкологични заболявания	8.966	15.8	2	7.010	13.4	2	28
Инсулт	5.781	10.2	3	5.170	9.9	3	12
ХОББ	3.041	5.3	4	2.972	5.7	5	2
Долни респираторни инфекции	2.957	5.2	5	3.325	6.4	4	-11
Алцхаймер и други деменции	1.992	3.5	6	0.804	1.5	15	148
Пътни инциденти	1.402	2.5	7	1.136	2.2	10	23
Диарични заболявания	1.383	2.4	8	2.246	4.3	6	-38
Туберкулоза	1.293	2.3	9	1.684	3.2	7	-23
Чернодробна цироза	1.254	2.2	10	0.988	1.9	13	27
Бъбречни заболявания	1.180	2.1	11	0.727	1.4	17	62
Други циркулаторни заболявания	1.081	1.9	12	0.840	1.6	14	29
Усложнения при преждевременно раждане	1.013	1.8	13	1.382	2.6	9	-27
ХИВ/ СПИН	1.012	1.8	14	1.469	2.8	8	-31
Хипертонична болест	0.898	1.6	15	0.619	1.2	18	45
Самонараняване	0.793	1.4	16	0.790	1.5	16	0
Асфиксия и травма при раждането	0.679	1.2	17	1.125	2.2	11	-40
Падания	0.660	1.2	18	0.462	0.9	20	43
Паразитни и вирусни заболявания	0.616	1.1	19	1.025	2.0	12	-40
Междудличностно насилие	0.477	0.8	20	0.495	0.9	19	-4

Важно е да се отбележи и, че рангът (мястото) на рака сред водещите причини за смъртност варира в различните региони на СЗО, като е първи в регионите на Западен Тихи океан и Америка, втори в регионите на Югоизточна Азия, Европа и Източното Средиземноморие, но едва четвърти в Африка Регион.

Изчислената от СЗО епидемиологична тенденция на петте водещи причини за смърт от 2016 до 2060 г. е показана на Фигура 6.

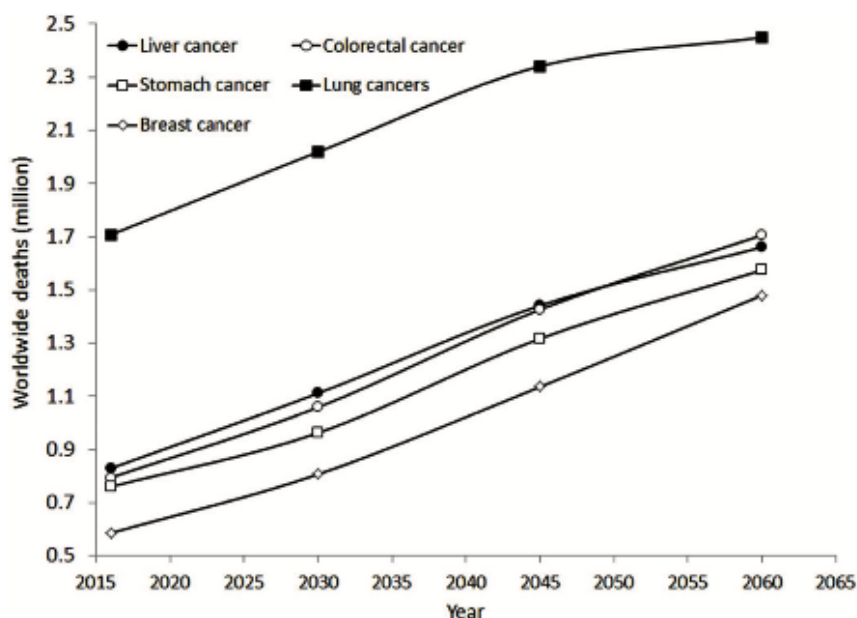


Фиг. 6 Очаквана епидемиологична тенденция на петте причини за смърт от 2016 до 2060 г. COPD (ХОББ), хронична обструктивна белодробна болест (Източник: International Agency for Research on Cancer. Global cancer observatory - cancer fact sheets. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers> (accessed July 9, 2019)

През следващите четири десетилетия се очаква смъртните случаи от рак да надхвърлят тези при исхемична болест на сърцето, с 2,08-кратно увеличение (1,76-кратно за увеличаване на исхемичната болест на сърцето) до 2060 г. Следователно злокачествените заболявания ще станат водещите причини за смърт по света веднага след 2030 г. (Фигура 6).

Очакваната епидемиологична тенденция на петте водещи причини за смъртност от рак от 2016 до 2060 г. е показана на Фигура 7. Четири от тези злокачествени заболявания вече са включени в списъка на 20-те водещи

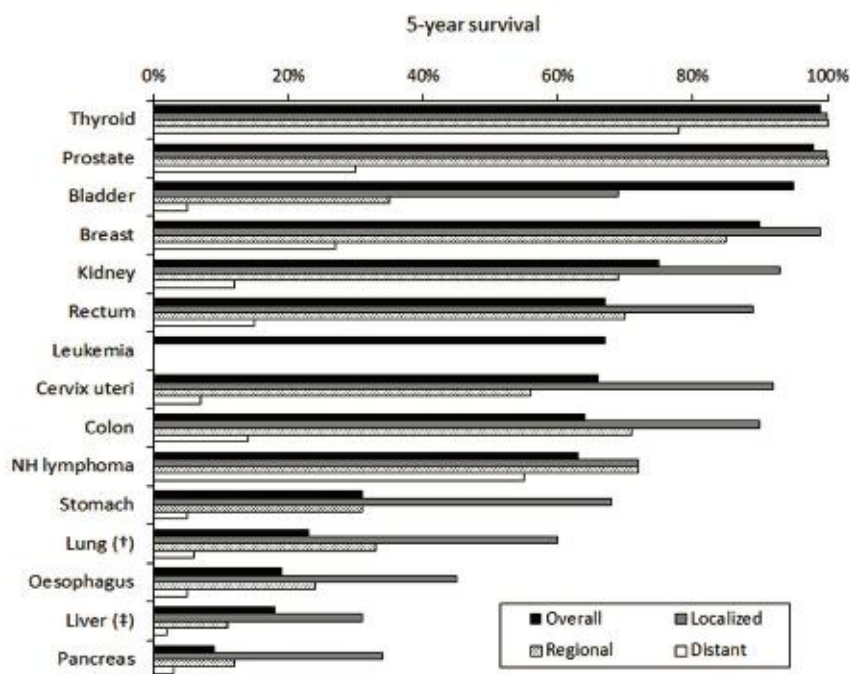
причини за смърт в световен мащаб (ракът на белия дроб е шести, ракът на черния дроб е 16-ти, колоректалният рак е 17-ти и ракът на стомаха е 19-ти). Прогнозира се, че смъртността на всички тези пет злокачествени заболявания ще се увеличи рязко от 1,43 пъти (рак на белия дроб) до 2,53 пъти (рак на гърдата) през следващите 40 години. Ракът на дебелото черво (2,15-кратно увеличение) вероятно ще преодолее рака на черния дроб (2,00-кратно увеличение), докато ракът на стомаха ще остане на четвъртото място (2,07-кратно увеличение). За отбелязване е, че през 2016 г. ракът на простатата и хранопровода се появи в списъка на 20-те водещи причини за смърт по целия свят (рак на белия дроб на 8-ма, колоректален рак - 12-та, рак на черния дроб - 13-та, рак на стомаха - 14-та, рак на гърдата - 17-т, рак на простатата и рак на хранопровода на 20 позиция)



Фиг.7 Очакваната епидемиологична тенденция на петте водещи причини за смъртност от рак от 2016 до 2060 г. (Източник: International Agency for Research on Cancer. Global cancer observatory - cancer fact sheets. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers> (accessed July 9, 2019))

Фигура 8 представя прогнозата за 15-те най-чести вида рак, включително 5-годишна относителна преживяемост на различни етапи според ACS. Ракът на щитовидната жлеза и простатата има най-добрата обща прогноза, приблизително 100% преживяемост на петата година и 78% и 30% съответно преживяемост на петата година при метастазирало заболяване. За разлика от тях, карциномът на белия дроб, хранопровода, черния дроб и особено на

панкреаса има най-лошата обща прогноза, обикновено под 20%. По-специално, напредналият карцином на стомаха, пикочния мехур, хранопровода, черния дроб и панкреаса има 5-годишна преживяемост $\leq 5\%$ (по данни на IARC).



Фиг. 8 Прогноза за 15-те най-чести вида рак, според ACS. (Източник: GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018;392;1789–858.)

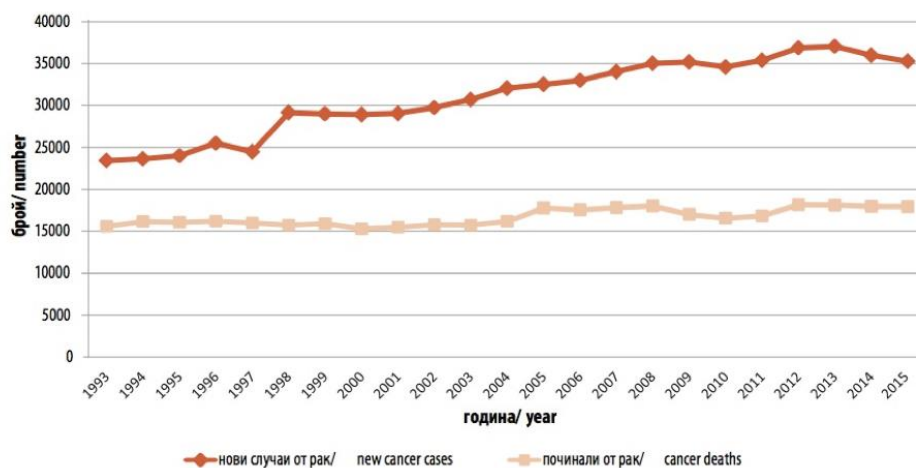
1.6 Заболяемост от рак в България

Заболяемостта от рак в България е по-ниска, в сравнение с други държави от Югоизточна Европа, но тенденциите в заболяемостта при отделните локализации са сходни, кривите на възрастово-специфичната заболяемост са идентични и заболяемостта при децата е в рамките на референтните граници. Отношението смъртност:заболяемост е едно от най-ниските за региона, с трайна тенденция за понижаване и е по-ниско от вероятността за смърт при отделните локализации, което е потвърждение за

добра пълнота на данните. През 2013 г. директните методи за оценка показват 94.5% – 96.0% пълнота на регистрацията при мъжете и 91.1% – 93.6% – при жените [26].

При анализа на показателите за валидност на данните се установи тенденция за стационариране на относителния дял на морфологично доказаните случаи, леко увеличение на регистрираните само по информация от съобщенията за смърт и на тези с неуточнен стадий, сравнително постоянен относителен дял на случаите с неуточнена локализация на заболяването. Изброените показатели са в рамките на допустимите стойности, определени за валидност на данните при международни проучвания [27].

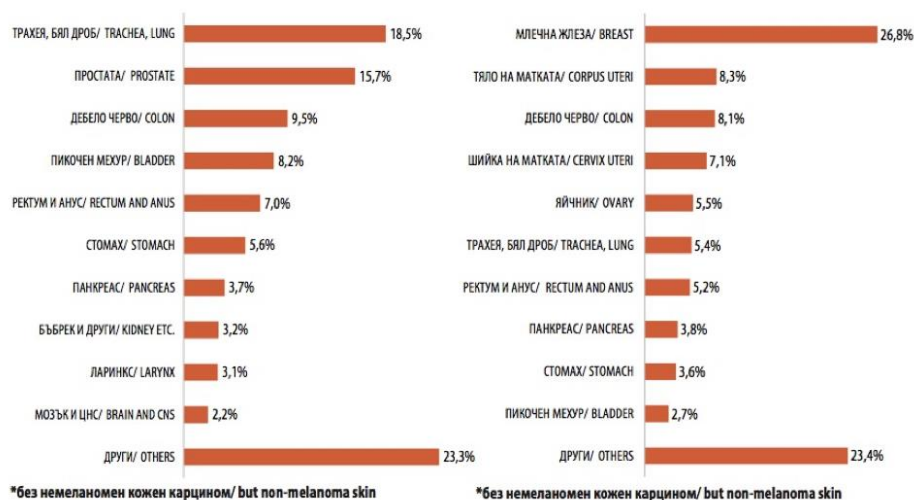
През 2015 г. в България са регистрирани 35 265 нови случаи на злокачествени заболявания (C00 – C96, МКБ10), като починалите за същата година са 17 932, по-големият процент от които са мъже. (фиг. 9)



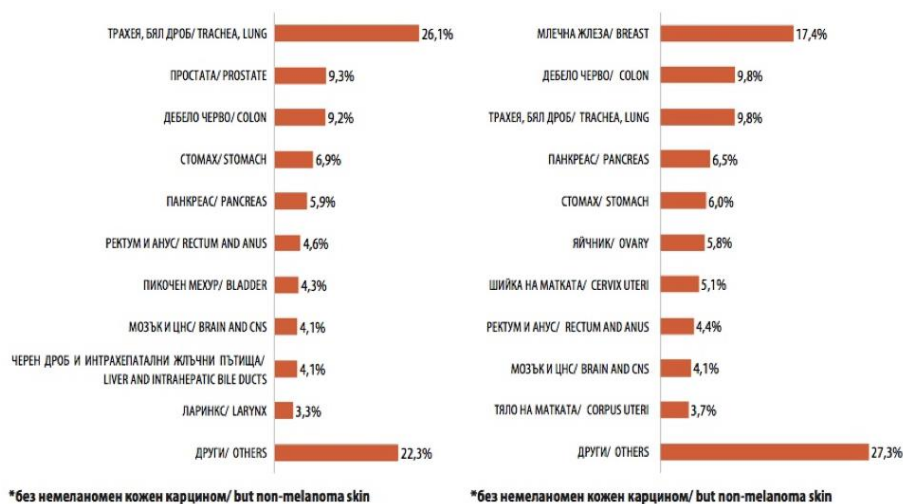
Фиг. 9 Брой новозаболели и починали от злокачествени заболявания, 1993–2015 г. (адаптирана с разрешение от Заболяемост от рак в България, 2014 и 2015).

Ракът на белия дроб е най-честото злокачествено заболяване при мъжете – 18.5% от всички нови случаи при тях, а при жените най-чест е рака на млечната жлеза – 26.8% (C00 – C96, без немеланомните кожни карциноми, C44). Тези две заболявания са и най-честата причина за смърт при мъжете и

жените, съответно. Десетте най-чести злокачествени заболявания и причини за смърт от рак по пол, са представени на фиг. 10 - 11.



Фиг. 10 Процентно разпределение на най-честите злокачествени заболявания* при мъжете (в ляво) и при жените (в дясно) в България, 2015 г. (адаптирана с разрешение от Заболяемост от рак в България, 2014 и 2015).



Фиг. 11 Процентно разпределение на най-честите причини за смърт от злокачествени заболявания* при мъжете (лява колона) и жените (дясна колона) в България, 2015 г. (адаптирана с разрешение от Заболяемост от рак в България, 2014 и 2015).

Фактичестката заболяемост и смъртност от злокачествени новообразувания нараства и при двата пола. Стандартизираната заболяемост се увеличава средногодишно с 1.7% при мъжете и с 1.5% при жените.

Данните на Globocan за 2020 за разпространението на онкологичните заболявания в България са представени в следващата таблица (табл. 3).

Табл. 3 Разпространение на онкологичните заболявания в България за 2020 по данни на Globocan.

Summary statistic 2020			
	Males	Females	Both sexes
Population	3 374 121	3 574 324	6 948 445
Number of new cancer cases	20 502	15 949	36 451
Age-standardized incidence rate (World)	298.0	213.8	247.1
Risk of developing cancer before the age of 75 years (%)	30.9	21.4	25.6
Number of cancer deaths	11 170	8 290	19 460
Age-standardized mortality rate (World)	156.6	91.8	119.7
Risk of dying from cancer before the age of 75 years (%)	16.8	9.8	13.0
5-year prevalent cases	52 803	46 519	99 322
Top 5 most frequent cancers excluding non-melanoma skin cancer (ranked by cases)	Prostate Lung Colorectum Bladder Stomach	Breast Colorectum Corpus uteri Cervix uteri Lung	Prostate Colorectum Lung Breast Bladder

1.7 Белодробен карцином

1.7.1 Епидемиология и етиология на белодробния карцином

Ракът на белия дроб е на първо място по заболяемост и водеща причина за смърт при мъжете, като съществува тенденция за непрекъснато нарастване на честота и при жените. В началото на 20-ти век е бил сравнително рядко диагностицирано заболяване, докато в края на века се превръща в едно от най-тежките и чести онкологични заболявания. Като социално значимо заболяване, поради широкото разпространение, водещо до икономически, социални и демографски щети при рака на белия дроб броят на заболелите се изравнява почти с този на починалите - над 2 милиона нови случая и 1,7 починали. За 2020 ракът на белия дроб е второто най-често диагностицираното онкологично

заболяване (11.6% от всички случаи) след карцинома на гърдата и водеща причина за смърт (18.4% от всички случаи) [28].

С над 4300 новодиагностицирани случаи и над 3600 починали за 2020 в България по данни на GLOBOCAN ракът на белия дроб е най-честото злокачествено заболяване при мъжете и е шесто по честота при жените представлява 16.4% от всички злокачествени заболявания при мъжете и приблизително 6% от тези при жените. Второто най-често злокачествено заболяване при мъжете след карцинома на простатата и пето по честота при жените за 2020. Тенденциите в заболяемостта и смъртността показват увеличение и при двата пола и са по-високи от средните за Европа. Около 70 % от пациентите все още се диагностицират в напреднал (III, IV) стадий на заболяването [27].

Ракът на белия дроб е заболяване с многофакторна етиология като синергични взаимодействия между рисковите фактори могат да окажат съществено значение върху заболяемостта. Общо признатите рискови фактори за рака на белия дроб са тютюневия дим и експозицията на индустриални вредни агенти. Главните рискови фактори могат да бъдат обособени в 4 основни групи: канцерогени на тютюневия дим, радиация, химически канцерогени, азбест и неговите производни [29]. Със замърсяване на въздуха и на околната среда са свързани 1 до 2 % от всички случаи на рак на белия дроб като в последните години на замърсената градска среда се обръща все по-голямо внимание. Независимо от това съществуват и индивидуални особености на отговора към респираторни канцерогени.

Често появата на симптоми като изразен задух, кашлица и кръвохрак е признак за напреднало заболяване, а ранните стадии са без изявена клинична находка и са случайна находка при изследване по друг повод. Както при всички онкологични заболявания диагнозата за рак на белия дроб се поставя след редица образни изследвания (рентгенография, стадиращ скенер на цяло тяло, костна скintiграфия, в някои случаи и ядрено магнитен резонанс) и на базата на хистология след проведена биопсия, която има водещо значение за определяне на терапевтичното поведение.

1.7.2 Класификация на белодробния карцином

Основно ракът на белия дроб се дели на дребноклетъчен и недребноклетъчен (в който се включват останалите хистологични подтипове). През 2015 световната здравна организация (СЗО) представи нова класификация на туморите на белия дроб, плеврата, тимуса и сърцето, която добавя редица съществени промени към съществуващата до момента класификация от 2004 [30]. Най-важните промени в това издание включват използването на имунохистохимия за класифицирането, акцент върху генетичните проучвания, в частност интегрирането на молекулярното тестване за персонализирането на лечебните стратегии при пациенти с авансирал белодробен карцином. Диагностичните и терапевтични способности при недребноклетъчния белодробен карцином превъзхождат тези при дребноклетъчния предвид възможностите за таргетни и имунотерапии, залегнали в рутинната клинична практика при напреднал и метастазирал недребноклетъчен карцином. Към момента в България в рутинната практика е залегнало изследването на определени маркери при пациенти с напреднало и метастатично заболяване, при които оперативна интервенция не би могла да се проведе. Тества се за активиращи и мутации за резистентност в EGFR, за ALK пренареждане и PD-L1 статус.

1.7.3 Терапевтично поведение при белодробен карцином

Правилното лечение на пациенти с рак на белия дроб изисква адекватна диагностика, то е мултидисциплинарно и мултимодално. Терапевтичното поведение при първичния белодробен карцином се определя от стадия на заболяването, хистологичната характеристика и общото състояние на болния, като се вземат предвид различни фактори: естество, продължителност и тежест на състоянието; възраст, личностни особености и нагласи на пациента, а през последните години се обръща особено внимание на качеството на живот, както и активното участие на пациента в процеса на лечение. След диагноза и стадиране всеки пациент се представя на мултидисциплинарна онкологична комисия, която анализира всички клинични показатели и взема решение за

терапевтично поведение. Всеки избор на лечебен подход по възможност трябва да се основава на най-високото ниво на доказателственост и на най-високата степен на препоръчителност, детерминирани от медицината, основана на доказателства, и от съответните национални ръководства за клинична практика, основани на доказателства.

Изходна точка за терапевтичен избор е диагностичната оценка според хистологията. Пациентите с НДБК се класифицират в две терапевтични групи: 1) резектабилни, към които се отнасят случаи със стадий I–II, по-рядко със стадий IIIA N2, и 2) нерезектабилни, към които се отнасят случаи със стадий IIIB, C и IV. Всички лечебни методи, посочени в алгоритмите, се прилагат само при добра дееспособност/общо състояние (performance status, PS) на пациента. Този показател се изчислява в клиничната практика по две скали (ECOG и Karnofsky). Радикална хирургия при стадий I и II. Въпреки че се обединяват като ранни, стадии I и II представляват хетерогенна група, предполагаща различни лечебни подходи в различните подстадии. Всеки резециран НДБК в стадий pT2b и по-висок изисква обсъждане за 4 курса следоперативна (адювантна) химиотерапия (cisplatin/paclitaxel).

Индукционна едновременна химиолъчетерапия е лечебен метод, показан при нерезектабилни пациенти в стадий III. В случаи с установен преди операция стадий N2 едновременното химиолъчелечение с cisplatin/etoposide е алтернатива на оперативното лечение. Хирургия след химиолъчетерапия е възможна при снижение на стадия от cN2 до pN0. След отчитане на терапевтичен отговор при тумори с позитивна PD-L1-експресия пациентите подлежат на едногодишна консолидираща терапия с имунния PD-L1-инхибитор durvalumab [31].

Системна лекарствена терапия. Този подход е единствен лечебен метод при стадии IIIB, C и IV и включва приложение на цитостатици или биологични (таргетни) агенти. Прилагат се в три или повече последователни линии според терапевтичния отговор и общото състояние на пациента. Използването на платина-съдържаща химиотерапия подобрява преживяемостта, качеството на живот и контрола на симптомите. Първа линия химиотерапия включва комбинация от два цитостатика. Предпочитат се cisplatin или carboplatin, комбинирани с цитостатици от трета генерация: docetaxel, gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed и vinorelbine. Pemetrexed се предпочита пред gemcitabine

при болни с хистология за неплоскоклетъчен НДБК. В тази подкатегория конвенционалните химиотерапевтични режими могат ефективно да се комбинират с антиангиогенезна (bevacizumab) или с имунна (pembrolizumab, atezolizumab) терапия.

В лечението на напредналия недребноклетъчен рак на белия дроб появата на тирозин киназите инхибитори (ТКИ) е свързана с разкриване ролята на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR) [32].^{22, 23, 24} При пациенти с положителни активиращи мутации на EGFR (делеция на екзон 19 и точкова мутация в екзон 21 L858R), лекувани с ТКИ (erlotinib, gefitinib или afatinib) обективното повлияване достига до 70%, което е в пъти по-добър отговор в сравнение с болни, провели химиотерапия [33-36]. Други EGFR мутации (напр., T790M и инсерция в екзон 20) са свързани с много по-слаб отговор или водят до резистентност към ТКИ, но съвременната медицина откри и нови медикаменти (ТКИ от трета генерация - osimertinib) за преодоляване на придобитата резистентност [37]. Ролята на един от най-често мутиралите онкогени при рака на белия дроб – KRAS, принадлежащ към семейството RAS онкогени, е противоречива.

Приема се, че KRAS мутациите са прогностичен фактор за по-лоша преживяемост, независимо от терапията. KRAS мутацията е обичайно взаимноизключваща се с EGFR мутациите и ALK транслокацията. Транслокация в хромозома 2 на анапластична лимфом киназа (ALK) е предиктивен фактор за чувствителност към лечение с ТКИ. Най-обичайното ALK пренареждане в НДБК е EML4-ALK с честотата от 2 до 7%.

Crizotinib е първият, одобрен от федералната лекарствена агенция на САЩ (FDA) ALK-ТКИ [38] за локално авансирал или метастатичен NSCLC при пациенти с ALK позитивни тумори. Наличието на ALK/ROS1-пренареждане е основание за лечение с ALK-инхибитор (crizotinib, alectinib, ceratinib, lorlatinib, brigatinib) [39-42]. Детектирането на BRAF V600E-мутация е индикация за начална комбинирана терапия с BRAF- и MEK-инхибитор (dabrafenib плюс trametinib) [43].

В последните години на базата на успешни проучвания в лечението на метастазиращия меланом все по-важна роля в лечението и на рака на белите дробове придобива имунотерапията. Имунотерапията показва завидни резултати при субгрупа пациенти с рак на белия дроб. Завършилите фаза II

проучвания с тези медикаменти дадоха обещаващи резултати за ефикасността и толерантността на това лечение, което логично доведе до инициирането на няколко големи фаза III проучвания [44-45], а в последствие и до регистрирането на имунотерапии в рутинната практика (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab и др.). Всички тумори без активиращи мутации задължително се тестват за PD-L1- експресия и при съответна степен на детекция лечението започва със самостоятелно приложение на ИЧПИ (pembrolizumab). Подобно е началното лечение и при тумори с MSI-H/dMMR или с TMB >10 muts/Mb [45].

От друга страна при дребноклетъчния белодробен карцином все още отсъстват реални клинични похвати за приложението на ТКИ, но редица клинични проучвания изследват възможностите им за приложение. За сметка на това имунотерапията вече е застъпена като нов стандарт на лечение [46-48].

1.7.4 Генетика при белодробния карцином

Логично генетиката утвърди своята роля при карцинома на белия дроб. Редица генетични и епигенетични промени на молекулно ниво са необходими за трансформиране на нормалния бронхиален епител в рак на белия дроб. Тези молекулни промени възникват в резултат на нарушение в основни регулаторни механизми на клетката и промени в контрола на регулацията на растежа [49]. От основните три класа на човешките онкогени, протоонкогените и туморните супресорни гени вземат участие в карциногенезата на рака на белия дроб. Водеща задача на раковия геномен анализ е изясняването на молекулярните механизми, подлежащи в биологията на рака на белия дроб идентифицирането на онкогени, които по дефиниция носят мутации и могат да бъдат таргети за нови прицелни терапии.

Доказа се, че само молекулярното тестване може със сигурност да определи мутациите, свързани с отговора или резистентността към таргетна терапия, което го прави неизменна част от съвременната онкология. Чрез фармакогенетични изследвания вече са идентифицирани много гени, играещи роля за отговора към лечение. Познанията за фармакогеномиката правят

възможно приложението на лекарства съобразно генетичния профил на отделния индивид [50]. Освен по отношение на ефикасността фармакогенетиката спомага и за откриването на пациенти, при които е възможно да си появи тежка токсичност на определени цитостатици, което е нарушение в детоксикацията на организма в следствие на генетичен полиморфизъм. Интегрирането на цялата геномна информация от различни проучвания ще оформи молекулярния профил на рака на белия дроб в бъдеще. Получените до момента доказателства за нарушена функция на ДНК не са еднозначни, което прави рака на белия дроб диагностично и терапевтично предизвикателство [50].

Молекулярните субтипове на туморите се определят при наличие на набор генетични дефекти и асоциираните с тях нарушени пътища на регулация. Разделянето на рака на молекулярни субтипове е с цел за всеки от тях да се предложат адекватни подходи на лечение, които включват специфични таргетни терапии или клинични проучвания за нови молекули. Подтиповете при рака на белия дроб с оглед важността на асоциираните онкогени се разделят на такива с висока степен на доказателственост (SOE) и такива със средна до ниска SOE. Подтиповете с висока SOE са с потенциална полза при приложението на таргетна терапия (например EGFR, RAS мутации, EML4-ALK пренареждане), а тези със средна до ниска SOE като c-MET суперекспресия, c-MET мутация, PI3KCA амплификация/мутации, PTEN делеции/метилация, VEGFR свръхекспресия, Bcl-2 свръхекспресия, ROS-1 транслокация и други епигенетични алтерации са обект на търсенето на нови стратегии в терапията на рака на белия дроб. Независимо от приложението на комбинирани режими от цитостатици, реалните резултати по отношение на общата преживяемост и качество на живот за пациентите са незадоволителни [51, 52]. Ето защо през последните почти две десетилетие постиженията на молекулярната биология дадоха нови насоки за диагностика и лечение. Фокусът е в създаване и приложение в клиничната практика на прицелни медикаменти, а именно таргетна терапия за рака на белия дроб [53]. Най-добре проучена и с широко приложение в клиничната практика е фамилията HER/egvB онкоген [51].

Откритията в областта на рака на белия дроб стимулираха провеждането на проучвания, които насочиха лечението към индивидуализиран подход, но въпреки прогреса все още не може да се говори за трайно излекуване [54, 55].

Предизвикателствата за следващото десетилетие са със способите на прецизираната медицина да се подобри ефективността на диагностиката и терапията, а с това и преживяемостта на пациентите [56].

1.7.5 EGFR-ТКИ в лечението на белодробния карцином

В лечението на рака на белия дроб появата на тирозин киназните инхибитори (ТКИ) е свързано с разкриване ролята на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR). През декември 2003 година учени от най-големия онкологичен център в Ню Йорк в колаборация с колеги от университета във Вашингтон (а независимо от тях и техни колеги от Dana-Farber и Massachusetts General Hospital) потвърждават наблюденията си, че драматичният отговор към лечението с ТКИ (gefitinib и erlotinib) при някои пациенти се дължи всъщност на мутация в гена за EGFR [57]. Успоредно с това съответната терапия не е с такъв забележителен ефект при пациенти, чиито тумори нямат тази мутация, което от своя страна позволява изключително прецизно да се дефинира групата, която би имала най-голяма полза от това лечение. Ако погледнем данните от проучването IPASS [66]⁵³, степента на прогресия сред позитивните за мутация пациенти е под 10%, а данните от проведените до онзи момент проучвания сочат, че първа линия лечение с erlotinib [55] води до около 16 месеца свободна от прогресия преживяемост. Да се приеме, че може да се селектира група пациенти с авансирал и метастатичен белодробен карцином, които биха имали реална полза от лечение с ТКИ с впечатляваща преживяемост е откритието на последните 15 години в терапията на рака на белия дроб. От тогава терапевтичният подход напълно се променя като таргетната терапия заема своето водеща място при пациенти, чиито тумори експресират активиращи EGFR мутации, а в клиничната практика заляга рутинното тестване на новодиагностицираните пациенти за тези мутации. В резултат FDA одобрява наред с други методики като PCR и технологията Next Generation Sequencing за изследването на тези мутации [58]. Успоредно с останалите валидирани платформи тази методика

предполага откриването и на много други потенциални таргети, съответно и на такива лекарства. Преди няколко години откриването на пренареждането в анапластичната лимфон киназа (ALK) бързо води до одобрение от FDA на crizotinib за пациенти с ALK-позитивен белодробен карцином. Познавайки механизма, определящ ползата от ТКИ, лесно можем да предвидим и механизма, пораждащ прогресията, което позволява създаването на протоколи за определяне на придобитата резистентност, а с това и въвеждането на друга генерация ТКИ [59-63].⁵⁵⁻⁶⁰

Към момента съществуват редица терапевтични възможности за позитивни за EGFR- мутация пациенти с белодробен карцином както като моно терапия, така и в комбинация. Дори се обсъжда възможността следващите генерации ТКИ да се изведат в първа линия.

Златният стандарт е терапия в първа линия с ТКИ за пациенти с активирани EGFR-мутации. Медикаменти на избор са gefitinib, erlotinib, afatinib, както и osimertinib. Първа и втора генерация ТКИ са регистрирани на база многоцентрови рандомизирани проучвания спрямо платинови дублети (IPASS, EURTAC, LUX-Lung3) [64 - 66], в които доказват явното си превъзходство по отношение на свободната от прогресия преживяемост и степента на отговор при пациенти с EGFR-активирани мутации. Първа генерация EGFR ТКИ gefitinib и erlotinib показват сходна ефикасност, докато втората генерация ТКИ afatinib и dacomitinib, и третата генерация osimertinib демонстрират по-добри резултати спрямо първа генерация в head-to-head проучвания в съответствие с механизма им на действие. Фаза 3 проучването ARCHER 1050 сравнява изходно dacomitinib с gefitinib при пациенти с авансирал EGFR-позитивен НДБК като резултатите бяха представени на Световния конгрес по онкология в Чикаго (ASCO Annual Meeting 2018). Средната PFS в рамото с dacomitinib е 14.7 месеца (95% CI, 11.1-16.6) сравнена с 9.2 месеца (95% CI, 9.1-11.0) при gefitinib. На втората година PFS при dacomitinib е 30.6% спрямо 9.6% при gefitinib. Средната обща преживяемост (OS) е 34.1 месеца (95% CI, 29.5-37.7) при dacomitinib и 26.8 месеца (95% CI, 23.7-32.1) при gefitinib (HR, 0.760; 95% CI, 0.582-0.993; 2- sided $P = .0438$). На 30ти месец вероятността за OS е 56.2% в рамото с dacomitinib сравнена с 46.3% в рамото с gefitinib. Прогресия с мозъчни метастази се откриват при 11 пациенти в рамото с gefitinib и 1 в рамото с dacomitinib. Това е първото проучване, което показва реална полза в

преживяемостта, когато се сравняват ТКИ. На базата на резултатите от това проучване dacomitinib получава приоритетно разрешение от FDA през април 2018 за лечение на пациенти с нелекуван *EGFR*-позитивен локално авансирал или метастатичен НДБК.

Сами по себе си ТКИ инхибитори представляват клас високо ефективни противоракови медикаменти. Въпреки големият терапевтичен ефект и високата свободна от прогресия преживяемост средно след около 10 до 12 месеца пациентите развиват резистентност към определения ТКИ, което се изразява в прогресия на заболяването най-често с изява на мозъчни метастази.

Най-честите механизми на придобита резистентност включват нова мутация в таргетната киназа (мутация на резистентност, в около 60% от случаите T790M), активиране на байпас сигнални пътища, дисрегулация на ефекторните протеини и фенотипна трансформация [67-70]. Затова диагностицирането на прогресията и маркерите на резистентност са от ключово значение за последващия терапевтичен подход. Регистрационното проучване на трета генерация ТКИ osimertinib (AURA3) извежда медикамента като стандарт за терапевтичен подход след прогресия на първа линия ТКИ при пациенти, които в хода на лечението си с първа или втора генерация ТКИ развиват резистентност, дължаща се на мутацията T790M. Osimertinib подобрява PFS с 5.7 месеца в сравнение с прилаганите до момента при прогресия платина базирани режими [70].

Фаза 3 на проучването FLAURA от своя страна съпоставя osimertinib със стандарта на лечение в първа линия erlotinib или gefitinib при пациенти с *EGFR*-позитивен НДБК Пациентите, лекувани с osimertinib показват средна PFS от 18.9 месеца (95% CI, 15.2-21.4) сравнено с 10.2 месеца (95% CI, 9.6-11.1) при първа генерация ТКИ (HR, 0.46; 95% CI, 0.37-0.57; $P < .0001$). Самото проучване е от изключителна важност, защото данните за преживяемостта надхвърлят очакванията, но и поставя нови въпроси.

Логично онкологичната общност е изправена пред въпроса не само с кой медикамент (първа, втора или трета генерация) да се инициира терапията, но също така каква би била оптималната последователност на приложение на ТКИ. Отговорът на въпроса даде фаза 3 проучването FLAURA, което изнесе категорични данни за общата преживяемост при приложението на Osimertinib, с

което го превърна в медикамент на избор в първа линия на лечение на EGFR позитивния белодробен карцином. За съжаление друго проучване показва, че вече има и лекарствена резистентност към osimertinib. Сред 45 пациенти са открити *EGFR C797S* мутация, мутации в *PIK3CA*, *KRAS*, *BRAF*, и *MET* амплификация [71]. При EGFR-мутиралия НДБК, 5–20% EGFR-ТКИ резистентните пациенти развиват *MET* амплификация [71]. *MET* амплификацията увеличава пролиферацията и миграцията на HCC827 клетъчната линия при НДБК [71]. Резултатите сочат, че прицелването в *MET* амплификацията би имало терапевтична ефективност [71]. *MET* инхибитор (*crizotinib* или *SGX532*) би увеличил чувствителността на *gefitinib* при НДБК. В допълнение, *KRAS*, член на *RAS* е идентифициран като един от най-честите онкогени при НДБК. Предходни проучвания са доказали, че *KRAS* мутациите са идентифицирани като механизъм за EGFR-ТКИ резистентност при НДБК [71]. Като цяло терапевтична стратегия за таргетиране на *KRAS* мутацията би довела до преодоляване на лекарствената резистентност и подобрене на терапевтичната ефикасност [67-69]. Идентифицирани са и някои потенциални *KRAS* инхибитори, като *KRAS G12C* мутиралия протеин, които е показал отлична ефективност *in vitro* [67]. Затова различните прицелни стратегии за EGFR сигналния път показват различна ефективност, която да преодолее лекарствената резистентност и съответно прогресията на заболяването.

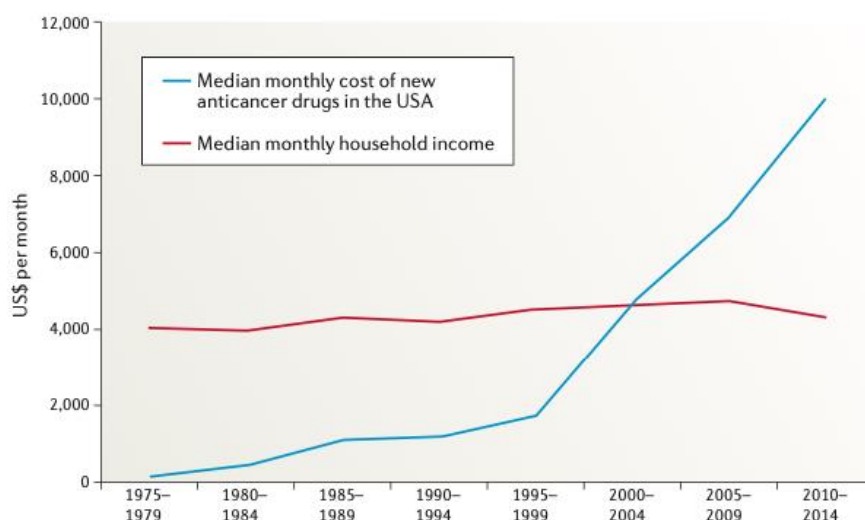
В процес на обсъждане са комбинации от ТКИ в първа линия на лечение, но предвид очакваната по-висока токсичност, тези варианти са все още неприложими. *Gefitinib* например в комбинация с химиотерапия с *carboplatin* и *remetrexed* се изследва при пациенти с нелекуван стадий IIIb/IV EGFR-позитивен НДБК в японското проучване NEJ009. В него пациентите са рандомизирани 1:1 към комбинацията или *gefitinib* самостоятелно. Средната PFS в рамото с комбинацията е 20.9 месеца сравнено с 11.2 месеца в рамото с монотерапията. Комбинираният режим демонстрира средна OS от 52.2 месеца срещу 38.8 месеца за *gefitinib* като се има предвид, че дори OS от 38 месеца в контролното рамо е повече от очакваното и поставя резонно въпроса за провеждане на такова сходно проучване и извън Япония за валидиране на така изнесените резултати.

Въпреки че ракът остава една от водещите причини за смърт в световен мащаб, прогнозата се е подобрила значително за много пациенти, които днес биват новодиагностицирани. Такива подобрения в резултатите могат да се отдадат на редица фактори, включително широкото разпространение на популационни скринингови програми, усъвършенствани хирургични техники и иновативни нови лекарствени терапии. По-конкретно, разработването на нови лекарства за рак доведе до по-благоприятни профили на токсичност, повишено удобство, свързано с употребата на перорални средства, и по-голямо приемане на лекарства за поддържаща грижа, които често водят до по-добри контрол на симптомите. Така променящият се алгоритъм на лечение на недребноклетъчния рак на белия дроб дава нова надежда за подобряване на лечебните резултати. Активното приложение в рутинната клинична практика на ТКИ доведе до категорична промяна в диагностичния и терапевтичния подход при селектирана група пациенти. Неоспорими са данните за подобрението в общата преживяемост и свободната от прогресия преживяемост, но успоредно с научното медицинско въодушевление от постигнатите терапевтични резултати неминуемо се поставя въпроса за финансовите измерения на тези нови терапии и съответно възможностите на всяка една здравна система да ги покрие.

1.8 Икономическо влияние на онкологичните терапии върху публичните средства за здравеопазване

Иновациите в терапевтичното поведение при онкологичните заболявания, особено разработването на прицелните и имунотерапии, притежават забележителен потенциал за трансформиране на лечението на заболяването. Все по-често, ново поколение противотуморни лекарства против рак води до трайни ремисии и потенциално лекува. Цените на тези лекарства обаче се покачиха драстично през последните години. Това явно покачване на цените на лекарствата натоварва както пациентите, така и здравната система и

социалните ресурси на всяка отделна страна. Лекарствата представляват около 20 процента от общите разходи за лечение на рак в Съединените щати, като разходите за онкологични лекарства се увеличават по-бързо от разходите за други компоненти на грижите. Стартовите цени на лекарствата за рак в Съединените щати са се повишили толкова рязко през последните няколко десетилетия, че бързо са изпреварили ръста на доходите на домакинствата. Американските пациенти и техните застрахователи плащат повече от всякога за лекарства срещу рак - \$ 54 100 за година живот през 1995 г. в сравнение с \$ 207 000 през 2013 г. За съжаление, няма признаци, тази ескалация на цените да се забавя [72, 73].



Фиг. 12 Средна месечна цена при пускане на ново противотуморна лекарство в сравнение със средната оценка на месечен доход на домакинството от 1975–2014 г. в САЩ

Финансовата тежест на високите разходи за лекарства за пациентите - дори за тези със здравно осигуряване - може да бъде значителна. Разходите за могат да бъдат стотици или дори хиляди на месец за пациенти в активната фаза на лечение. Има данни, че пациентите с по-високи разходи са по-малко склонни да се придържат към препоръчаните схеми на лечение, което може да има неблагоприятно въздействие върху резултатите от самото лечение. Въпреки че разходите за лекарства могат да бъдат големи, те са само един от многото разходи, пред които са изправени пациентите с рак. **Терминът финансова токсичност описва отрицателното въздействие на разходите**

за лечение на рак върху благосъстоянието на пациентите. Подобно на медицинската токсичност, причинена от лечението на онкологичното заболяване, финансовата токсичност може да наложи значителна тежест на пациентите, включително намалено качество на живот, намеса в предоставянето на висококачествени грижи и дори намаляване на преживяемостта. Дори цялостното лечение да се покрива от здравната система на съответната страна финансовата токсичност остава фактор, който повлиява резултатите от медицинската терапия [74, 75].

Нарастващите разходи за онкологични лекарства са значителен проблем и не могат да бъдат пренебрегнати - последиците за пациентите, семействата и обществото са твърде големи. Повече от всякога достъпът до лекарства ще бъде разликата между живота и смъртта при пациенти с рак. Следните принципи би трябвало да ръководят действията:

- Цените на лекарствата срещу рак трябва да бъдат съобразени със стойността за пациентите.

- Всички пациенти трябва да имат равен достъп до подходящи противотуморни лекарства.

- Инвестициите в науката са от съществено значение за стимулиране на бъдещите иновации.

Този сложен проблем няма да бъде решен бързо или лесно нито една организация или сектор, работещи сами. Крайната цел е да се гарантира, че пациентите получават висококачествено лечение и получават възможно най-добрите здравни резултати без финансова токсичност, включително и за здравната система на отделната държава.

След икономическата криза от 2010 г. публичните разходи за здравеопазване се възстановяват леко в съответствие с икономическия растеж от 2013 г. (OECD, 2015). Разходите за фармацевтични продукти бяха намалени чрез въвеждането на мерки за ограничаване на разходите в много страни и края на патентите за някои успешни лекарства (OECD, 2015). Във времена на бюджетни ограничения здравните власти и данъкоплатците продължават да се сблъскват с предизвикателството на иновациите, някои от които предлагат неопровержими ползи за пациента, но други твърде ограничени ползи на неоправдана висока цена [76-78]. Това е още по-важно за области като онкологията, в която остават високи неудовлетворени нужди. С повече от 3

милиона нови случая и 1,9 милиона смъртни случая всяка година ракът остава втората по важност причина за смърт и заболяемост в Европа (СЗО, 2018).

Онкологичният пазар обикновено се разширява с лекарства с висока цена, които предлагат относително ограничени ползи по отношение на общата преживяемост (OS) или преживяемостта без прогресия (PFS) (Garattini and Bertele, 2002). Ipilimumab е един от многобройните примери за лекарства, които наскоро бяха силно критикувани като прекалено скъпо лекарство, откакто беше пуснато във Великобритания на цена от 75 000 британски лири за курс на лечение с четири дози, което дава 3.7 месеца средно общо преживяване във фаза 3 изпитание (NICE, 2012). Фармацевтичните компании са подложени на натиск и обвинени за определяне на неустойчиво високи цени, които застрашават достъпността на здравни грижи за пациентите (Experts in Chronic Myeloid Leukemia, 2013). Докато възходящата тенденция както на стартовата цена на онкологичните лекарства, така и на цената на единица здравна печалба наистина повдига въпроси относно бъдещата устойчивост и достъпност на обществените здравни системи (Garattini and Bertele, 2002; Howard et al., 2015), спадът на икономическата възвръщаемост за фармацевтичните компании вероятно застрашава бъдещите иновации (Berndt et al., 2015). Настоящите терапевтични препоръки повсеместно са добре запълнени с онкологични агенти, обещаващи еволюции към индивидуализирани терапии, имуноонкологични и комбинирани схеми на лечение и по този начин предсказващи повече препятствия за преодоляване пред здравната система по отношение на финансовата токсичност (IMS Institute for Healthcare informatics, 2015).

Понастоящем разрешението за маркетинг е централизирано на европейско ниво за повечето лекарства, включително онкологичните лекарства, и включва първа стъпка в оценката на безопасността, качеството и ефикасността на лекарствата, независимо от финансовите последици или относителната полза в сравнение с алтернативите. Оценката на лекарства, включваща стойността на лекарството спрямо неговите конкуренти, се извършва изключително на национално ниво на държавите-членки в контекста на решенията за определяне на цените и реимбурсацията. Предходни изследвания вече показаха разнообразие от инструменти за определяне на

цените и възстановяване на разходите за онкологични лекарства в европейските държави-членки, което води до хетерогенност между и вътре в страните и лоша прозрачност за всички заинтересовани страни (McCabe et al., 2009; Pauwels et al., 2014). Ефективно разпределение на оскъдните ресурси и устойчиво развитие и достъп до иновативни лекарства могат да бъдат получени само когато заинтересованите страни координират своите индивидуални възгледи, доколкото това е възможно.

1.8.1 Съотношението полза-цена

Анализът на разходната ефективност се въвежда в голям брой европейски държави, за да се оцени съотношението цена-полза на лекарството по отношение на постепенно съотношение на ефективност на разходите (ICER), изразено като цена за качество, коригирана година на живот (QALY). Това се възприема като подходящ инструмент за сравняване на разходите и ползите от различните лечения помежду им, но естествено възникват и няколко забележки относно системата. Напр. разглеждането на ICER в рамките на оценките на цените и възстановяването на разходите не предоставя подходящи стимули за фармацевтичната индустрия. Според интервюираните ICER мотивира да се развива в област, където съществуващите лечения са скъпи, защото можете да добавите цената на новата технология към съществуващата цена, което води до по-нисък ICER в сравнение със ситуацията, в която няма (скъпо) алтернативно лечение. Поради методологичните изисквания, разходите за QALY винаги ще бъдат твърде високи в области, където ефективността е ниска и популациите пациенти са малки.

От страна на платците се обсъжда дали цените на лекарствата все още са пропорционално свързани с техните ползи (Howard et al., 2015; IMS Institute for Healthcare информатика, 2015). В същото време фармацевтичните компании се съмняват дали текущите процедури за оценка обхващат пълната стойност на лекарствата. Административните процедури за ценообразуване така или

иначе пренебрегват присъщата стойност на лекарството и въпреки че броят на страните, които разчитат единствено на този метод на ценообразуване, е ограничен, трябва да се подчертае влиянието върху индустриалните стратегии и следователно цените на лекарствата (Leopold et al., 2012a , б)

Въвеждащите цени на лекарствата за рак са се повишили повече от 100 пъти от 1965 г., като тенденцията не отслабва. Между 1995 и 2015 г. средната стойност разходите за придобита година живот (LYG) от медикаменти, използвани при хематологични злокачествени заболявания, са нараснали до 200 000 долара от 50 000 долара. Подобни тенденции се наблюдават и при разходите за други онкологични лекарства за солидни тумори [78] Американските центрове Medicare и Medicaid Services изчисляват, че разходите за здравеопазване в САЩ ще се увеличат от 3,6 трилиона щатски долара през 2018 г. до близо 6 трилиона долара до 2027 г., като разходите за лекарства, включително лекарства за рак, ще бъдат с водещ принос за това увеличение [79, 80]. В САЩ цените на онкологичните лекарствата, определени към момента на одобрение от FDA, са над 100 пъти по-високи от тези през 1965 г.[81] и повишенията на цените във времето за лекарства, които вече са одобрени, са надвишили увеличенията поради инфлация [82]. Доказано е, че цените на лекарствата за рак се увеличават дори когато се появят доказателства, че лекарството може да е по-малко ефективно от първоначално смятаното.

Въпреки че разходите за здравеопазване също се увеличават в Европа, 4 страни като Англия, Швейцария, Германия и Франция имат политики, които позволяват на националните власти да договарят директно цените на лекарствата [83, 84]. Различията в пазарната сила и регламентите за ценообразуване биха могли отчасти да обяснят защо раковите лекарства са често са по-евтини, когато се лансират в европейски страни, отколкото в САЩ

Както в САЩ, така и в европейските страни, ценообразуването на лекарства за рак се усложнява от факта, че много от новите одобрени лекарства за рак имат слаби или несигурни доказателства за тяхната клинична стойност, често защото са одобрени въз основа на заместващи крайни точки.

За съжаление, значителни разходи са свързани и с дизайна и разработването на онкологичните лекарства, което води до нови терапии, които често са много скъпи и изискващи огромни ресурси [82]. Цените се повишават регулярно ежегодно не само за новите лекарства, тъй като те за първи път

излизат на пазара, но и за вече използваните лекарства, често в случаите, когато няма хипотеза, че лечението е по-добро от първоначално смятаното. Понякога цените се повишават дори когато има доказателства, че лекарството е по-малко ефективно от първоначално очакваното. Има няколко примера, в които цените са се повишили, след като онкологичното лекарство е получило boxed warning, възможно най-сериозният вид предупреждение преди отмяната на одобрението на пазара. **Разходите за лекарства срещу рак също се увеличават, отразявайки не само цената, но и количеството продадени лекарства.** Сега онкологичните заболявания са по-разпространи, предвид и последните данни от Глобокан за увеличение на заболяемостта. В допълнение, броят на показанията или препоръчителните употреби на скъпи лекарства против рак непрекъснато се разширява, тъй като изследванията продължават. Освен това се наблюдава спад в стандартите за доказване, че дадено лекарство трябва да се използва за определена индикация.

Нарастващите разходи за лекарства в лицето на ограничените бюджети за здравеопазване оказват значителен натиск върху разходите за здравеопазване и също така създават значителни бариери пред достъпността на нови терапии за пациенти както в развитите, така и в развиващите се страни. Публично финансираните здравни системи са особено засегнати от нарастващите разходи за лекарства. Тъй като цените на лекарствата за рак продължават да растат, натрупващите се медицински данни предполагат, че някои нови терапии предлагат само незначителна клинична полза, въпреки високата им цена [85]. В този контекст, на политиците се налага все по-тежката задача да вземат трудни решения за финансиране, за да гарантират, че се възприема ценностен подход по отношение на разпределението на здравните ресурси [85]. Решенията за това, кои онкологични лекарства трябва и не трябва да бъдат финансирани, трябва да бъдат добре информирани и основани на най-добрите доказателства. Тази необходимост допринесе за бързото натрупване на анализи на ефективността на разходите и съотношението цена-полза [86]. Много организации подчертаха значението на **събирането и оценката на икономическите данни** заедно с провеждането на клинични изпитвания, особено в ситуации, в които въздействието върху бюджета е голямо при средна клинична полза. Оценката е от значение и в условия, в които се предлагат подобни лечения, но влиянието върху разходите е несигурно [87].

По този начин икономическите оценки все повече играят ключова роля в разработването на политики и бюджети. Такива оценки също могат да помогнат да се гарантира, че финансирането на лекарства е справедливо и прозрачно [88].

Въпреки че фармако-икономическите оценки на новите терапии със сигурност предоставят ценна информация, те не винаги могат да предоставят пълна оценка на истинските разходи за лекарства във времето [89].

Концепцията за стойността на лекарствата напоследък доминира изключително много и в онкологията. Масивните инвестиции в научни изследвания дадоха значителен напредък в разбиране на туморната биология, което доведе до увеличаване в броя на новите лекарства против рак, одобрени от Федерална Агенция по лекарствата (FDA) на САЩ, както и от ЕМА в Европа. Следователно, новите противотуморни лекарства са породили високи очаквания от всички заинтересовани страни. Особено, лекарства за персонализирана медицина - пациентите, които трябва да бъдат лекувани, са избрани въз основа на предсказващ (геномен) биомаркер – представляват голяма надежда за онкологичната общност. По същия начин, първите за класа си лекарства (разчитайки на нов фармакологичен механизъм на действие) представляват мярка за успех на иновациите и следователно биха могли имат висока стойност [89]. Увеличава се броят на лекарствата, одобрени чрез механизми за ускоряване на одобрението на лекарства [90]; това са лекарства, които са предназначени за животозастрашаващи състояния и неудовлетворени медицински нужди.

Растящата цена на онкологичните лекарства доведе до различни заинтересовани страни (пациенти, лекари и трети страни платци) да критикуват ценови политики на производителите и в комбинация с високата социално икономическа тежест на рака, подчерта въпроса за финансовата стойността на онкологичните заболявания [89].

Високата цена на лекарствата често се оправдава от необходимостта за подкрепа на научните изследвания и разработките, но анализи на лекарствата, довели до най-големи промени в клиничната практика показват, че **всъщност главен източник на финансиране на редица академични и иновативни изследвания всъщност не са само фарма-компаниите, а и държавата [90].**

Критичен въпрос за онкологичната общност е как да се направи оценка стойността на лекарствата. Две важни онкологични дружества направиха крачка напред в това начинание: Американското дружество по Клиничната онкология (ASCO) публикува своята Концептуална **рамка за оценка на стойността на възможностите за лечение на рак (ASCO-VF)** [91], която беше актуализирана през 2016 г. [92], а Европейското дружество за Медицинската онкология разработи своята **скала за величина на клинична полза (ESMO-MCBS)** за лекарства, показани за лечението на солидни тумори [93]. **И двете скали са проектирани с цел оценката на стойността на противотуморните лекарства чрез „балансиране на величината на тяхната клинична полза (. . .) спрямо цената им „**[93].

Тези две рамки първоначално са разработени с различни цели: ASCO-VF е разработен, за да помогне на отделните пациенти да изберат най-полезното лекарство за тяхното състояние при обсъждането на решенията за терапевтично поведение с техните лекари [93], докато рамката на ESMO-MCBS първоначално е била насочена към идентифициране противотуморни терапии, които трябва да бъдат бързо достъпни за пациентите във всяка държава от ЕС [94]. Въпреки това, сравнителна оценка от 2019 г. на двете рамки отчита умерено съответствие между техните клинични ползи. Логично политиците в САЩ и Европа обмислят законодателни и регулаторни реформи, целящи да насърчат достъпността на новите лекарства. За да се подпомогне взимането на такива решения, е редно първо да се оцени връзката между клиничната полза от одобрените лекарства за рак, измерена от ASCO-VF и ESMO-MCBS, и цените на лекарствата в САЩ и Европа (Англия, Швейцария, Германия и Франция). Неминуемо се повдига и въпроса за ролята на генеричните медикаменти в онкологичната практика, както по отношение на ефективността им, така и по отношение на вече дискутираните икономически показатели.

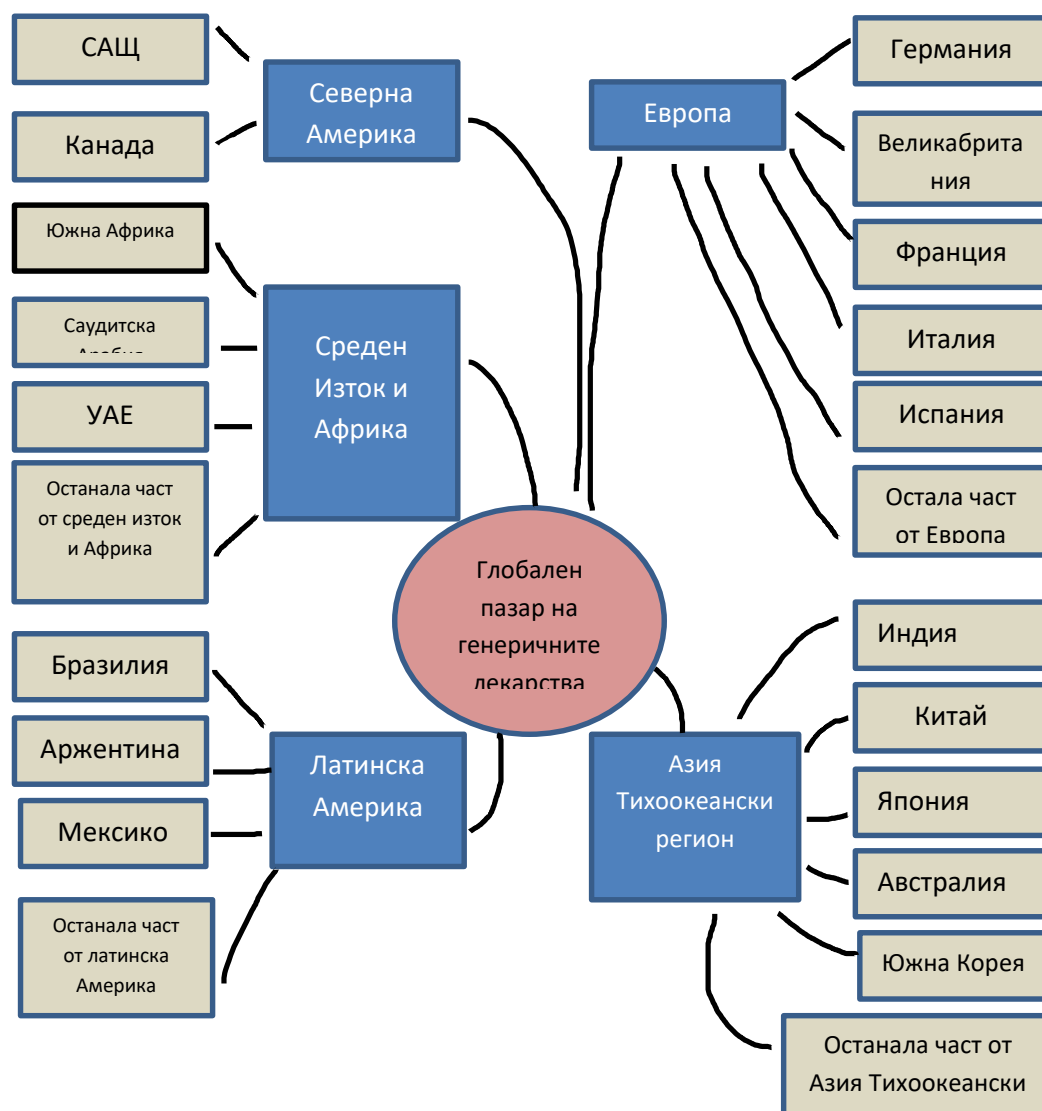
1.9 Генерични лекарствени продукти

След успешното разработване на ново лекарство, фармацевтичната компания получава патент за това лекарство за определен брой години. Патентът създава ексклузивност на пазара, което от своя страна позволява на компанията да възстанови значителните парични инвестиции, свързани с първоначалните изследвания и разработки на новата терапия. Изтичането на патента много години по-късно позволява създаването на по-евтини генерични версии на лекарствата. Генериците са медикаменти, които са биоеквивалентни на оригиналните лекарства по отношение на ефикасността, действието и безопасността. Навлизането на генерични лекарства на пазара обикновено оказва значително влияние върху ефективността на разходите на лекарството. По този начин повтарящите се здравни икономически оценки след прехода от оригинални към генерични лекарства могат да осигурят по-пълно разбиране на цената на лекарството с течение на времето. Използването на генерични алтернативи вместо оригинални лекарства вече е определено като ключова област за възстановяване на разходите в неонкологични здравни заведения, като първична помощ и кардиология.

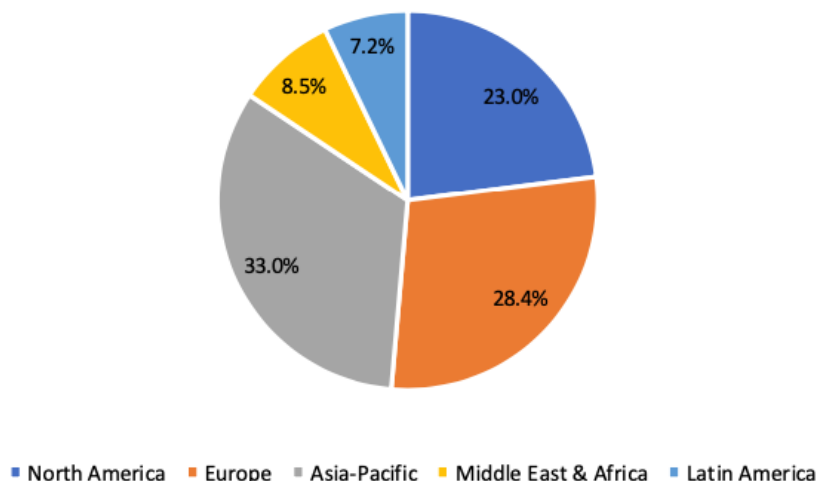
Според нов доклад, одобрението на генерични медикаменти на оригинални онкологични лекарства може да подобри достъпа и придържането към лечението, а с това и резултатите от съответната терапия.

Данните от последния доклад (Generic Drugs Market Forecast 2019-2029) [95] сочат, че глобалният пазар на генерични лекарства през 2018 е бил 283,0 млрд. долара, като се е увеличил до около 308,3 млрд. долара през 2019 г. Генеричните лекарства се приемат за конкурентните версии на патентовани оригинални лекарства. Въпреки че генеричните лекарства са в клиничната практика отдавна, днес те стават още по-привлекателни както за фармацевтичната индустрия, така и за здравните системи. Производството на генерични лекарства изисква по-ниски инвестиции в Научноизследователска и развойна дейност (НИРД) в сравнение с това, което се изисква от оригиналните лекарства, като същевременно носи голям потенциал за доходи на генеричен производител, но и намаляване на разходите за здравноосигурителната система. Това прави навлизането на пазара на генерични лекарства привлекателна перспектива.

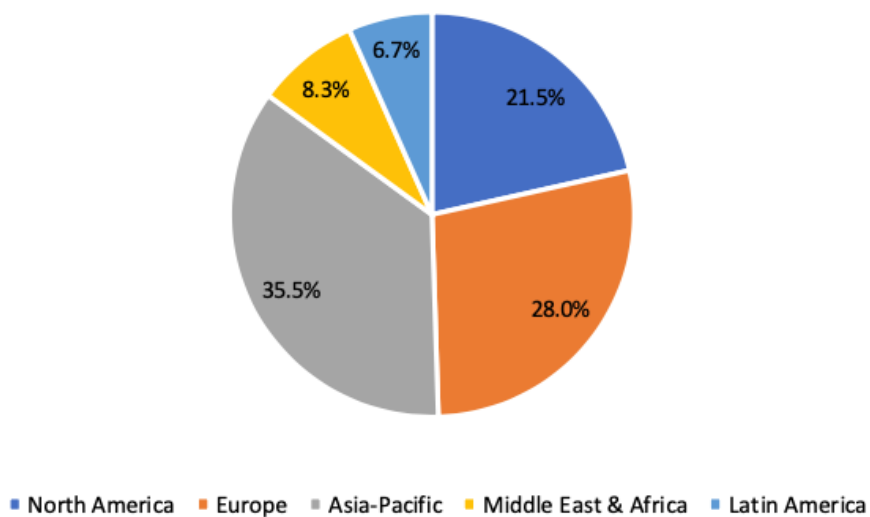
Пазарът на генерични лекарства е сегментиран от регионалните и националните пазари, както е показано на фигура 1. Тенденциите за 2023 и 2029 са той да запази устойчивото си развитие (фиг. 2), което още веднъж доказва изключително важната роля на генеричните лекарствени продукти в световен аспект.



Фиг. 13 Сегментация на глобалния пазар на генерични лекарства, източник Visiongain 2019.



Фиг. 14 Глобалният генеричен пазар на лекарства, процентно разпределение по региони, 2023, Visiongain 2019.



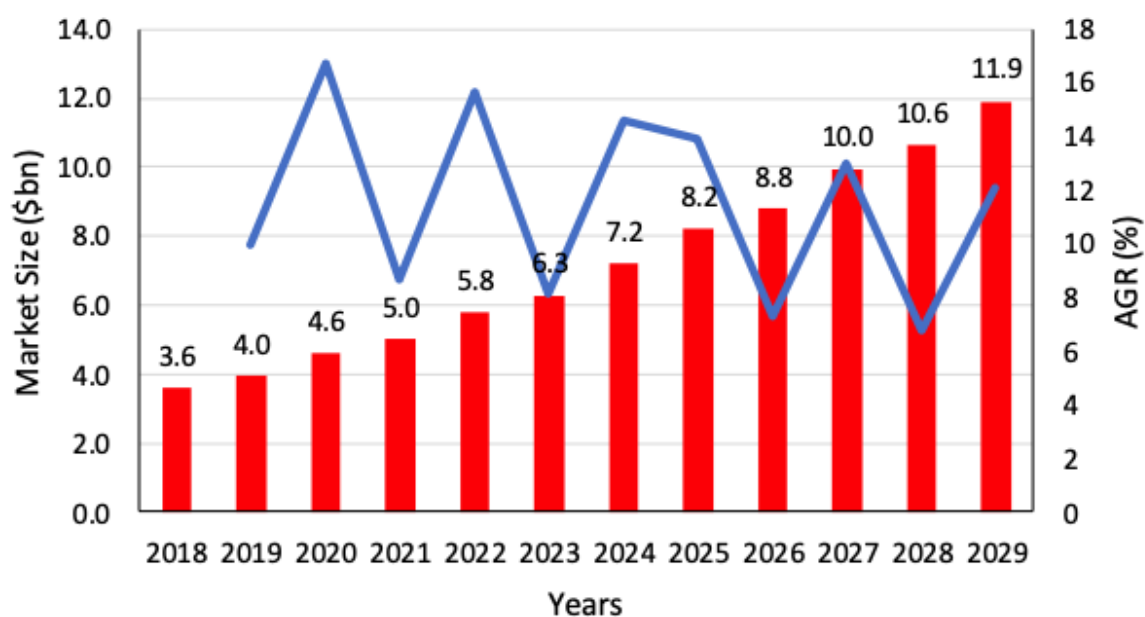
Фиг. 15 Глобалният генеричен пазар на лекарства, процентно разпределение по региони, 2029, Visiongain 2019.

Пример за широкото застъпване на пазара на генеричните лекарствени продукти може да се даде с Испания. През 2018 г. общите продажби на генерични лекарства в страната са били 3,6 млрд. долара и се очаква да се увеличат с около 10,0% до 4,0 млрд. долара през следващата година (Таблица 4).

Табл. 4 Пазарна стойност на генеричните лекарства в Испания (млрд. долара), AGR (%) и CAGR (%), 2018 – 2029

Country	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Spain Market (\$ Billion)	3.6	4.0	4.6	5.0	5.8	6.3	7.2	8.2	8.8	10.0	10.6	11.9
AGR (%)		10.0	16.7	8.7	15.6	8.1	14.6	13.9	7.3	13.0	6.8	12.1
CAGR (%), 2018-2023 and 2023-2029	11.8						11.2					
CAGR (%) 2018-2029	11.5											

Прогнозите са продажбите да се увеличат с CAGR от 11,8%, за да достигнат 6,3 млрд. долара през 2023 г. като исторически ниският процент на проникване за испанския пазар на генерични лекарства дава на пазара място за растеж. Тенденциите в генеричното проникване и търсенето на генерични лекарства поради застаряващото население ще изискват увеличени разходи за генерични лекарства. През втората половина на прогнозния период продажбите на испански генерични лекарства ще нараснат с CAGR от 11,2% през периода 2023-2029 г., за да достигнат приходи от \$ 11,9 млрд. През 2029 г., което представлява общ CAGR от 11,2% за периода 2018-2029 г. (Фиг. 16). Търсенето на финансово оправдани, а същевременно и ефективни терапевтични опции предполага, че по-нататъшните промени в регулациите през втората половина на прогнозния период вероятно ще стимулират допълнителното използване на генеричните продукти, в това число и онкологични такива.



Фиг. 16 Пазарна стойност на генеричните лекарства в Испания (млрд. щатски долара) и AGR (%) 2018 – 2029.

1.9.1 Генерични EGFR ТКИ в лечението на белодробния карцином

В лечението на белодробния карцином ТКИ, които имат своя генеричен еквивалент, застъпен в клиничната практика са Tarceva (erlotinib) и Iressa (gefitinib). Прилагат се еднократно дневно по една таблетка съответно erlotinib 150 мг и gefitinib 250 мг. Терапевтичните показания на медикаментите са както следва:

- **За erlotinib [96] :**

Недребноклетъчен карцином на белия дроб (НДБК) Erlotinib е показан за лечение от първа линия на пациенти с локално авансирал или метастазирал НДБК с EGFR активиращи мутации.

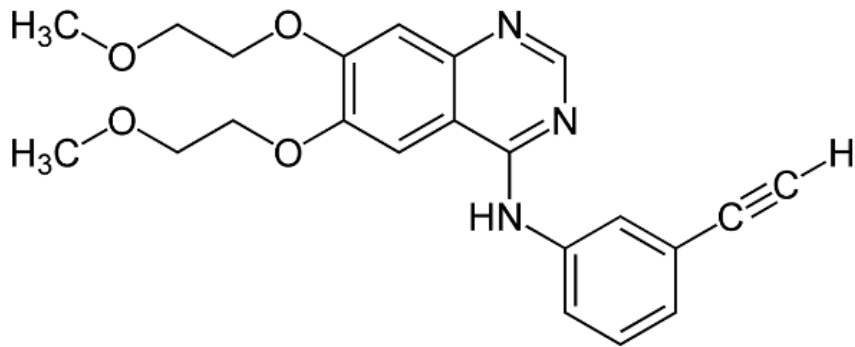
Erlotinib е показан също и за поддържащо лечение (с превключване) при пациенти с локално авансирал или метастазирал НДБК с EGFR активиращи мутации и стабилно заболяване след химиотерапия от първа линия.

Erlotinib е показан също и за лечение на пациенти с локално авансирал или метастазирал НДБК след неуспех на поне една схема на химиотерапевтично лечение преди това. Erlotinib е показан при пациенти с тумори без EGFR активиращи мутации, когато други възможности за лечение се считат за неподходящи. Когато се предписва Erlotinib, трябва да се вземат предвид факторите, свързани с продължителната преживяемост.

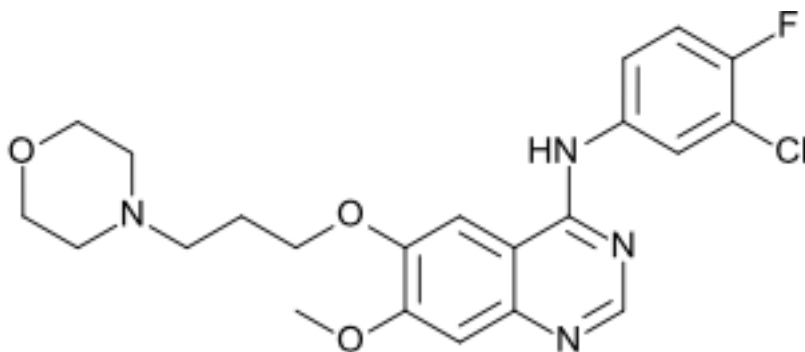
Не е установена полза по отношение на преживяемостта или други клинично значими ефекти на лечението при пациенти без активиращи EGFR-мутации.

- **За gefitinib [97]:**

Gefitinib е показан за лечение като монотерапия на възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен белодробен карцином (НДБК) с активиращи мутации на EGFR-ТК



Фиг. 17 Структура на erlotinib hydrochloride



Фиг. 18 Структура на Gefitinib

Фармакокинетиката на erlotinib е оценена в няколко фаза 1 [98, 99] проучвания. При пациенти с напреднали злокачествени заболявания Стах се постига в рамките на 2–4 часа след перорално дозиране, а елиминирането $t_{1/2}$ варира в рамките на 10–20 часа. Ензимът цитохром Р450, СYP3A4, е отговорен основно за неговия метаболизъм. Екскрецията е била предимно с изпражненията (68%). Не са наблюдавани значими връзки между клирънса и възрастта на пациента, телесното тегло или пола. Пушачите са имали 24% по-висок процент на клирънс на erlotinib. Не се препоръчва повишаване на дозите erlotinib при пушачи, но е препоръчително пациентите да преустановят тютюнопушенето по време на лечението с erlotinib. Основният метаболит е O-desmethyl erlotinib. AUC показва умерена вариабилност между пациентите и е приблизително пропорционална на дозата на erlotinib в диапазона от 25–200 mg/ден [100]. Средната орална бионаличност след перорална доза от 150 mg е $\pm 59\%$. Храната значително увеличава бионаличността до почти 100%. Erlotinib има висок афинитет (95%) за свързване с плазмените протеини, най-вече с албумин и α -1-acid glycoprotein.

Фармакокинетиката на gefitinib е оценена в няколко проучвания от фаза I [101]. При пациенти с напреднали злокачествени заболявания, лекувани с gefitinib, максималната концентрация (C_{max}) е постигната в рамките на 3–7 часа от пероралното дозиране, а полуживотът на елиминиране ($t_{1/2}$) варира от 24 до 58 часа. Ензимът цитохром P450, CYP3A4, е отговорен главно за метаболизма на гефитиниб. Екскрецията е отново предимно с изпражнения (86%). Основният метаболит е O-desmethyl gefitinib. Този метаболит е 14 пъти по-малко мощен от гефитиниб при инхибиране на EGFR тирозин киназата. Площта под кривата концентрация-време (AUC) показва интерпациентна вариабилност и се увеличава линейно с дозиране веднъж дневно, вариращо от 10–100 mg. Средната орална бионаличност е \pm 60%. Бионаличността не се променя значително от храната. gefitinib има висок афинитет (90%) за свързване с плазмените протеини, най-вече с албумин и α -1-acid glycoprotein. Обобщение на фармакокинетиката на гефитиниб и ерлотиниб е показано в таблица 5.

Табл. 5 Обобщение на фармакокинетиката на gefitinib и erlotinib.

	Gefitinib	Erlotinib
Приложение	перорално	перорално
Бионаличност	60%	59%
Ефект от храненето	Без значение	Увеличава бионаличността до почти 100%
Свързване с плазмените протеини	90%, най-вече към албумин и α -1-acid glycoprotein	95%, най-вече към албумин и α -1-acid glycoprotein
Метаболизиращи ензими	CYP3A4	CYP3A4
Основен метаболит	O-desmethyl gefitinib	O-desmethyl erlotinib
Екскреция	Фецес (86%) и урина (<4%)	Фецес (68%) и урина (13%)
Плазмена фармакокинетика	C_{max} 3-7 часа след дозиране $t_{1/2}$ 24-58 часа Средна AUC се увеличава линейно с доза от 10-100 mg	C_{max} 2-4 часа след дозиране $t_{1/2}$ 10-20 часа Средна AUC е грубо пропорционална на дозата в интервал от 25-200 mg
Ефект на чернодробната дисфункция	Пациентите с умерени или тежки биохимични чернодробни отклонения имат фармакокинетика на gefitinib подобна на тази на пациенти без отклонения	In vitro и in vivo доказателствата говорят, че erlotinib се отделя предимно през черния дроб, затова експозицията му може да е увеличена при пациенти с чернодробна дисфункция
Ефект на бъбречната	Без данни от клинични проучвания, но се приема, че	Без данни от клинични проучвания, но се приема, че

дисфункция	не се очаква намаление в общия клирънс при пациенти с бъбречна недостатъчност	не се очаква намаление в общия клирънс при пациенти с бъбречна недостатъчност
------------	---	---

Съкращения: AUC – стойност под кривата концентрация-време; C_{max} - максимална концентрация; CYP3A4 – цитохром P450 3A4 ензим; $t_{1/2}$ - полуживот

Както за gefitinib, така и за erlotinib са описани клинично важни лекарствени взаимодействия. Трябва да се вземат предпазни мерки, ако пациентите използват индуктори или инхибитори на CYP3A4. Веществата, които са индуктори на активността на CYP3A4, повишават метаболизма на gefitinib и erlotinib и намаляват плазмена им концентрация. Например, rifampin, индуктор на CYP3A4, намалява средната AUC на gefitinib с 85% и на ерлотиниб с 67%¹⁰². Веществата, които са мощни инхибитори на активността на CYP3A4, намаляват метаболизма на gefitinib и erlotinib и повишават плазмената им концентрация. Когато ketoconazole, инхибитор на CYP3A4, се прилага едновременно с gefitinib, средната AUC на gefitinib се увеличава с 88% [102]. Когато ketoconazole, инхибитор на CYP3A4, се прилага едновременно с erlotinib, средната AUC на erlotinib се увеличава с 67%. Освен това беше показано, че лекарства, които причиняват значително продължително повишаване на стомашното pH, като ranitidine или cimetidine, могат да намалят плазмените концентрации на gefitinib и следователно потенциално да намалее неговата ефикасност. Механизмът за това намаляване е лошата разтворимост на gefitinib над pH 7.

1.9.1.1 Токсичност

Оценката на безопасността се основава предимно на резултатите от проучвания, при които пациентите са получавали монотерапия с gefitinib или ерлотиниб. Обобщение на най-често срещаните нехематологични токсичности по степен на най-лоши общи критерии за токсичност (СТС), докладвани при препоръчителната 250 mg дневна доза gefitinib и съответно доза 150 mg erlotinib е показано в Таблица 3. Най-честите нехематологични токсичности за

gefitinib са диария, обрив, акне, суха кожа, гадене и повръщане [102]. Нежелани събития, съобщени в по-малка степен, са сърбеж, анорексия, астения, загуба на тегло, периферен оток, амблиопия, диспнея, конюнктивит, везикулобулозен обрив и улцерация в устата [102, 103]. Проучванията във фаза I показват връзка между AUC на gefitinib и развитието на кожен обрив и диария. Пациентите, които са развили токсичност, са имали по-високи нива на AUC от пациентите, които не са имали значителна токсичност [100].

Най-честите нехематологични токсичности за erlotinib са обрив, диария, анорексия, умора, диспнея, гадене и повръщане [100].

*Табл. 6 Лекарствено асоциирана нехематологична токсичност (*стойностите са представени като процент от проявената при пациентите токсичност).*

Нежелана лекарствена реакция	СТС степен 1-2*	СТС степен 3-4*
Gefitinib, 250 mg/дн, n=102		
Диария	47%	1%
Обрив	43%	-
Акне	25%	-
Суха кожа	13%	-
Гадене	12%	1%
Повръщане	11%	1%
Erlotinib, 150 mg/дн, n=485		
Обрив	67%	8%
Диария	48%	6%
Анорексия	43%	9%
Умора	34%	18%
Диспнея	13%	28%
Гадене	30%	3%
Повръщане	21%	2%

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени в по-малка степен, са кашлица, стоматит, пруритус, суха кожа и конюнктивит. Наблюдавани са нарушения на чернодробната функция (повишена аспартатаминотрансфераза, аланин аминотрансфераза и билирубин). Тези височини са били предимно преходни. Отново е установена връзка между C_{max} и AUC на erlotinib и

развитието на кожен обрив. Пациентите, които са развили обриви, имат по-високи стойности на S_{max} и AUC.

Наблюдавани са случаи на интерстициална белодробна болест при пациенти, получаващи gefitinib и erlotinib. Общата честота при пациенти, лекувани с gefitinib и erlotinib от всички проучвания, е била съответно приблизително 1%-0,6%^{100, 102}

Оригиналният лекарствен продукт ТКИ Erlotinib (Tarceva), получава своето разрешение за употреба в САЩ през ноември 2004 и малко по-късно през 2005 от ЕМА в Европа. Одобрението е на база рандомизираното клинично проучване EURTAC.

Към момента след отпадане на патента съществуват редица генерични ТКИ, представени в таблицата (според данните на сайта на FDA) (табл. 7):

Табл. 7 Генерични лекарствени продукти gefitinib.

Наименование на лекарствения продукт	Активна съставка	доза	Доза, форма на приложение	предписан ие	RL D	TE Code	Application No.	Company
ERLOTINIB APOTEX	ERLOTINIB HYDROCHLORIDE	EQ 150MG BASE	Таблетки, р.о.	С рецепта	не	AB	208396	APOTEX PHARM A
ERLOMY	ERLOTINIB HYDROCHLORIDE	EQ 150MG BASE	Таблетки, р.о.	С рецепта	не	AB	91002	MYLAN
ERLONAT	ERLOTINIB HYDROCHLORIDE	EQ 150MG BASE	Таблетки, р.о.	С рецепта	не	AB	208488	NATCO PHARM A LTD
ERLOSHIL	ERLOTINIB HYDROCHLORIDE	EQ 150MG BASE	Таблетки, р.о.	С рецепта	не	AB	211960	SHILPA
ERLONAT	ERLOTINIB HYDROCHLORIDE	EQ 150MG BASE	Таблетки, р.о.	С рецепта	не	AB	210300	CIPLA PHARM A

ERLOTINIB TEVA	ERLOTINIB HYDROCHL ORIDE	EQ 150MG BASE	Таблетки, р.о.	С рецепта	не	AB	91059	TEVA PHARM A USA INC
ZYCEVA	ERLOTINIB HYDROCHL ORIDE	EQ 150MG BASE	Таблетки, р.о.	С рецепта	не	AB	213065	ZYDUS PHARM A
TARCEVA	ERLOTINIB HYDROCHL ORIDE	EQ 150MG BASE	Таблетки, р.о.	С рецепта	да	AB	21743	OSI PHARM A

Оригиналният ТКИ Gefitinib (Iressa) получава своето одобрение от FDA през юли 2003, но по-късно през 2009 и от ЕМА в Европа.

Към момента след отпадане на патента на лекарствения продукт са известни редици генерични продукти, между които на компаниите Sandoz, Mylan, Alvogene (Zentiva), Syntho и др.

Категорично генеричните еквиваленти на оригиналните лекарствени продукти имат ценово предимство и логично както в САЩ и Европа, така и в България са **предпочитан еквивалент за здравно осигурителната система**, особено в ерата на много нови иновативни, но и изключително скъпи онкологични терапии. Естествено възниква и въпроса за безопасността на тези генерични лекарствени продукти, нееднократно повдиган в общественото научно пространство.

1.10 Заключение

Въпреки че ракът остава водещата причина за смърт в световен мащаб, прогнозата се е подобрила значително за много пациенти, които днес са новодиагностицирани. По-конкретно, успоредно с подобренията в скрининга и диагностиката, разработването на нови онкологични лекарства доведе до благоприятни профили на токсичност, повишено удобство, свързано с употребата на перорални форми, и по-голямо приемане на лекарства за поддържаща грижа, което често води до по-добър контрол на симптомите.

За съжаление, значителни разходи са свързани с дизайна и разработването на лекарства за рак, което води до нови терапии, често много по-скъпи и изискващи все повече ресурси. Нарастващите разходи за лекарства в лицето на ограничените бюджети за здравеопазване поставят значителен натиск върху разходите за здравеопазване и също така създават значителни пречки пред достъпа до нови терапии за пациенти както в развитите, така и в развиващите се страни.

Публично финансираните системи на здравеопазване са особено засегнати от нарастващите разходи за лекарства. Тъй като цените на онкологичните лекарства продължават да нарастват, увеличаващата се информация в медицинската литература предполага, че някои нови терапии предлагат само незначителна клинична полза въпреки високата им цена. В този контекст на правителствата все по-често се налага да вземат трудни решения за финансиране, за да гарантират, че е възприет основан на доказателства подход по отношение на разпределението на ресурсите за здравеопазване.

Поради значителните си разходи, онкологичните лекарства често са били набелязани като области на потенциално намаляване на разходите в бюджетите за здравеопазване. Генеричните версии на скъпи онкологични лекарства предлагат значително подобрена рентабилност и разходна полезност. Генеричните версии на gefitinib и erlotinib допринесоха за подобряване на ICERs или общото спестяване на разходи в сравнение с техните иновативни версии.

Въпреки че генеричните онкологични лекарства могат да намалят разходите на пациентите и да подобрят достъпа до лечение, безопасността на тези лекарства в развиващите се в сравнение с развитите страни е несигурна. Затова нерядко широко разпространено мнение е, че лекарите имат склонността да се придържат към изписването на иновативните медикаменти, като често поставят въпроси относно качествата и безопасността на съответните генерични лекарствени продукти за разлика от фармацевтите, които на база познанията си са склонни за по-широкото приложение на генерични медикаменти.

Неизяснените и противоречиви виждания по темата ни мотивираха да инициираме собствено проучване с цел да се анализира позиционирането на генеричните спрямо иновативните ТКИ за лечението на белодробния карцином

в българската клинична практика и да се оцени финансовата тежест на онкологичните терапии в България.

ГЛАВА 2.

СОБСТВЕНО ПРОУЧВАНЕ

2.1. Цели и задачи на проучването

Анализът на литературата разкри необходимост от провеждане на съвременни проучвания на нагласите на медицинските специалисти и фармацевти в България по отношение на мястото на генеричните лекарствени продукти в лечението на белодробния карцином, както и определяне финансовите параметри и разходи за прицелна терапия при белодробен карцином в България, на базата на които си поставихме следните цел и задачи:

Цел:

Да се анализира позиционирането на генеричните спрямо иновативните ТКИ за лечението на белодробния карцином в българската клинична практика и да се оцени финансовата тежест на онкологичните терапии в България.

За постигането на тази цел си поставяма следните **ЗАДАЧИ:**

1. Да се проучат нагласите и предпочитанията на здравните специалисти по отношение приложението на генерични и иновативни прицелни лекарства в терапията на белодробния карцином.

2. Да се анализира изборът на терапията с генеричен или оригинален лекарствен продукт в онкологичната практика.
3. Да се оценят финансовите параметри и разходи за прицелна терапия на пациентите с белодробен карцином чрез анализ на разходите за приложение на ТКИ в лечението на белодробния карцином.
4. Да се сравнят цените на ТКИ в лечението на белодробния карцином и да се анализира корелацията цена – полза при приложението на ТКИ.
5. Анализ на финансовата тежест на онкологичните терапии в страната чрез оценка на разходите в България за онкологични лекарства с цел позициониране и обосновка на приложението на генеричните лекарствени продукти.

Във връзка с поставените задачи могат да се формулират следните хипотези:

Хипотеза 1. Лекарите-онколози имат негативно отношение към използването на генерични лекарствени продукти при лечението на пациенти с белодробен карцином.

Хипотеза 2. Фармацевтите, работещи в онкологичната помощ имат позитивно отношение към използването на генерични лекарствени продукти в лечението на белодробния карцином.

Хипотеза 3. Въвеждането на нови терапии в лекарственото лечение на онкологичните заболявания многократно увеличава натоварването на здравния бюджет.

Хипотеза 4. Широкото позициониране на генерични лекарства в онкологичната помощ би намалило драстично финансовия натиск върху здравната система.

Обект, предмет, време и място на проучването

Обект на проучването е обществената ефективност на лекарствената терапия при онкологично болни.

Предмет на дисертационния труд са влиянията на генеричните в сравнение с иновативни препарати в терапията на пациенти с белодробен карцином.

Време и място на проучването.

Проучването е проведено в периода април 2021 г. – април 2022 .

Място на провеждане на проучването са:

- аптеки в гр. София, гр. Варна, гр. Плевен, гр. Пловдив и гр. Стара Загора

- Комплексни онкологични центрове в страната, клиники и отделения по онкология, лекуващи пациенти с белодробен карцином.

2.3 Материали и методи

Постановка на изследването: Проведено е комплексно социално-медицинско изследване, включващо срезово проучване сред фармацевти и лекари-онколози от градовете, в които се провежда лечение на пациенти с белодробен карцином; икономическа оценка на провежданата терапия с генерични и иновативни лекарствени продукти за лечението на белодробен карцином и определяне на съотношението цена-полза.

I. Срезово проучване

В периода м. април 2021 г. до м. април 2022 г. е проведено проучване сред фармацевти и лекари-онколози в градовете с университетски клиники по онкология, с Комплексни онкологични центрове и частни онкологични структури. Изготвен е въпросник на проучването, събиращ информация относно мнението на професионалистите по аспекти на темата, представени като 12 твърдения. Проучва се и нивото на информираност на лекарите и фармацевтите относно тези препарати, както и предпочитанията към използването им в терапевтичната практика.

Резултатите за изследваните лица са получени на база дескриптивна статистика при анализ на относителните дялове по цялата карта:

Разпределение по пол: В проучването сред здравните специалисти са участвали 49 (40.8%) мъже и 71 (59.2%) жени (табл. 8 и фиг.19).

Табл. 8 Разпределение по пол на участниците в представителното срезово проучване

Категория	Честота	Проценти
мъж	49	40.8
жена	71	59.2
Общо	120	100.0



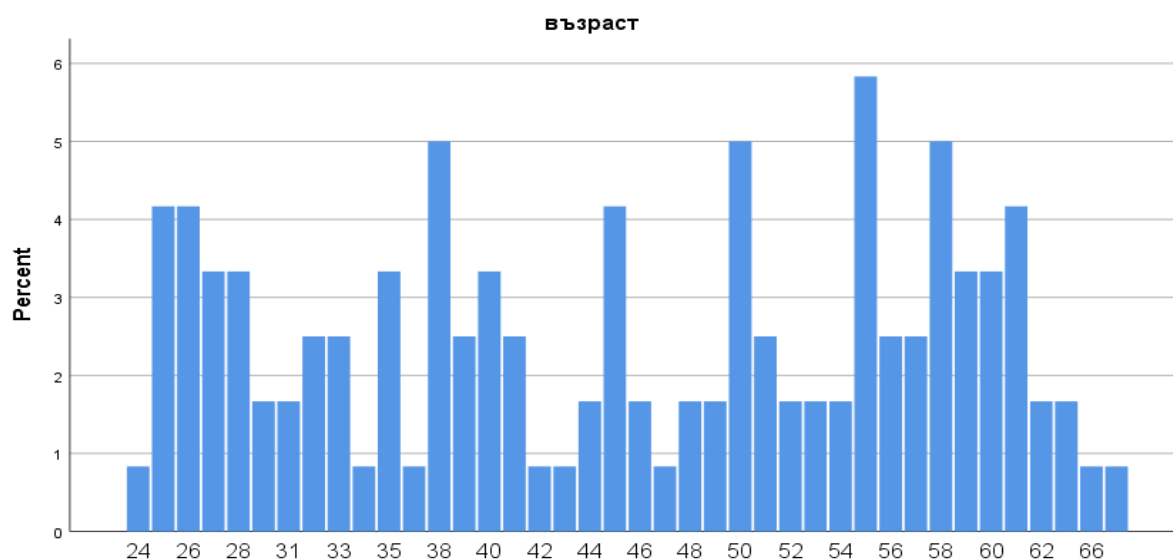
Фиг. 19 Разпределение по пол на участниците в представителното срезово проучване

Въпреки липсата на категорична национална статистика от последните години за характеристиките на лекарите-онколози и фармацевтите, работещи в онкологичната практика, това разпределение до голяма степен съответства на

разпределението в генералната съвкупност. Жените са съвсем малко повече от мъжете -51.9%. В професията на лекарите онколози женският пол има превес в България, което би могло да се съотнесе и към професията фармацевти, работещи в онкологичната практика, макар и не в толкова висока степен.

Разпределение по възрастови групи

Фиг. 20 отразява възрастовото разпределение на респондентите. Средната възраст на участниците е 45 г., а най-честата възраст е 55 г. Двете стойности са изтеглени надясно в разпределението, което отразява застаряване на изследваната професионална популация.



Фиг. 20 Възрастовото разпределение на кореспондентите в проучването.

Структурата на участниците в проучването по възрастови групи е представена в табл. 9, като преобладават лицата над 50-годишна възраст. Това съответства на общата тенденция на застаряване на населението в страната, и в частност - на застаряване на трудовите ресурси в областта на здравеопазването.

Табл.9 Структурата на участниците в проучването по възрастови групи.

	Честота	Проценти
до 35 години	34	28.3
Между 36-50 години	39	32.5
над 51 години	47	39.2
Общо	120	100.0

Разпределение по професия

Табл. 10 Структурата на участниците в проучването по професия.

	Брой	Процент
лекар	66	55.0
фармацевт	54	45.0
Общо	120	100.0



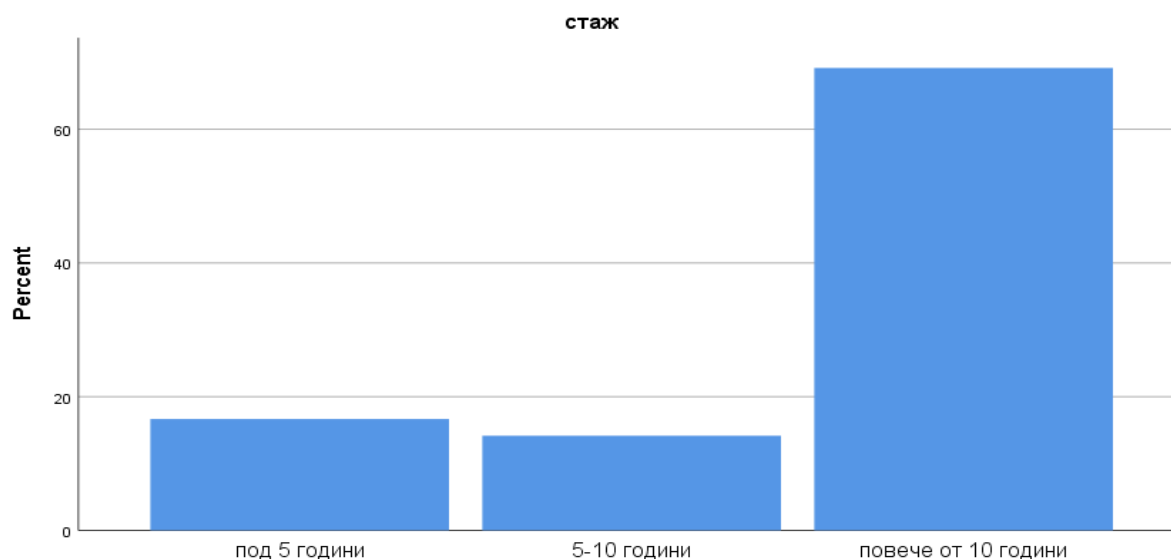
Фиг. 21 Структурата на участниците в проучването по професия

В проведеното изследване лекарите имат по-голям относителен дял от фармацевтите, което се обяснява с нарастващия брой на лекарите (вкл. специализанти), които работят с онкологично болни, предвид увеличаване интерес към специалността медицинска онкология в последните няколко години.

Разпределение по стаж по специалността

Табл. 11 Структурата на участниците в проучването спрямо професионалния стаж.

	Честота	Проценти
под 5 години	20	16.7
5-10 години	17	14.2
повече от 10 години	83	69.2
Общо	120	100.0

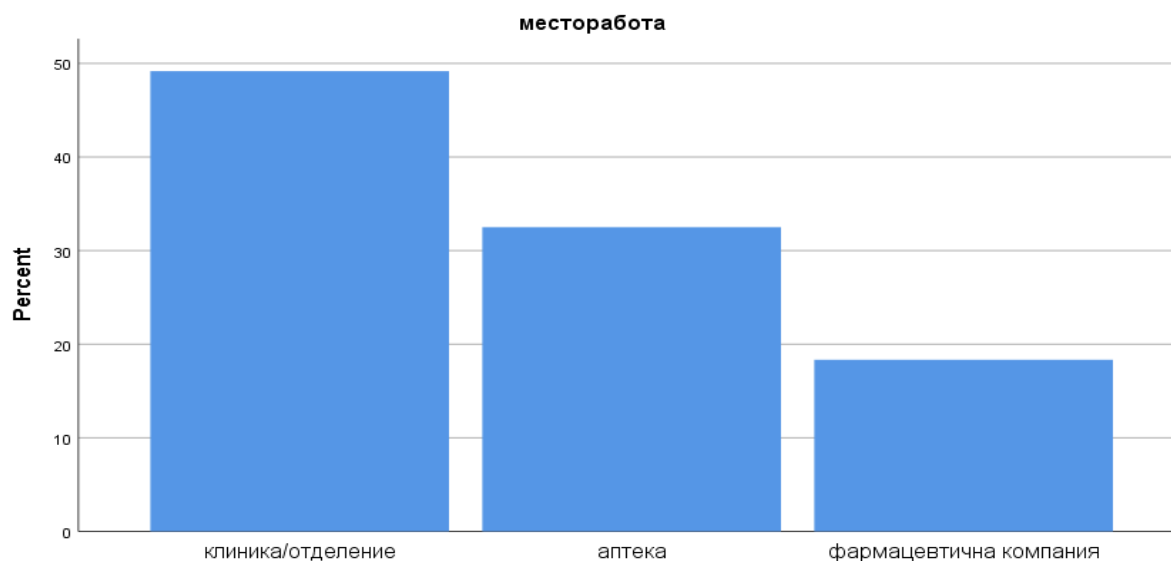


Фиг. 22 Структурата на участниците в проучването спрямо професионалния стаж.

От резултатите се вижда, че преобладаващата част от анкетираните (69.2%) са със стаж над 10 години. Това пряко се свързва и с анализа на въпроса за възрастови групи, който коментираме по-горе.

Разпределение по месторабота

Участвалите в изследването работят предимно в клиники или отделения за лечение – 49.2% (59 анкетирани) от всички. На второ място са работещите в аптеки – 32.5% (39 анкетирани). Най-малък е дялът на работещите във фармацевтични компании – 18.3% (22 анкетирани) (фиг.23).



Фиг. 23 Разпределение на участниците в проучването по месторабота.

Разпределение на отговорите за формата на собственост на местоработата

Анкетираните, участвали в изследването са разпределени с известно превалиране на тези от частни структури, съответно от държавни са 42,5% (51 анкетиранни) и от частни заведения – 57,5% (69 анкетиранни), което отговаря на тенденциите от последните години в България за застъпването във все по-голяма степен на частните онкологични центрове и клиники, чийто дял в онкологията допреди 10 години беше напълно монополизиран от държавни и общински онкологични структури. Именно тенденцията през последните 15 години говори за нарастване на персонала на частните здравни структури (табл. 12).

Табл. 12 Разпределение на отговорите за формата на собственост на местоработата.

	Честота	Проценти
частна	69	57.5
държавна	51	42.5
Общо	120	100.0

Разпределение на отговорите по местоположение на местоработата

Онкологичната помощ в България е планирана като децентрализирана по структура още от самото ѝ изграждани като са функционирали един Национален Онкологичен Център в София и 13 онкологични диспансери в цялата страна, един от които също в София. През последните години и с разрастването на частните структури, макар голяма част от тях да са ситуирани в столицата, се запазва наличието на комплексни онкологични структури и в провинцията, където продължават да практикуват много лекари и съответно фармацевти (табл. 13).

Табл. 13 Разпределение на отговорите по местоположение на местоработата.

	Брой	Проценти
София	52	43.3
извън София	63	52.5
Общо	115	95.8
Без отговор	5	4.2
	120	100.0

Методика: Използваните похвати за анализ включват социологически методи – анкетен и документален метод, метод на сравнителен икономически анализ и статистически методи.

Социологически методи

Анкетен метод

Първичната индивидуална информация е събрана чрез пряка индивидуална анкета. Анкетната карта на проучването е предоставяна на изследваните лица на работното им място от докторанта и е събирана след попълване в удобно за тях време и място. Поканени за участие в проучването са 126 медицински специалисти, от които са се отзовали 120 (95,2%).

За изпълнение на първата задача на проучването е конструиран въпросник с 12 твърдения (въпроса). За всяко твърдение се изисква респондентите да изразят своето съгласие с него, като е използвана петстепенна Ликертова скала от „Напълно съгласен“ до „Напълно несъгласен“. Въпросникът изучава познаването на лекарствените продукти и предпочитанията на участниците към оригиналния или генеричния лекарствен продукт. От демографските характеристики са изследвани променливите пол, възраст, професия, стаж в професията, месторабота, форма на собственост на лечебното/аптечното заведение и месторазположение на лечебното/аптечното заведение.

Надеждност на скалата

12 твърдения, които съставят скалата за измерване на отношението към оригиналните и генеричните лекарствени продукти са подложени на анализ за надеждност. Изчислената стойност на коефициента на Алфа-Кронбах е 0.608. Тази стойност говори за сравнително добра надеждност при малкия брой на скалообразуващи твърдения. При следващо прилагане би могло да се редактира съдържанието на въпроси с номера 4 и 8, които до известна степен намаляват надеждността на скалата.

Документален метод

Информацията е събрана на база класифицирани като писмени документи източници – статистически данни от справочници, доклади на НЗОК, отчетни документи относно финансовите разходи за онкологични терапии и др. Проведен е качествен и количествен анализ и обобщение на съдържанието на документите, както и на обосновката за заключения.

Статистически метод

За анализ на набраните данни са използвани класически и модерни статистически методи, приложени със статистически пакет IBM SPSS Statistics версия 26.0.

Приложени са дескриптивен анализ за изследване на разпределение на относителни дялове и разпръскване; кростабулационен анализ за установяване на връзка между демографските характеристики и отговорите на твърденията; Т-тест за сравнение на средни и ANOVA за определяне на разлики между групите; факторен анализ за редуциране на променливите и извеждане на профили; Алфа-Кронбах анализ за надеждност на скалата и корелационен анализ за определяне на връзките между факторните компоненти и демографските характеристики.

Глава 3

РЕЗУЛТАТИ

3. Резултати от собствените проучвания

3.1. Проучване на нагласите към оригиналните и генерични лекарствени продукти

Разпределение на отговорите по скалата за оценка на нагласи към оригинални и генерични лекарствени продукти

В изпълнение на първата изследователска задача е проведено срезово проучване с използването на създадения за целта въпросник. В табл.14 са представени резултатите от анкетирването, като са определени относителните дялове на отделните категории.

Табл.14 Резултати от разпределението на отговорите от проведеното анкетно проучване.

Твърдение	Напълно съгласен	Отчасти съгласен	Неутрален	Отчасти несъгласен	Напълно несъгласен
1. Всеки генеричен лекарствен продукт е терапевтично еквивалентен на респективния иновативен продукт.	45%	39,2%	10,8%	4,2%	0,8%

<p>2. Всеки генеричен лекарствен продукт е терапевтично еквивалентен на съответния друг генеричен такъв(със същия INN).</p>	30,8%	45,8%	19,2%	2,5%	1,7%
<p>3. Всеки генеричен лекарствен продукт е биоеквивалентен на респективния иновативен продукт.</p>	34,2%	50,0%	11,7%	3,3%	0,8%
<p>4. Нуждая се от повече информация за резултатите за биоеквивалентност на генеричните продукти.</p>	23,3%	38,3%	24,2%	10,8%	3,3%
<p>5. Всеки генеричен лекарствен продукт трябва да има същата лекарствена форма (таблетки, капсули) като респективния иновативен продукт.</p>	18,3%	52,5%	15,0%	6,7%	7,5%

6. Генеричните лекарствени продукти са с по-ниско качество от респективните иновативни.	5,8%	20,0%	17,5%	30,8%	25,8%
7. Генеричните лекарствени продукти са по-малко ефективни от респективните иновативни продукти.	5,8%	15,8%	13,3%	37,5%	27,5%
8. Генеричните лекарствени продукти причиняват повече НЛР от респективните оригинални продукти.	5,0%	20,0%	10,0%	45,0%	20,0%
9. Генеричните лекарствени продукти са с по-ниска цена от съответните оригинални такива.	64,2%	17,5%	10,0%	6,7%	1,7%

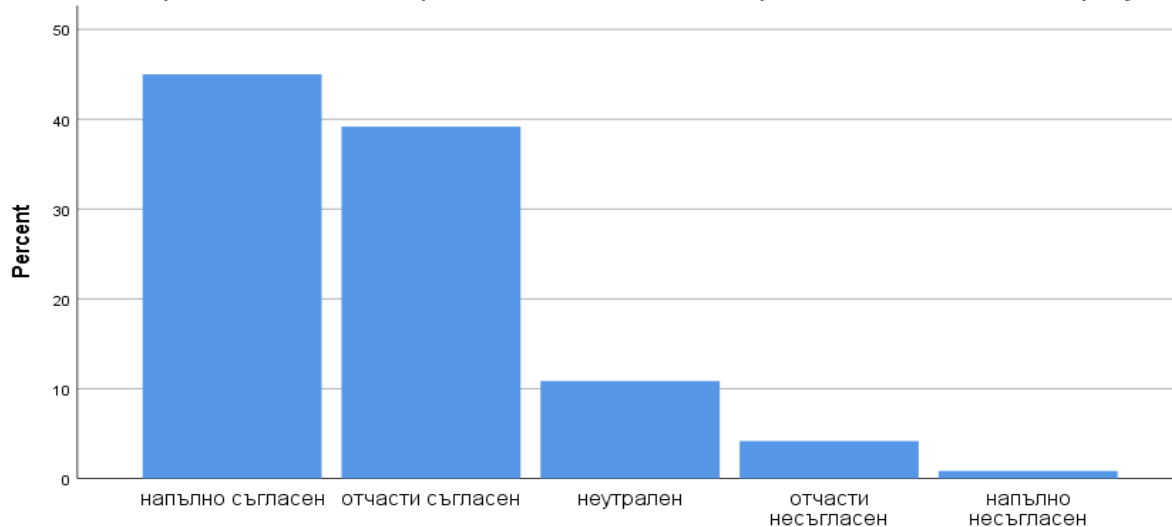
10. Законът прилага същите изисквания за безопасност както към генеричните, така и към оригиналните продукти.	43,3%	38,3%	15,8%	1,7%	0,8%
11. Една и съща гаранция за качество на производството се изисква както за генеричните, така и за оригиналните лекарствени продукти.	45,8%	32,5%	20,0%	0,8%	0,8%
12. Генеричната субституция намалява цената на лечението на пациентите	70,8%	19,2%	5,8%	0,0%	4,2%

На база на резултатите от разпределението на отговорите, изнесени в таблицата в последващите фигури е представено и графично онагледено разпределението по отговори за всеки отделен въпрос:

Първото твърдение от въпросника проучва мнението на респондентите относно терапевтичната еквивалентност на генеричните лекарствени продукти със съответните иновативни продукти. Пълно съгласие с него изказват 45% от респондентите, отчасти са съгласни 39,2%. Всеки десети анкетиран има неутрална позиция спрямо твърдението. Не са съгласни с твърдението 5% от

респондентите, като само 0,8% са напълно несъгласни, че всеки генеричен лекарствен продукт е терапевтично еквивалентен на респективния иновативен такъв (фиг.24).

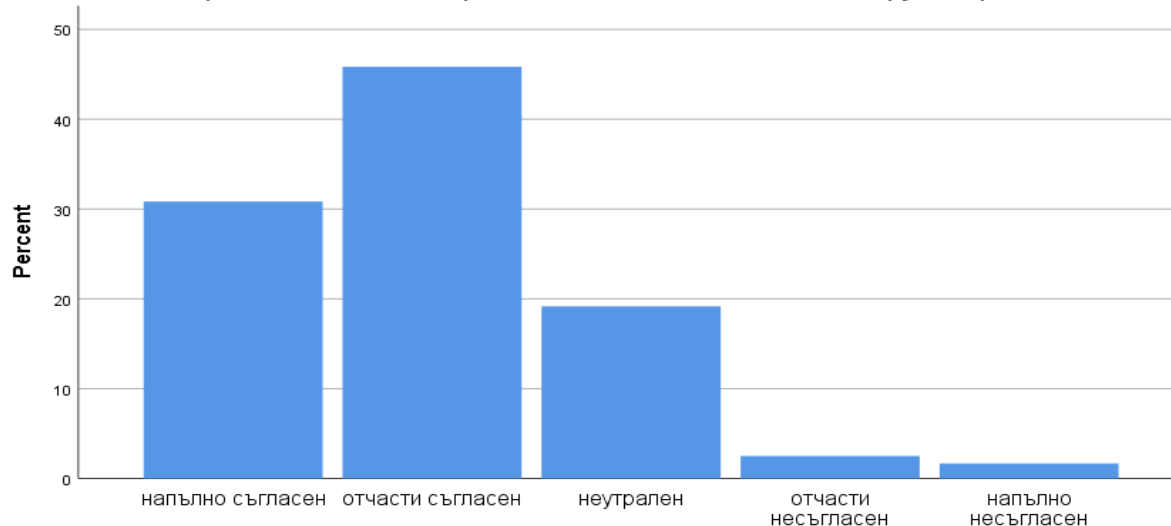
1. Всеки генеричен медикамент е терапевтично еквивалентен на респективния иновативен продукт.



Фиг. 24 Разпределение на отговорите по твърдение 1.

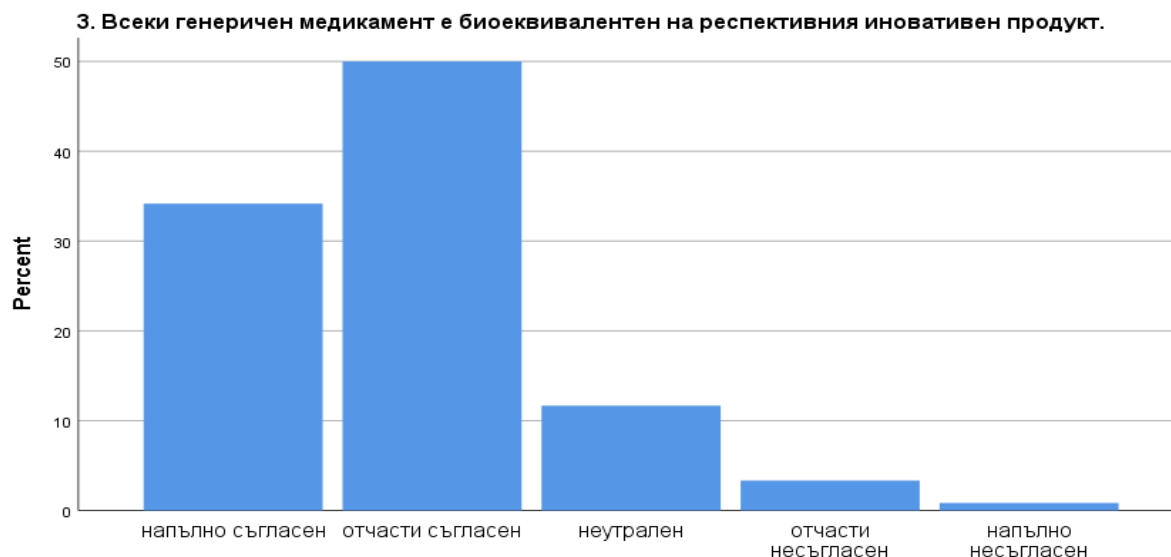
Мнението на участниците за терапевтичната еквивалентност на всеки генеричен продукт с всеки друг генеричен лекарствен препарат е определено с второто твърдение. Прави впечатление, че 45,6% от анкетираните са отчасти съгласни с твърдението, а близо една пета са неутрални (фиг. 25).

2. Всеки генеричен медикамент е терапевтично еквивалентен на всеки друг генеричен такъв.



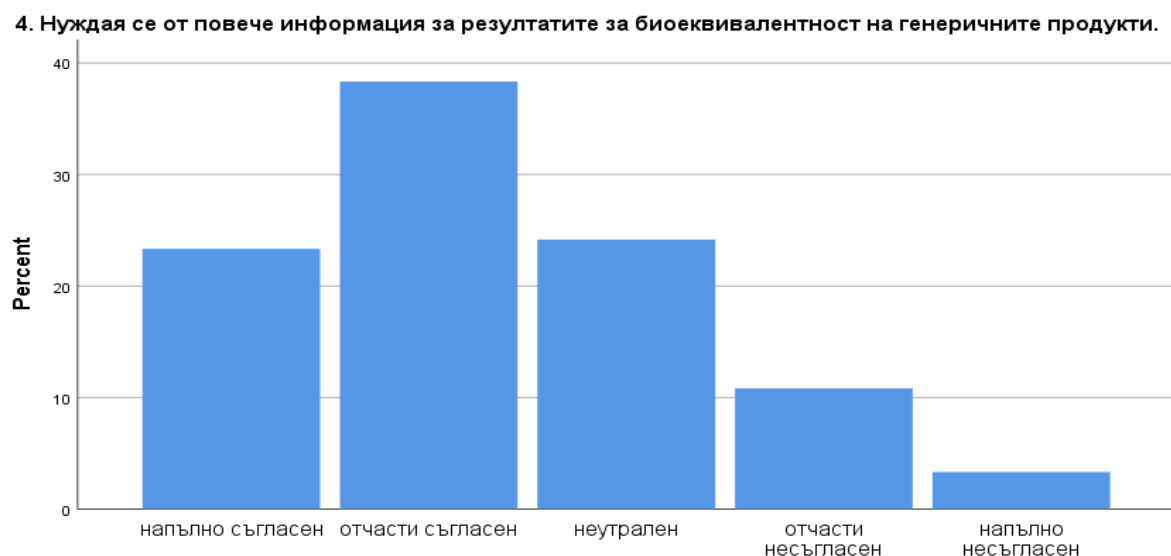
Фиг. 25 Разпределение на отговорите по твърдение 2.

По отношение на биоеквивалентността на всеки генеричен лекарствен продукт спрямо респективния иновативен продукт прави впечатление, че половината от анкетиранияте (50%) са отчасти съгласни с твърдението, почти една трета (34.2%) са напълно съгласни, неутрални 11%, а само около общо 4% изразяват пълно или частично несъгласие (фиг. 26).



Фиг. 26 Разпределение на отговорите по твърдение 3.

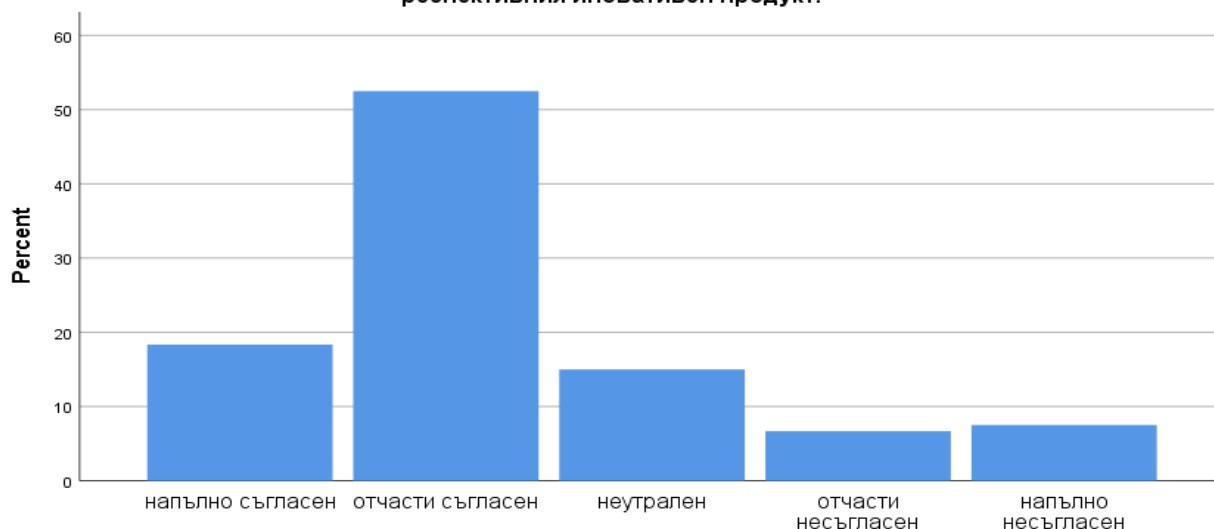
Напълно или частично съгласни с необходимостта от повече информация за резултатите за биоеквивалентност на генеричните продукти са съответно 23.3% и 38.3% от анкетиранияте, а частично или пълно несъгласие изразяват съответно 10.8% и 3.3% от участниците (фиг. 27).



Фиг. 27 Разпределение на отговорите по твърдение 4.

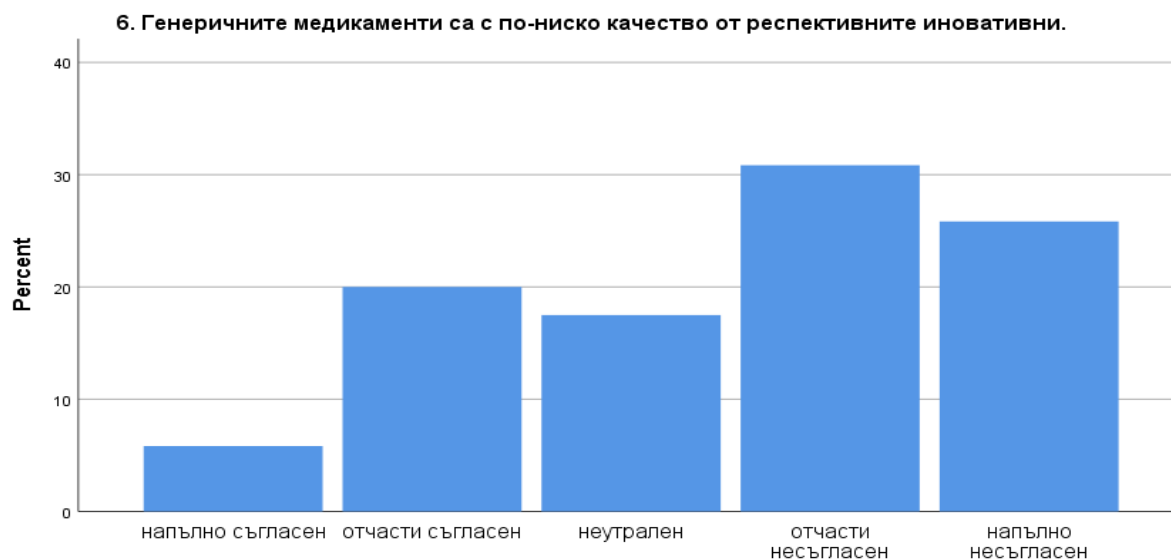
По отношение на твърдението, че всеки генеричен лекарствен продукт трябва да има същата лекарствена форма (таблетки, капсули) като респективния иновативен продукт отново малко над половината от участвалите са отчасти съгласни с твърдението, 18.3% са категорично на това мнение, въздържат се от вземане на страна 15%, а 6.7% и 7.5% са съответно отчасти и напълно несъгласни (фиг. 28) .

5. Всеки генеричен медикамент трябва да има същата лекарствена форма (таблетки, капсули) като респективния иновативен продукт.



Фиг. 28 Разпределение на отговорите по твърдение 5.

Не такава е съотношението на отговорите на въпроса за по ниското качество на генеричните лекарствени продукти спрямо респективните иновативни. Тук по-голямата част от анкетираните са частично или напълно несъгласни, съответно 30.8% и 25.8%. Напълно или частично съгласни са 5.8% и 20%, а неутрални 17.5% (фиг. 29).



Фиг. 29 Разпределение на отговорите по твърдение 6.

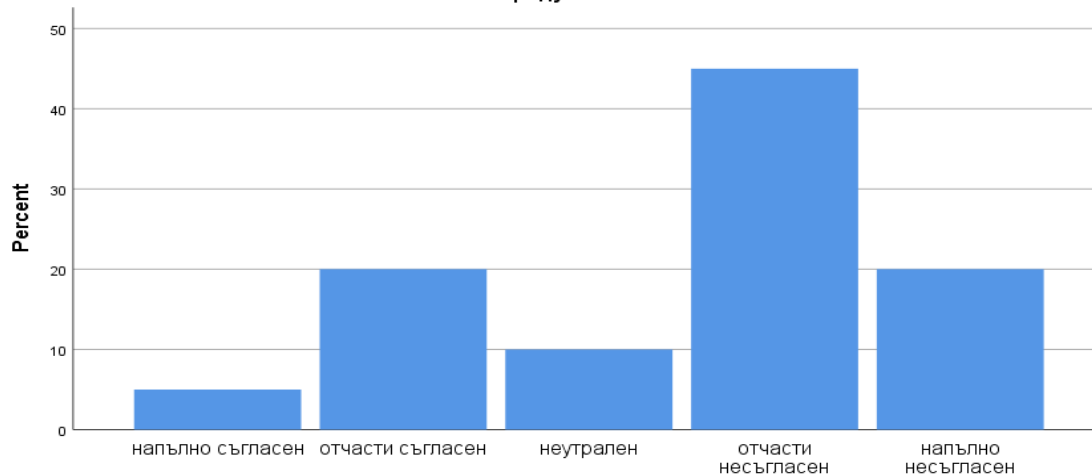
Сходна тенденция се наблюдава и в отговорите на седмото твърдение, че генеричните лекарствени продукти са по-малко ефективни от респективните иновативни продукти. Отчасти или напълно несъгласни са съответно 37.5% и 27.5% от анкетираните.



Фиг. 30 Разпределение на отговорите по твърдение 7.

Темата за безопасността на генеричните медикаменти продължава да е обект на редица дискусии и изказване на съмнения, тя е засегната в твърдение 8 от анкетната карта, а именно: Генеричните лекарствени продукти причиняват повече НЛР от респективните оригинални продукти. Прави впечатление, че една четвърт от пациентите са частично или напълно съгласни с твърдението, докато 45% и 20% съответно са частично или напълно несъгласни (фиг. 31).

8. Генеричните медикаменти причиняват повече НЛР(странични ефекти) от респективните оригинални продукти.

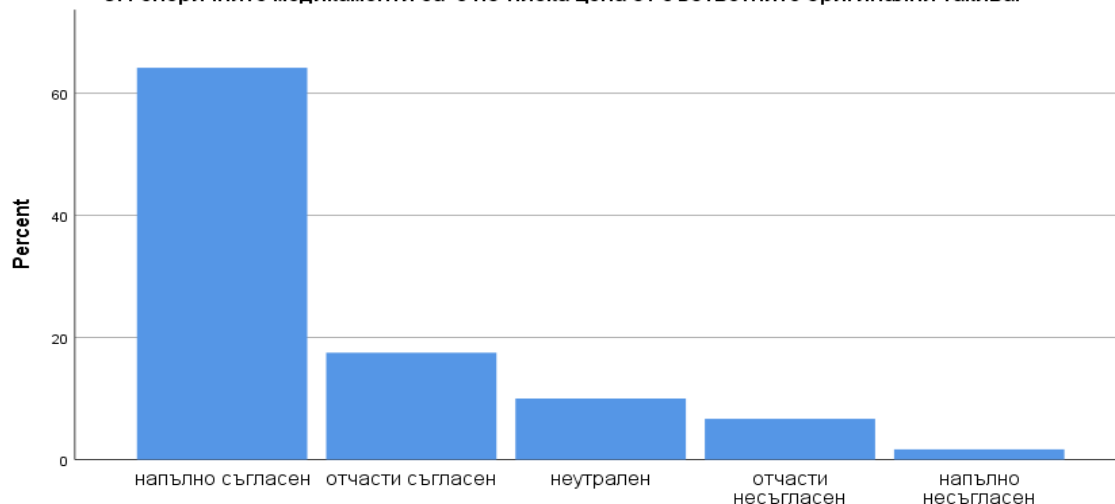


Фиг.

31 Разпределение на отговорите по твърдение 8.

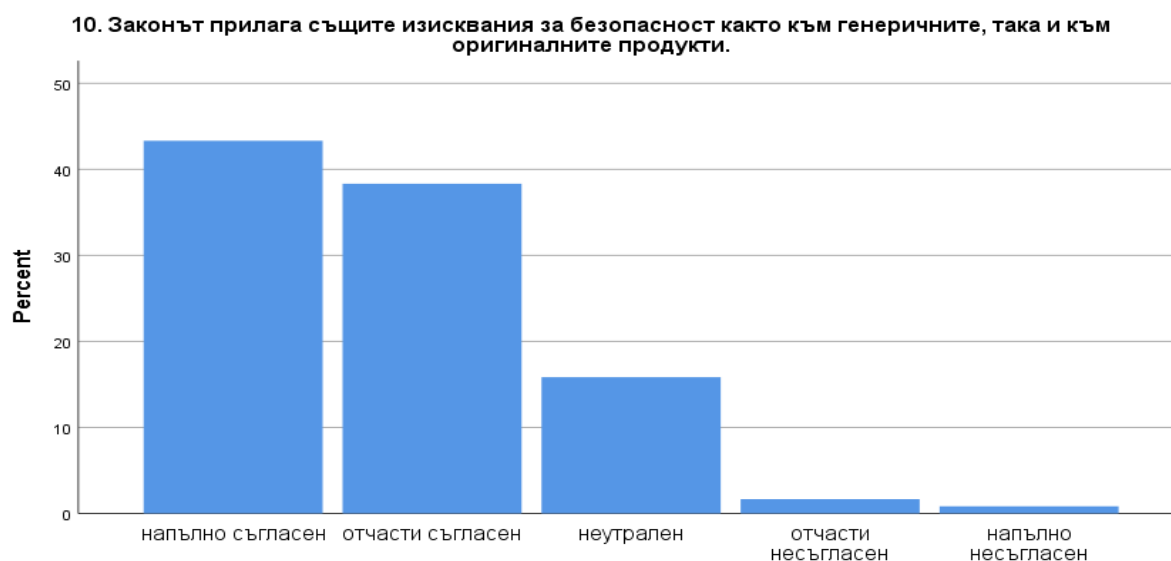
По отношение на по-ниската цена на генеричните лекарствени продукти от съответните оригинални такива повечето от анкетираните (64.2%) са наясно с този факт и категорично подкрепят твърдението.

9. Генеричните медикаменти са с по-ниска цена от съответните оригинални такива.



Фиг. 32 Разпределение на отговорите по твърдение 9.

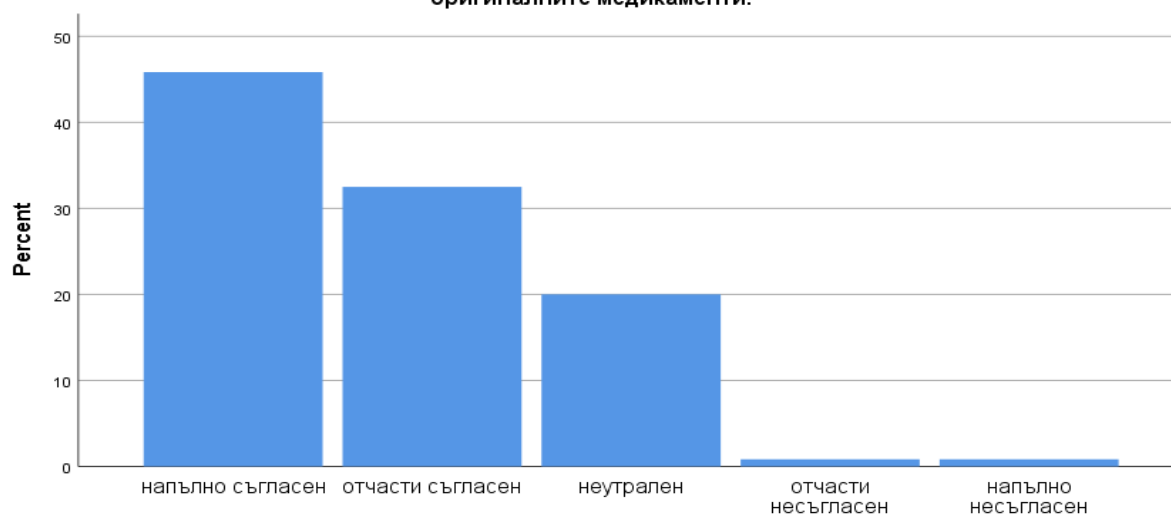
Безопасността е отправна точка за взимане на решение за приложението на всеки медикамент, съответно се очаква и, че законът прилага същите изисквания за безопасност както към генеричните, така и към оригиналните продукти. Това твърдение напълно ли отчасти се подкрепя съответно от 43.3% и 38.3% от анкетираните. 15.8% са с неутрална позиция, а под 3% са несъгласните с това становище (фиг. 33).



Фиг. 33 Разпределение на отговорите по твърдение 10.

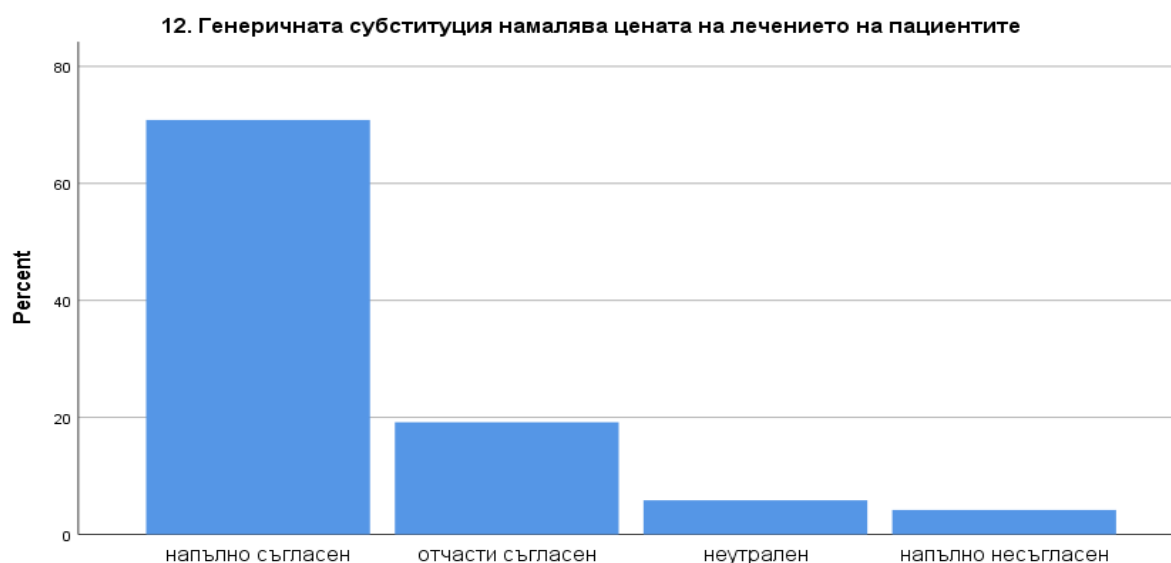
Друга важна точка по отношение заменяемостта на иновативен с генеричен продукт е бионаличността на активната съставка, което има пряко отношение към производствените изисквания и стандарти. По отношение на една и съща гаранция за качество на производството, която се изисква както за генеричните, така и за оригиналните лекарствени продукти, 78.3% от анкетираните се съгласяват с твърдението, една пета запазват неутрална позиция, а под 2% са несъгласни.

11. Една и съща гаранция за качество на производството се изисква както за генеричните, така и за оригиналните медикаменти.



Фиг. 34 Разпределение на отговорите по твърдение 11.

Неоспорим факт е, че генеричната субституция намалява цената на лечението на пациентите, логично 90% от анкетираните са съгласни с тази теза, 5.8% са неутрални, а само 4.2% изразяват пълното си несъгласие, което не се базира на данни от икономическите анализи по въпроса, а в повечето случаи се дължи на непознаване на цените на лекарствените продукти (фиг. 35).



Фиг. 35 Разпределение на отговорите по твърдение 12.

Средните стойности от количественото изразяване на мнението на лицата относно твърденията за генеричните лекарствени продукти, се разполагат по скалата от 1 – напълно съгласен до 5 – напълно несъгласен, а стандартното отклонение показва, колко голямо е разпръскването на отговорите. Колкото е по-голяма стойността на стандартното отклонение, толкова по-голямо е разпръскването т.е. единодушието е по-малко. Таблица 15 представя средните стойности и стандартното отклонение за дванадесетте използвани твърдения.

Табл. 15. Централна тенденция и вариране при количественото изразяване на мнението на респондентите.

Твърдение	Средна стойност	Стандартно отклонение
1. Всеки генеричен лекарствен продукт е терапевтично еквивалентен на респективния иновативен продукт.	1,77	0,867
2. Всеки генеричен лекарствен продукт е терапевтично еквивалентен на всеки друг генеричен такъв (със същия INN).	1,98	0,869
3. Всеки генеричен лекарствен продукт е биоеквивалентен на респективния иновативен продукт.	1,87	0,809
4. Нуждая се от повече информация за резултатите за биоеквивалентност на генеричните продукти.	2,33	1,055
5. Всеки генеричен лекарствен продукт трябва да има същата лекарствена форма (таблетки, капсули) като респективния иновативен продукт.	2,33	1,086
6. Генеричните лекарствени продукти са с по-ниско качество от респективните иновативни.	3,51	1,237
7. Генеричните лекарствени продукти са по-малко ефективни от респективните иновативни продукти.	3,65	1,207

8. Генеричните лекарствени продукти причиняват повече НЛР от респективните оригинални продукти.	3,55	1,166
9. Генеричните лекарствени продукти са с по-ниска цена от съответните оригинални такива.	1,64	1,019
10. Законът прилага същите изисквания за безопасност както към генеричните, така и към оригиналните продукти.	1,78	0,832
11. Една и съща гаранция за качество на производството се изисква както за генеричните, така и за оригиналните лекарствени продукти.	1,78	0,852
12. Генеричната субституция намалява цената на лечението на пациентите	1,48	0,935

Резултатите в таблицата показват, че мнението на изследваните лица е разположено между неутрално и отчасти несъгласен при сравнението на качеството, ефективността и нежеланите лекарствени реакции, като дисперсията е най-голяма, в сравнение с другите твърдения. При въпрос 10 е налице съгласие с твърдението, че една и съща гаранция за качество на производството се изисква както за генеричните, така и за оригиналните лекарствени продукти – средната стойност е 1.78, която се разполага между напълно съгласен и съгласен. При това разпръскването на отговорите е относително малко – стандартно отклонение 0,852 (под 1, която е заложена като интервал между стойностите по скалата).

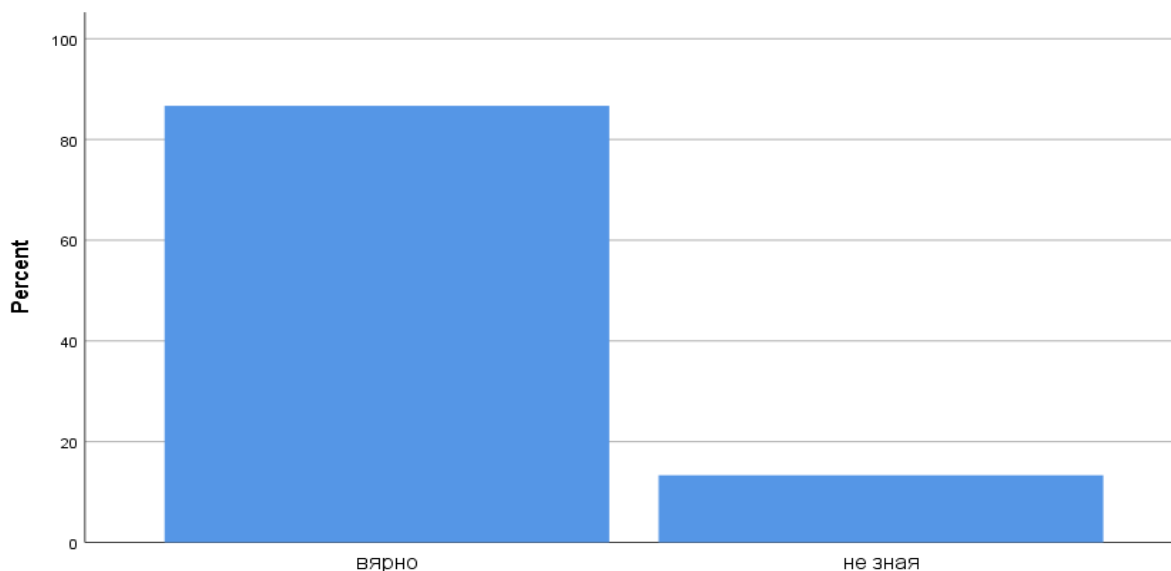
Разпределение на отговорите за познаване на оригинални продукти

Последващата част от въпросника разглежда познаването на генеричните и иновативни лекарствени продукти от анкетираните лекари и фармацевти.

След навлизането на ТКИ лечението на белодробния карцином бележи нов подем за пациентите с активиращи EGFR мутации и дава на онколозите

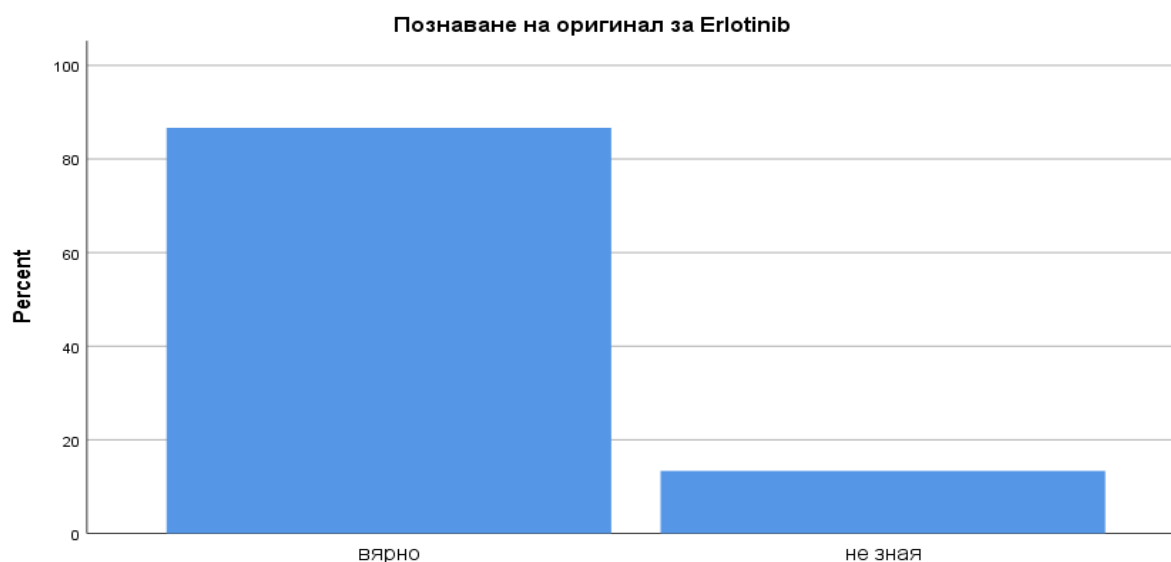
потенциална високоефективна нова възможност за трайни и значително по-големи резултати в сравнение с известните до онзи момент терапевтични възможности. Логично ТКИ се утвърдиха като стандартен подход при тези пациенти и познаването им е от есенциално значение за добрата онкологична практика, следователно е обяснимо защо около 90% от анкетираните познават оригинала и генеричния продукт. Прави впечатление че 13%, които не го познават, са основно фармацевти, които работят в извънболнични аптеки и нямат пряк достъп до тези лекарствени продукти, тъй като към момента стандартно онкологичната терапия е по презумпция се изписва от болничните аптеки на съответния онкологичен център и тези терапии като скъпоструващи такива се изписват само от онколозите и извънболничните аптеки не работят с тях.

По отношение на gefitinib прави впечатление, че по-голямата част от анкетираните 86,7% (104 анкетирани) са запознати с оригиналния продукт и генериката му. Само 13,3% (16 анкетирани) нямат познания по темата като това най-често са фармацевти, които работят в извън болничната помощ, в аптечни заведения, където няма пряка работа с онкологични медикаменти (фиг. 36).



Фиг. 36 Резултати за познаване на генеричен и иновативен медикамент за gefitinib.

Абсолютно сходни са и разпределенията за erlotinib – 86,7% (104 от анкетираните) са запознати с оригинала и генериката, като 13,3% (16 анкетирани) не са (фиг. 37).



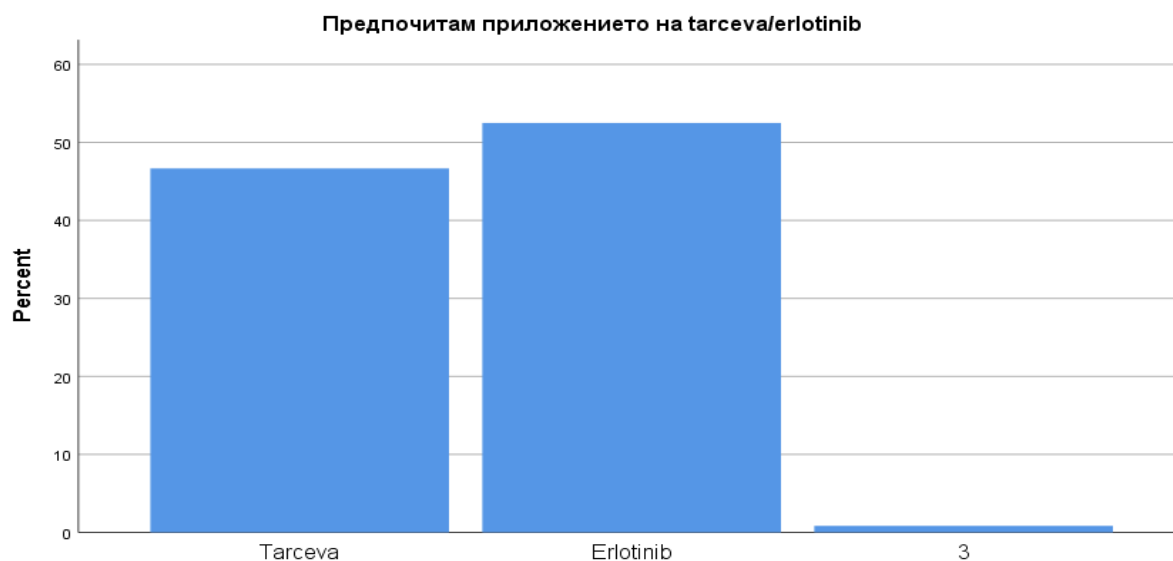
Фиг. 37 Резултати за познаване на генеричен и иновативен медикамент за erlotinib.

Предпочитания за приложение на иновативен или генеричен продукт

Интерес в това проучване предизвикват най-вече резултати за предпочитания сред лекарите и фармацевтите по отношение на приложението на иновативен медикамент или неговия генеричен еквивалент.

Предпочитания за приложение на Tarceva/erlotinib

По отношение предпочитанията за изписване на Tarceva (оригинално лекарство) или erlotinib (генерични еквиваленти) се наблюдава слабо превалиране на предпочитанията към erlotinib (52,5%, 63 анкетирани) спрямо 46,7% (56 анкетирани) за Tarceva. Един анкетиран (0,8%) не е дал отговор (фиг. 38).



Фиг. 38 Предпочитания за приложение на Tarceva спрямо erlotinib.

Предпочитания за приложение на Iressa/gefitinib

Сходно на Tarceva/erlotinib е разпределението при Iressa/gefitinib. 54,2% от анкетираните (65 анкетиращи) предпочитат генеричния еквивалент (gefitinib) пред иновативния продукт (Iressa) съответно 45,8% (55 анкетиращи) (фиг. 39).



Фиг. 39 Предпочитания за приложение на Iressa спрямо gefitinib.

Прави впечатление и че предпочитанията за приложението на генеричен или оригинален продукт са съпоставими за двете групи лекарствени продукти – съответна Iressa/gefitinib и Tarceva/erlotinib. Въпреки че като цяло се приема, че генериците са съпоставими по ефективност на оригиналните лекарствени продукти (но за сметка на това цената им е по-ниска, което оправдава и по-голямото им приложение на фона на нарастващата финансова тежест на онкологичните терапии), все още оригиналното лекарство е предпочитано от немалка част от интервюираните – от подгруповия анализ става ясно, че това са основно лекарите спрямо фармацевтите. Отношение за това разпределение има и по-малкото познаване на структура, съставки, методология на производство и бионаличност от страна на лекарите спрямо фармацевтите и чисто личното им предпочитание да работат с иновативни лекарствени продукти, на които се базират и съответните клинични проучвания предвид медицината, основана на доказателства.

3.2. Анализ на избора на терапията с генеричен или оригинален лекарствен продукт в онкологичната практика

Анализ на взаимовръзки и разлики - Идентифициране на профила

При проучване мнението на медицинските специалисти относно генеричните и оригиналните препарати значим изследователски проблем за нас представляваше определянето на влиянието на демографските и професионални променливи за формиране на отношението към генеричните лекарства. За целта бяха анализирани взаимовръзките на отговорите на въпросите от демографския блок и отговорите на въпросите от скалата за оценка на нагласи към оригинални и генерични лекарствени продукти.

Единствено по променливата „пол“ не бяха открити взаимовръзки и разлики. Това позволява да се приеме нулевата хипотеза, че няма разлика в нагласите и мненията на мъжете и жените по отношение на оригиналните и генеричните продукти.

Най-много (като количество) взаимовръзки бяха открити по отношение на променливата „професия“.

При проверка на разликите в средните (Т-тест за независими извадки) се установи разлика в отговорите на 10 от общо 12 айтема от скалата и въпросите за познаване на оригиналните продукти и предпочитанието за използване на конкретни оригинални и генерични лекарствени продукти.

Лекарите са в по-голяма степен несъгласни с твърдението че „Всеки генеричен лекарствен продукт е терапевтично еквивалентен на респективния иновативен продукт.“, отколкото фармацевтите. Разликата между двете групи е статистически значима при ниво на значимост sig. 0.0001.

Подобен е резултата при определяне на съгласие с твърдението „Всеки генеричен лекарствен продукт е терапевтично еквивалентен на всеки друг генеричен такъв.“ Фармацевтите показват по-високо ниво на съгласие с това твърдение, като нивото на значимост е sig. 0.0001.

С твърдението „Всеки генеричен лекарствен продукт е биоеквивалентен на респективния иновативен продукт.“ по-голямо ниво на съгласие дават отново фармацевтите. Разликата е статистически значима със стойност на t критерия 5.164 и ниво на значимост 0.0001.

За лекарите е по-важно да имат допълнителна информация за генеричните медикаменти. Те са по-съгласни с твърдението „Нуждая се от повече информация за резултатите за биеквивалентност на генеричните продукти.“. Разликата между техните отговори и отговорите на фармацевтите са статистически различни с ниво на значимост 0.002.

С твърдението, че „Генеричните лекарствени продукти са с по-ниско качество от респективните иновативни.“ са по-съгласни лекарите. Разликата между техните отговори и тези на фармацевтите е статистически значима при ниво на значимост 0.007

Разлика има и в изразеното съгласие с твърдението, че „Генеричните лекарствени продукти причиняват повече НЛР от респективните оригинални продукти.“. Лекарите са по-съгласни с това твърдение от фармацевтите. Нивото на значимост на разликата е строго sig. 0.0001.

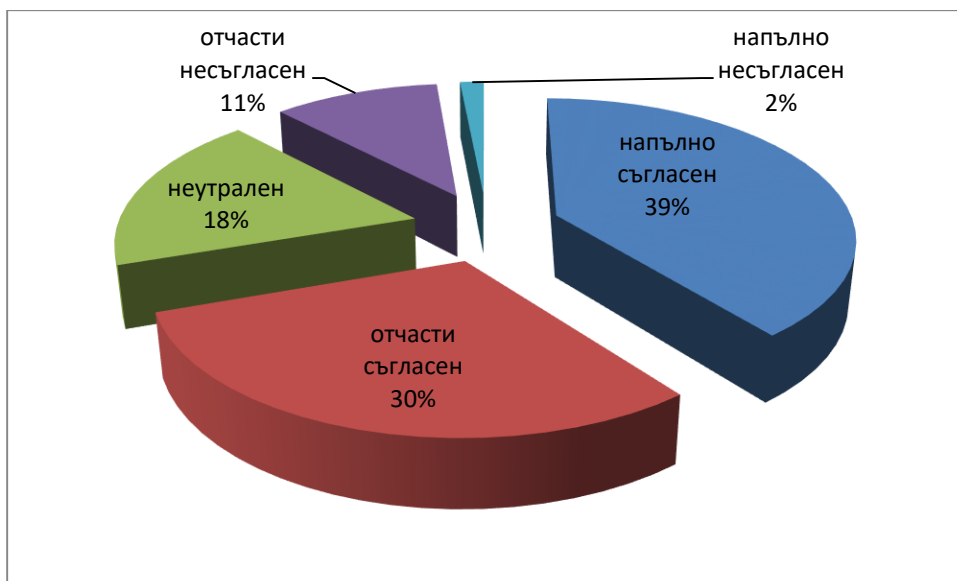
Сред фармацевтите има по-голяма степен на съгласие с твърдението, че „Генеричните лекарствени продукти са с по-ниска цена от съответните оригинални такива.“.

Твърдението „Законът прилага същите изисквания за безопасност както към генеричните, така и към оригиналните продукти.“ Е по-популярно сред фармацевтите. Тяхното съгласие с това твърдение е статистически значимо различно от съгласието на лекарите при ниво на значимост 0.000

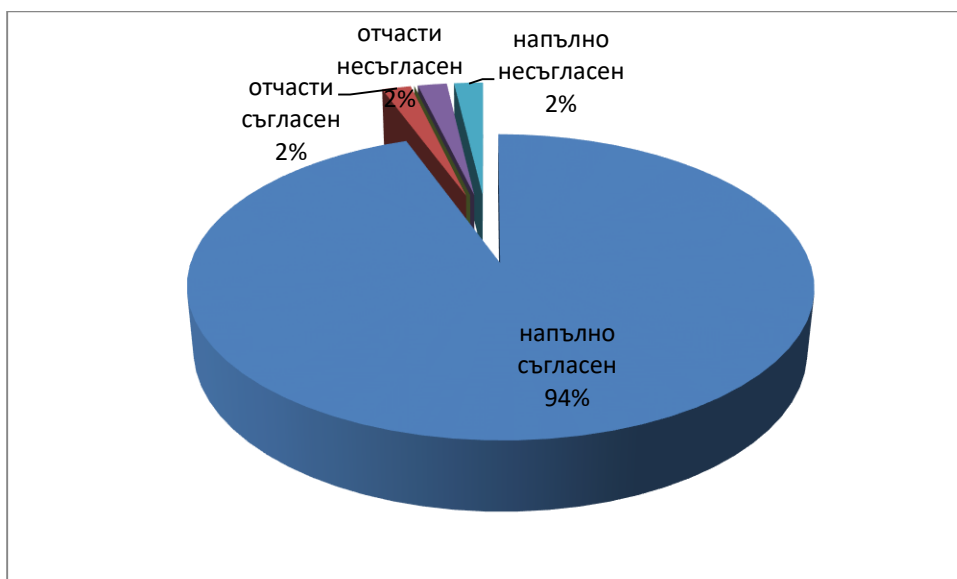
Отново фармацевтите са по-съгласни с твърдението, че „Генеричната субституция намалява цената на лечението на пациентите“.

При проучване на влиянието на упражняваната професия върху отговорите на въпросите по скалата се установи наличие на зависимост при повечето въпроси (при ниво на значимост .0001) и сила на връзката (измерена чрез Cramer`s V) – между средна и силна.

Ето как изглеждат отговорите на въпрос 9 „Генеричните лекарствени продукти са с по-ниска цена от съответните оригинални такива.“ (Cramer`s V 0,585) за лекари и фармацевти (фиг. 40 и 41).



Фиг. 40 Разпределение на отговорите по въпрос 9 при лекарите.



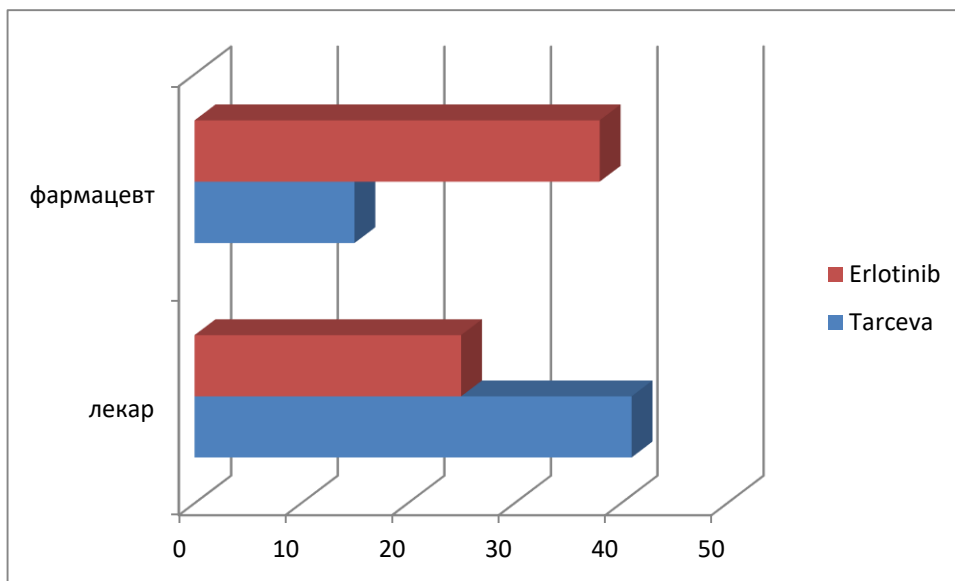
Фиг. 41 Разпределение на отговорите по въпрос 9 при фармацевтите.

Подобни са откритите връзки при другите въпроси от скалата (виж таблицата по-долу):

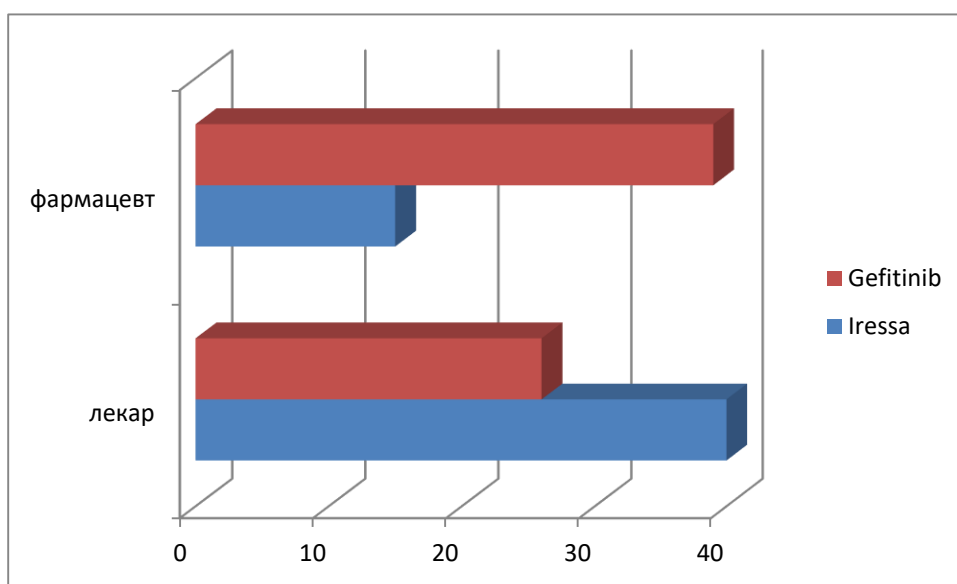
Твърдение	Cramer`s V с променлива „професия“	Ниво на значимост
-----------	------------------------------------	-------------------

Всеки генеричен лекарствен продукт е терапевтично еквивалентен на респективния иновативен продукт.	0,480 (силна)	0,001
Всеки генеричен лекарствен продукт е терапевтично еквивалентен на всеки друг генеричен такъв (със същия INN).	0,497 (силна)	0,001
Всеки генеричен лекарствен продукт е биоеквивалентен на респективния иновативен продукт.	0,551 (силна)	0,001
Нуждая се от повече информация за резултатите за биоеквивалентност на генеричните продукти.	0,335 (средна)	0,009
Всеки генеричен лекарствен продукт трябва да има същата лекарствена форма (таблетки, капсули) като респективния иновативен продукт.	0,459 (средна)	0,001
Генеричните лекарствени продукти са с по-ниско качество от респективните иновативни.	0,526 (силна)	0,001
Генеричните лекарствени продукти са по-малко ефективни от респективните иновативни продукти.	0,509 (силна)	0,001
Генеричните лекарствени продукти причиняват повече НЛР от респективните оригинални продукти.	0,452 (средна)	0,001
Генеричните медикаменти са с по-ниска цена от съответните оригинални такива.	0,585 (силна)	0,001
Законът прилага същите изисквания за безопасност както към генеричните, така и към оригиналните продукти.	0,494 (силна)	0,001
Една и съща гаранция за качество на производството се изисква както за генеричните, така и за оригиналните лекарствени продукти.	0,448 (средна)	0,001
Генеричната субституция намалява цената на лечението на пациентите	0,522 (силна)	0,001

В крайна сметка това се отразява в предпочитанието към оригиналното лекарство или генеричното. Лекарите показват предпочитание към оригиналните продукти, а фармацевтите – към генеричните. Във фигурите по-долу (фиг. 42 и фиг. 43) се виждат разпределенията на предпочитанията.



Фиг. 42 Предпочитания на лекари спрямо фармацевти за erlotinib и Tarceva.



Фиг. 43 Предпочитания на лекари спрямо фармацевти за gefitinib и Iressa.

Откриват се и множество връзки между отговорите на зададените въпроси от скалата и характеристиката „местоположение на работното място“. Има статистически значима разлика между отговорите, в зависимост от това

дали респондентите практикуват в София или в други населени места извън столицата.

Сравненията на степента на съгласие с предложените твърдения по това къде практикува специалистът, показаха наличие на статистически значими разлики.

Така например с твърдението „Всеки генеричен лекарствен продукт е терапевтично еквивалентен на респективния иновативен продукт.“ са съгласни в по-голяма степен специалистите, които практикуват в София, в сравнение с техните колеги, които практикуват извън столицата. Новото на значимост на разликата е 0.001.

По същият начин се разпределят и отговорите на твърдението „Всеки генеричен лекарствен продукт е терапевтично еквивалентен на съответния генеричен такъв.“ Тук отново, практикуващите в столицата са по-съгласни от другите си колеги от страната.

Столичните специалисти са по-съгласни с твърдението, че „Всеки генеричен лекарствен продукт е биоеквивалентен на респективния иновативен продукт.“ Разликата е статистически значима със стойност на t критерия -5.815 и ниво на значимост 0.0001.

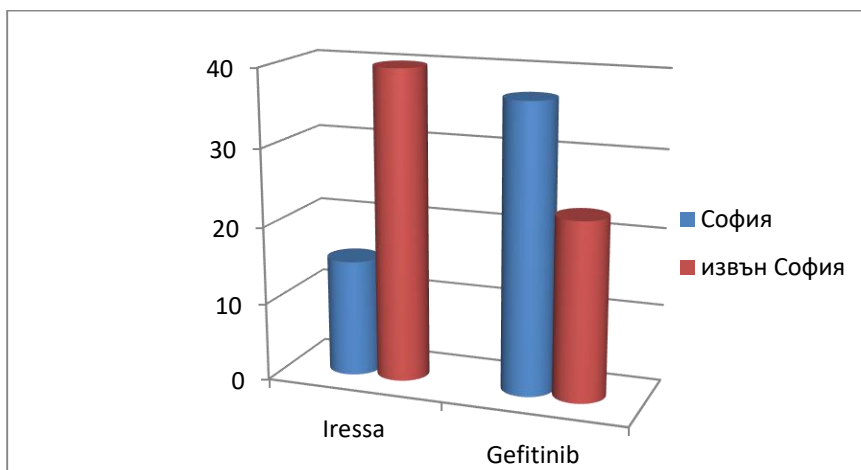
Специалистите, които практикуват извън София, са по-съгласни с твърденията „Генеричните лекарствени продукти са с по-ниско качество от респективните иновативни.“, „Генеричните медикаменти са по-малко ефективни от респективните иновативни продукти.“ и „Генеричните медикаменти причиняват повече НЛР(странични ефекти) от респективните оригинални продукти.“ При всички твърдения нивото на значимост на установените разлики с мнението на практикуващите в столицата е сигнификантно ($p = 0.0001$).

С твърдението „Генеричните лекарствени продукти са с по-ниска цена от съответните оригинални такива.“ в по-голяма степен са съгласни специалистите, които имат практики в София. Нивото на значимост на разликата е 0.012.

Специалистите, практикуващи в столицата, показват по-високо ниво на съгласие и с твърденията „Законът прилага същите изисквания за безопасност както към генеричните, така и към оригиналните продукти.“ и „Една и съща гаранция за качество на производството се изисква както за генеричните, така и за оригиналните медикаменти.“

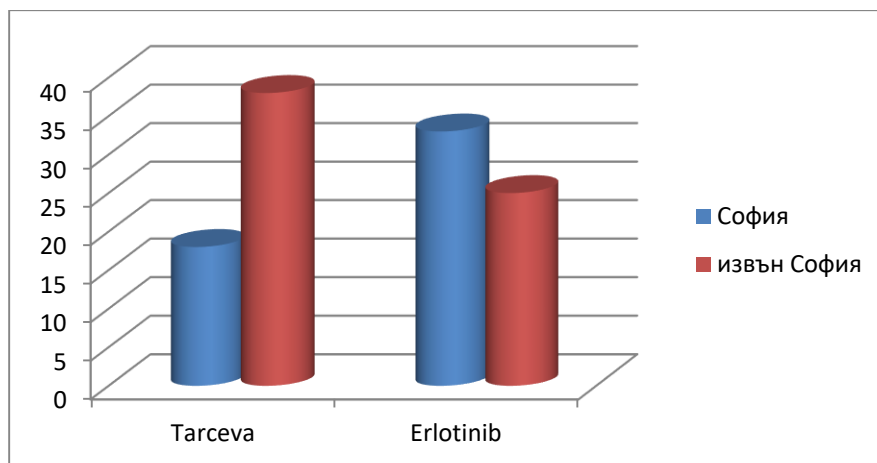
Вижда се, че освен различия в отговорите на айтемите по скалата, има и разлика в предпочитанията на оригинален лекарствен продукт и генеричен такъв.

Фигура 44 представя как се разпределят предпочитанията на специалистите за приложението на Iressa/gefitinib. Прави впечатление значително по-голямата разлика в предпочитанията на работещите извън столицата към оригиналния препарат Iressa.



Фиг. 44 Разпределение на предпочитанията на специалистите за приложението на Iressa и gefitinib според локацията на практиката.

На следващата фигура е показано разпределението на предпочитанията на респондентите за приложението на Tarceva/erlotinib в зависимост от местоработата им.



Фиг. 45 Разпределение на предпочитанията на специалистите за приложението на Tarceva и erlotinib според локацията на практиката.

Фигурата илюстрира предпочитанията на практикуващите в София към генеричните медикаменти, като наблюдаваните различия са статистически достоверни ($p = 0,02$).

Факторен анализ

С цел да се групират отговорите на респондентите данните бяха подложени на факторен анализ по метод на ротиране VARIMAX, с ограничение за групиране до три фактора. В следващата таблица са показани ротираните резултати (табл. 16):

Табл. 16 Ротираните резултати (Rotated Component Matrix^a)

Твърдения	Компонент		
	1	2	3
1. Всеки генеричен лекарствен продукт е терапевтично еквивалентен на респективния иновативен продукт.	0,599	-0,393	0,475

2. Всеки генеричен лекарствен продукт е терапевтично еквивалентен на съответния друг генеричен такъв (същия INN).	0,660	-0,309	0,273
3. Всеки генеричен лекарствен продукт е биоеквивалентен на респективния иновативен продукт.	0,671	-0,275	0,451
4. Нуждая се от повече информация за резултатите за биоеквивалентност на генеричните продукти.	-0,401	0,351	0,375
5. Всеки генеричен лекарствен продукт трябва да има същата лекарствена форма (таблетки, капсули) като респективния иновативен продукт.	0,627	0,395	0,075
6. Генеричните лекарствени продукти са с по-ниско качество от респективните иновативни.	-0,065	0,898	0,010
7. Генеричните лекарствени продукти са по-малко ефективни от респективните иновативни продукти.	-0,079	0,900	-0,044
8. Генеричните лекарствени продукти причиняват повече НЛР от респективните оригинални продукти.	-0,103	0,755	-0,319
9. Генеричните лекарствени продукти са с по-ниска цена от съответните оригинални такива.	0,673	-0,052	0,146
10. Законът прилага същите изисквания за безопасност както към генеричните, така и към оригиналните продукти.	0,233	-0,123	0,860
11. Една и съща гаранция за качество на производството се изисква както за генеричните, така и за оригиналните лекарствени продукти.	0,173	-0,056	0,887

12. Генеричната субституция намалява цената на лечението на пациентите.	0,858	-0,040	0,011
---	-------	--------	-------

При направения факторен анализ се очертават три фактора, които са свързани с по-високи нива на съгласие със следните твърдения.

Фактор 1 „Поддръжници на генеричните лекарствени продукти“ – съгласие с твърденията:

1. Всеки генеричен лекарствен продукт е терапевтично еквивалентен на респективния иновативен продукт.
2. Всеки генеричен лекарствен продукт е терапевтично еквивалентен на съответния друг генеричен такъв (със същия INN).
3. Всеки генеричен лекарствен продукт е биоеквивалентен на респективния иновативен продукт.
5. Всеки генеричен лекарствен продукт трябва да има същата лекарствена форма (таблетки, капсули) като респективния иновативен продукт.
9. Генеричните лекарствени продукти са с по-ниска цена от съответните оригинални такива.
12. Генеричната субституция намалява цената на лечението на пациентите

Фактор 2 „Противници на генеричните медикаменти“ – съгласие с твърденията:

6. Генеричните лекарствени продукти са с по-ниско качество от респективните иновативни.
7. Генеричните лекарствени продукти са по-малко ефективни от респективните иновативни продукти.

8. Генеричните лекарствени продукти причиняват повече НЛР от респективните оригинални продукти.

Фактор 3 „Колебаещи се“ – съгласие с твърденията:

4. Нуждая се от повече информация за резултатите за биоеквивалентност на генеричните продукти.

10. Законът прилага същите изисквания за безопасност както към генеричните, така и към оригиналните продукти.

11. Една и съща гаранция за качество на производството се изисква както за генеричните, така и за оригиналните лекарствени продукти.

Трите фактора, получени в резултат на анализ, очертават групите на респонденти, които може да наречем „Поддръжници на генеричните лекарствени продукти“ (**фактор 1**), „Колебаещи се“ (**фактор 3**) и „Противници на генеричните лекарствени продукти“ (**фактор 2**).

Поддръжниците са ориентирани изцяло към позитивните ефекти на генеричните лекарствени продукти. Противниците – към неблагоприятните последици, а колебаещите се – към контрола и проверката.

Факторизацията на резултатите позволява да се направят условни профили на медицинските специалисти, които попадат във всяка група (табл. 17). За целта резултатите от факторния анализ бяха свързани с демографските характеристики през корелационен анализ. В таблицата по-долу са дадени получените резултати (за профила имат значение само маркираните в жълто данни).

Табл. 17 Условни профили на медицинските специалисти.

		REGR factor score 1 for analysis 1	REGR factor score 2 for analysis 1	REGR factor score 3 for analysis 1
пол	Pearson Correlation	0,070	0,044	-0,037
	Sig. (2-tailed)	0,448	0,630	0,689

Дисертационен труд

	N	120	120	120
възраст	Pearson	-0,085	0,119	0,122
	Correlation			
	Sig. (2-tailed)	0,358	0,194	0,184
	N	120	120	120
възраст по групи	Pearson	-0,116	0,115	0,110
	Correlation			
	Sig. (2-tailed)	0,208	0,211	0,233
	N	120	120	120
професия	Pearson	-.408**	.231*	-.277**
	Correlation			
	Sig. (2-tailed)	0,001	0,011	0,002
	N	120	120	120
стаж	Pearson	-0,137	.196*	0,117
	Correlation			
	Sig. (2-tailed)	0,136	0,032	0,205
	N	120	120	120
месторабота	Pearson	-.381**	.359**	-0,119
	Correlation			
	Sig. (2-tailed)	0,001	0,001	0,196
	N	120	120	120
Частна/държавна собственост	Pearson	0,145	-.198*	-0,122
	Correlation			
	Sig. (2-tailed)	0,114	0,030	0,183
	N	120	120	120
София или извън София	Pearson	.220*	-.431**	.371**
	Correlation			
	Sig. (2-tailed)	0,018	0,000	0,000
	N	115	115	115

На база резултатите от проведения анализ могат да се разграничат следните профили:

- Профил на поддръжниците на генерични лекарствени продукти: Това са преди всичко фармацевти, които работят в аптеки или фармацевтични компании без значение с каква форма на собственост, разположени главно в София.
- Профил на противниците на генеричните лекарствени продукти: Преди всичко лекари, които работят в отделения, в лечебни заведения – държавна собственост, разположение извън София.
- Профил на колебаещите се: Преди всичко фармацевти, работещи в София.

Променливите пол и възраст не показаха влияние върху факторите и не са включени в профилите.

3.3 Финансовите параметри и разходи за прицелна терапия

Финансовите параметри и разходи за прицелна терапия в онкологията трайно нарастват през последните години с навлизането на нови иновативни молекули и разширяване на индикациите. Сходна е и ситуацията в частност в лечението на белодробния карцином. Задача 3 цели да оцени финансовите параметри и разходи за прицелна терапия на пациентите с белодробен карцином чрез прилагане на анализ на разходите за приложение на ТКИ в лечението на белодробния карцином. При задача 4 в допълнение и конкретика целим при сравняване на цените на ТКИ да се анализира корелацията цена – полза при приложението на ТКИ.

Резултатите от редица проучванията сочат, че разходите за онкологични лекарства се увеличават по целия свят. Към високите цени на

противотуморните лекарства се добавя и фактът, че много от новоодобрените лекарства имат слаби или несигурни доказателства за реалната им клинична стойност. Предвид ограничените бюджети за здравеопазване, предоставянето на рентабилни и достъпни онкологични грижи придобива все по-голямо значение. За разлика от САЩ, много европейски държави имат разпоредби, които позволяват на националните власти да договарят директно цените на лекарствата с производителите.

Методи

Идентифициране на проучваните лекарствени продукти

За целите на нашето проучване и в отговор на поставените задачи 3 и 4, идентифицирахме всички нови тирозин-киназни инхибитори с първоначални индикации за лечение на солидни тумори (конкретно белодробен карцином) при възрастни, одобрени от Американската агенция по храните и лекарствата (FDA) между 1 януари 2004 г. и 31 декември 2020 г. от публично достъпната база данни на FDA. В нашата кохорта включихме и противотуморни медикаменти, които също са били одобрени от Европейската агенция по лекарствата (EMA) за същия период, чрез търсене в европейските доклади за обществена оценка. Цените на лекарствата са извадени от публично достъпни бази данни в САЩ и в пет европейски държави (база данни на Националната здравна служба за Англия, Spezialitätenliste за Швейцария, база данни Lauer-Tabex за Германия, базата данни VIDAL за Франция и НЗОК в България) и месечните разходи за лечение за всеки отделен лекарствен продукт са изчислени въз основа на информацията за прием (дозироване) от КХП и съответната ценова стойност. След този задълбочен анализ беше оценена връзката между разходите за медикаментозно лечение на белодробен карцином и клиничната полза, базирайки се както на рамката за остойностяване на Американското дружество по клинична онкология (ASCO-Value Framework), така и на скалата за клинична полза на Европейското дружество помедицинска онкология (ESMO - Magnitude of Clinical Benefit Scale).

Източници на данни и извеждане на информация

За този анализ на разходите и ползите използвахме публичната база данни Drugs@FDA¹¹, за да идентифицираме всички ТКИ за лечение на

белодробен карцином, одобрени от FDA между 1 януари 2004 г. и 31 декември 2020 г., с първоначални индикации за солидни тумори (авансирал и метастатичен белодробен карцином) при възрастни и включихме в нашата кохорта и всички ТКИ, които също са одобрени от Европейската агенция по лекарствата (EMA) за същия период, чрез търсене в базата данни на европейските доклади за обществена оценка (EPAR) на EMA.

Средните продажни цени в САЩ (и ако не са налични - разходи за придобиване на едро) за лекарствата в нашата кохорта са извлечени от американските центрове Medicare и Medicaid Services и базата данни RedBook (IBM Micromedex, Armonk, NY, САЩ) и в сравнение с коригираните във валута разходи за лекарства след производството за Англия, Швейцария, Германия, Франция и България. Европейските цени са изведен от Националната здравна служба на Англия, позитивния списък (Spezialitätenliste), публикуван от Федералната служба за обществено здраве на Швейцария, базата данни Lauer-Taxe за Германия, базата данни VID. В анализа са включени и законоустановени отстъпки, както и всички допълнителни отстъпки по договаряне, когато те са били публично достъпни (достъпни за Германия и Швейцария).

Всички разходи са отчетени в щатски долари, като за да оценим клиничната полза от съответните противотуморни медикаменти, включени в нашата кохорта, приложихме две установени скали за остойносттаване на ползата: ESMO-MCBS версия 1.116 и ASCO-VF версия 2.17. Оценените резултатите са тези, дадени от основните регистрационни клинични изпитвания, подкрепящи одобрението от FDA и EMA. Има данни, че FDA и EMA обикновено разглеждат един и същ набор от клинични проучвания, когато одобряват нови лекарства. В съответствие с методиката на разработване на рейтинговите скали и предишни проучвания, високата полза се определя като резултат от 45 или повече за ASCO-VF и резултат за палиативните терапии от 4-5 при ESMO-MCBS. Ниската полза се определя като всеки друг резултат. За разлика от ESMO-MCBS, ASCO-VF не е предназначен за оценяване на проучвания с едно рамо и следователно се прилага само за рандомизирани клинични проучвания.

Статистически анализ

Изчислихме средните разходи за лечение на месец за всички лекарства в нашата кохорта, за които беше налична информация за разходите. За всяко лекарство сравнихме месечните разходи за лечение в САЩ със средните месечни разходи в Англия, Швейцария, Германия и Франция и след това корелирахме получените ценови различия с висока спрямо ниска клинична полза.

За да оценим връзката между разходите за лечение на лекарства и клиничната полза, първо използвахме йерархичен модел на линейна регресия, за да сравним месечните разходи за лечение с високи спрямо ниски клинични ползи, като третираме месечните разходи за лечение в шестте различни страни като повтарящи се мерки. След това изчислихме коефициента на корелация на ранга на Spearman (r) между месечните разходи за лечение на лекарства и ползата (според ASCO-VF и ESMO-MCBS) за всяка държава съответно за ТКИ в лечението на белодробния карцином. Изчислихме средните разходи за лечение на месец за всички лекарства в нашата кохорта, за които беше налична информация за разходите. За всяко лекарство сравнихме месечните разходи за лечение в САЩ със средните месечни разходи в Англия, Швейцария, Германия, Франция и България и след това анализирахме корелацията между получените ценови разлики с висока спрямо ниска клинична полза (табл. 18).

Табл. 18 ТКИ в лечението на белодробния карцином с ценово разпределение

Медикамент	Първоначална индикация, одобрена от FDA и EMA	Година на одобрение FDA	Година на одобрение EMA	Цена в САЩ \$	Цена в Англия \$	Цена в Швейцария \$	Цена в Германия \$	Цена във Франция \$	Цена в България \$	ASCO-VF††	ESMO-MCBS score
Gefitinib	НДБК	2003	2009	8 141	8	-	4 185	4 532	2 496	49.1	4
Erlotinib	НДБК	2004	2005	8 832	7 102	7 345	6 208	5 987	3 005	42.1	4
Crizotinib	НДБК	2011	2012	16 859	5 710	5 412	4 835	4 866	3 580	63.37	4
Afatinib	НДБК	2013	2013	8 807	2 112	2 689	1 764	1 667	3 273	53.81 31.7?	4
Ceritinib	НДБК	2014	2015	10 554	3 597	3 513	2 943	3 253	4 001	NA	2
Osimertinib	НДБК	2015	2016	14 763	7 026	6 481	5 108	6 640	6 630	NA	3
Alectinib	НДБК	2015	2017	14 947	6 565	5 871	5 312	5 432	4 980	NA	3
Brigatinib	НДБК	2017	2018	15 946	6 393	...	6 529	...	3 903	NA	3
Nintedanib	НДБК	2014	2014	11 302	6 890	6 430	6 023	5 702	4 903		3

Резултати

Анализът ни е проведен през януари – февруари 2021 г. и е актуализиран в последствие към 1 май 2021 г. Кохортата ни от проучвани лекарствени продукти включва 9 лекарства, които имат първоначално регулаторно одобрение от FDA и EMA за периода на изследване. Всички лекарства са одобрени за солидни тумори и са тирозин киназни инхибитори (ТКИ) в лечението на недребноклетъчния белодробен карцином (таблица 1). Нашата кохорта за статистически анализ включва тези 9 лекарства с цени, налични в поне една от оценяваните държави (съответно САЩ, Англия, Швейцария, Германия, Франция и България).

Получените резултати за средни цени на съответните ТКИ са представени в таблицата. Прави впечатление, че разходите за онкологични лекарства на месец в САЩ са били средно 2,31 пъти по-високи от техните съответстващи средни разходи в петте разглеждани европейски държави (IQR (*interquartile range*) 1.79–3.17). При многократни анализи на измерванията на тези лекарства, одобрени за лечението на недребноклетъчен белодробен карцином, събрани във всички оценени страни, не открихме значителна разлика в месечните разходи за лечение между лекарства с висока клинична полза в сравнение с ниска полза според ASCO-VF и ESMO-MCBS.

Няма връзка между разликата в цените между американските и средните европейски ценови листи и ASCO-VF или ESMO.

3.4 Анализ на финансовата тежест на онкологичните терапии в България

Чрез задача 5 целим анализ на финансовата тежест на онкологичните терапии в страната чрез оценка на разходите в България за онкологични лекарства с цел позициониране и обосновка на приложението на генеричните лекарствени продукти.

Методи

Идентифициране на разходите за онкологични лекарства в България

За целите на нашето проучване и в отговор на поставената задача 5 проведохме анализ на разходите за терапии в онкологията за последните 5 години (периода 2017 – 2020) като е правена и съпоставка с данните от 2015. В нашата кохорта включихме противотуморните лекарствени продукти (между които химиотерапия и прицелни и имунотерпии), които имат и са получили разрешение за употреба в България за съответния период и се реимбурсират (заплащат напълно) от Националната Здравно Осигурителна Каса (НЗОК). След този задълбочен анализ беше оценена тенденцията в разходите за онкологични лекарства и в натоварването на бюджета на здравната система в България, както и опитите за тяхното оптимизиране.

Източници на данни и извеждане на информация

За този анализ на разходите използвахме публичната база данни, публикувани на интернет страницата на НЗОК по отношение разходите за лечение на заболяванията в страната, като филтрирахме тези които касаят онкологично болните и в частност тяхното лекарствено лечение за периода 2017 – 2021 като ги съпоставихме с данните от Националния статистически институт за населението в България, заболяемостта от онкологични заболявания в България и по света по актуалните данни на Глобокан.

Казусът с нарастването на цените на онкологичните лекарства обичайно ангажира няколко страни: фармацевтичните компании в качеството им на доставчик на съответните лекарства, НЗОК или здравната система в качеството си на регулатор и платец на съответните терапии и не на последно място – пациентите и обществото в качеството си на ползватели на съответните услуги. Според фармацевтичните компании тези нарастващи разходи се дължат на напълно обективни причини: застаряващото население,

увеличения брой на пациентите с онкологична диагноза, по-голяма продължителност на живота в това число и благодарение на новите медикаменти. В същото време разработването на всяко ново лекарство е обект на огромни инвестиции и разходи от страна на иновативните компании, а следователно достигащите до пазара молекули трябва да възвърнат инвестициите както за тези молекули, така и за неуспешните разработки, логично цената им е висока. Според здравните власти обаче наред с обективните причини разходите нарастват и заради липсата на адекватно оптимизиране на отпускането и прилагането на лекарствата, което предразполага към стимулиране на финансовата тежест за здравната система. От своя страна пациентите и обществото очакват своевременно, прецизно и в съответствие с актуалните терапевтични тенденции лечение при това независимо от цената особено когато се касае за уязвима група пациенти каквито са онкологичните.

През последните години бяха въведени доста законодателни промени, включително оценка на здравните технологии и отстъпки, с които фармацевтичните компании споделят риска от ръста на лекарствените разходи и връщат пари обратно в касата. За 2017 година например фармацевтичните компании са върнали 168 млн. лева обратно в бюджета на НЗОК при 87 млн. през 2016 и 47 млн. лева през 2015 година. Поради отпадналия мораториум, отстъпките за 2018 са дори по-големи като тенденцията се запазва и до 2021.

Едновременно с това в терапевтичен аспект навлизат нови и нови молекули, които генерират стотици милиони левове разход и предвид нарастващия брой пациенти НЗОК продължава да се сблъсква с нарастващите нужди и увеличаващата се финансова тежест на онкологичните терапии.

Резултати

Население на България на база данните от НСИ намалява през последните години като за 2017 е 7.1 млн, а за 2021 – 6.8 млн. Въпреки намаляването на населението обаче средствата за онкологични терапии и болниците за активно лечение на онкологични заболявания у нас с годините се увеличават. Тези данни не корелират напълно с по-добри резултати по отношение на преживяемостта при онкологичните заболявания в България. По данни на

Европейския раков регистър (ENCR) през 2012 г. средната стандартизирана смъртност у нас от всички възрасти и сред двата пола (ASR (En)) е била - 245.0, а през 2020 г. - 258.4. Като абсолютен брой починалите от онкологични заболявания през 2012 г. са били 17.9 хил. души, а през 2020 г. – 19.3 хил.

Едновременно с това средствата за онкологични лекарства и броят на лечебните заведения значително са се увеличили. Разходите за онкологични лекарства нарастват като от 2015 (когато са били около 246 млн. лв.) до 2021 са нарастнали почти три пъти на 708 млн.лв. (реално 571 млн.лв. след отстъпките от страна на индустрията, за които задължава НЗОК). През 2015 г. лечебните заведения, в които е имало лекарствено лечение – 16, а през 2021 лечебните заведения са 42. До голяма степен това се дължи на навлизането на частните онкологични структури, които работят с и отчитат към НЗОК лечението на онкологичните пациенти. До преди 2015 година лечението на онкологичните пациенти се извършваше в 13 онкологични диспансера в страната, 2 онкологични диспансера за София град и София област в София и в Националния онкологичен център в София. Днес частните структури функционират в цялата страна и отчитат дейност към НЗОК, с което броят на болниците, провеждащи активно лечение на онкологично болни стават 42.

Двоен ръст на разходите за лекарствена терапия за последните 5 години

Ръстът в разходите на НЗОК за лекарства се дължи главно на навлизането на новите лекарства в областта на онкологията, ревматологичните заболявания и редките болести. В онкологията се наблюдава нарастване в броя пациенти, за чиято химиотерапия НЗОК плаща. Броят им в различните години варира от 34 000 до малко над 62 000, като през 2020 поради COVID-19 пандемията се отчита намаляване в диагностицираните и лекувани онкологични пациенти, което се компенсира с новодиагностицирани и лекувани случаи през 2021 (табл. 19).

Табл. 19 Брой пациенти с онкологични и онкохематологични заболявания, за чието лекарствено лечение НЗОК е заплащала по приложение 2 на ПЛС през периода 2017-2021г. (включени са пациенти, провеждащи активна терапия в т. ч. химиотерапия, прицелна терапия и имунотерапия).

Година	2017	2018	2019	2020	2021
Брой пациенти	34275	31022	41804	36 636	62692

Разходите за онкологични лекарства нарастват като от 2015 (когато са били около 246 млн. лв.) до 2021 са нарастнали почти три пъти на 708 млн.лв. По данни на НЗОК за последните 5 години - от 2017 до 2021 г. - разходът на НЗОК за лечението на пациенти с онкологични заболявания нараства около два пъти – от 364 млн. лева на 708 млн. лева (реално 571 млн.лв. след отстъпките от страна на индустрията, за които задължава НЗОК), като това е свързано и с ръст на пациентите, получаващи терапия (табл. 20).

Табл. 20 Разход на НЗОК за лечение на пациенти с онкологични за периода 2017-2021г.

Година	2017	2018	2019	2020	2021
Разход в лв	364.056 / 327 млн. лв	415.713 млн. лв	496.960 млн. лв.	632.580 млн. лв	708.210 млн. лв.

При различните терапии ръстът в разходите се дължи на различни причини. Средната стойност на лечението на онкоболни е нараснало от 5 хил. През 2013 г, на 10 хил. лева през 2017, в последствие се увеличава до над 16 хил.лв. за 2019 като тенденцията за нарастване се запазва и в следващите години (табл. 21).

Табл. 21 Средна стойност на един пациент с онкологично или онкохематологично заболяване в лечебно заведение за болнична помощ.

година	2013	2017	2019
Стойност в лв	5240	10622	16349

И ако средната стойност за лечението на пациент през 2017 година е 10 000 лева като цяло, то средната стойност за лечението на един пациент с новите молекули в онкологията за последните пет години достига 40 000 лева.

Разходът сам по себе си не е най-важното, тъй като от далеч по-съществено значение е дали новата терапия превъзхожда и дава качествено по-добър терапевтичен резултат от старата, т.е. дали повишава преживяемостта спрямо стандартната терапия или пък води до пълно излекуване, което досега не е било възможно и т.н.

Не по-малко важно е обаче и как се предписва тя, предпочитана ли е пред старата само и единствено заради определени ползи по отношение на терапевтичните резултати или поради други субективни фактори от страна на лекарите, които изписват съответната терапия в увеличения брой клиници и отделения по медицинска онкология в страната.

Освен това анализ на НЗОК от миналата година показва големи разлики от до десет пъти в стойността за лечението на един онкоболен в различните болници в страната, като най-скъпото лечение не е в университетски болници.

Разходите за новите молекули се увеличават няколко пъти след навлизането им

Конкретно в онкологията, ръстът в разходите безспорно се дължи на навлизането на иновативните и скъпоструващи терапии, които качват стойността за лечението на пациентите. Данните на НЗОК показват, че след първата година от навлизането им, разходите за новите молекули в следващите 2-3 години нарастват от 2 до 6 пъти. Ето защо е напълно логично на фона на така изразената финансова токсичност, НЗОК да търси различни варианти за оптимизиране на бюджета с цел съкращаване на разходите и появата на нови и по-скъпи молекули след отпадането на мораториума за новите молекули.

За 2014 г. например, нови молекули в областта на онкологията са генерирани разход от близо 4.5 млн. лева. Същите тези молекули през втората година от навлизането им поради увеличаването на броя пациенти, лекувани с тях, генерират 11.6 млн лева. Въпреки че броят на пациентите, лекувани със

съответните „нови“ молекули се увеличава и през следващите години, генерираните разходи вече леко намаляват поради ценовата ерозия, причинена от вътрешна и външна конкуренция – съответно 10.6 млн лева за третата година от навлизането им и 9.7 млн лева за четвъртата.

Естествено, скокът в разходите за онкологични терапии не е еднозначен, тъй като с назначаването на новите иновативни терапии се освобождава ресурс от старите, с които би се лекувал пациентът. Само по себе си обаче удвояването на разхода за лечението на един онкоболен за 5 години е достатъчно красноречив за тенденцията.

Иновациите в онкологията би трябвало да доведат до по-добри резултати по отношение на ефекта от лечението и съответно преживяемост. Това не винаги отговаря на реалните факти предвид корелациите за заболяемост, смъртност, DALYs, YLDs, YLLs (табл. 22). Данните за 2020 следват същите тенденции.

Табл. 22 Заболяемост, смъртност, DALYs, YLDs, YLLs за България, Европа и света, 2017 и 2019 г. (Източник: Global Burden of Diseases data base, 2019).

Белодробен карцином (възрастово-стандартизирани показатели на 100 000 население)	България		Европа		Света	
	2017	2019	2017	2019	2017	2019
Заболеваемост	70.5	69.7	54.4	55.2	29.7	29.2
Болестост	83.6	82.7	77.1	77.9	39.5	45.1
Смъртност	67.1	66.4	49	49.8	25.3	26.4
Години живот, загубени поради преждевре-менна смъртност и инвалидност (DALYs)	1706	1680	1092	1102	573	593
Години, преживяни в инвалидност (YLDs)	16.2	16.1	13	13.2	6.7	7.0
Години загубен живот (YLLs)	1690	1664	1080	1088	567	585

ДИСКУСИЯ

Днес редица иновативни лекарства ни обещаваат подобрене в терапевтичните резултати и в повечето случаи фактите са в подкрепа на тази теза. В ерата на иновациите в онкологията именно иновативните терапии са ключът към по-добрите лечебни стратегии. Все по-често, ново поколение противотуморни лекарства против рак води до трайни ремисии и потенциално лекува. По-конкретно, разработването на нови лекарства за рак води до по-благоприятни профили на токсичност, повишено удобство, свързано особено с употребата на перорални средства. Така променящият се алгоритъм на лечение намери своето място и при терапевтичното поведение при недребноклетъчния белодробен карцином като даде нова надежда за подобряване на преживяемостта.

Ентузиазмът на лекари и пациенти обаче често е попарен от реалната финансова тежест, която тези скъпи лекарства оказват върху здравната система, като често цената не винаги е пропорционална на резултатите. Въпреки че разходите за лекарства могат да бъдат големи, те са само един от многото разходи, пред които са изправени пациентите с онкологично заболяване. Именно терминът финансова токсичност описва отрицателното въздействие на разходите за лечение на рак върху благосъстоянието на пациентите.

В световен мащаб цената е една от основните причини, поради които на пациентите се отказва достъп до по-новите противотуморни лекарства. Затова в реалната практика се търсят методи за оптимизирането на разходите. Тук като такъв вариант приложение намират скалите на европейското и американското онкологични дружества (ESMO, ASCO) съответно скалите за клинична полза ESMO-MCBS и ASCO-VF, за да покажат ясно кои лекарства осигуряват най-голяма полза за пациентите. Показвайки кои лекарства е най-вероятно да си струват по-високата цена, можем да се надяваме на подобрене в достъпа до лекарствата с най-голяма цена, така че пациентите да получават стандартизирана, оптимална терапия, където и да живеят. По отношение на тирозин киназните инхибитори в лечението на белодробния

карцином прави впечатление изключително високият резултат и по двете скали, което се асоциира с повече предимства и ползи за пациентите, а с това и с по-добри резултати, въпреки високата цена.

Навлизането на генерични лекарства на пазара обикновено оказва значително влияние върху ефективността на разходите на лекарството и е друг метод за оптимизиране на разходите. Използването на генерични алтернативи вместо оригинални лекарства вече е определено като ключова област за намаляване на разходите в неонкологични здравни заведения, като първична помощ и кардиология, а вече е факт и в онкологичната клинична практика, макар все още да съществува известна доза на предубеденост сред здравните специалисти. Лечението на пациентите с белодробен карцином в България освен терапевтично и диагностично предизвикателство за медиците, поради наблюдаваната висока заболяемост и смъртност е логично, на фона на скъпите иновативни лечебни стратегии, да представлява и сериозен финансов проблем за здравната система. Това прави анализа на позиционирането на генеричните спрямо иновативните ТКИ за лечението на белодробния карцином в българската клинична практика изключително ценен, успоредно на оценката на финансовата токсичност на онкологичните терапии в България.

Генеричните лекарства играят важна роля в европейската здравна система и икономика. Не само, че генеричните лекарства влияят върху пазара (принос към предлагането на пазара), бюджета (значителни спестявания на разходи) и макроикономическия сектор (заетост, инвестиции), но също така те влияят положително на пациентите, като подобряват здравните им резултати и придържането към лечението.

На база проведения от нас анализ прави впечатление, че предпочитанията за приложението на генеричен или оригинален продукт са съпоставими при двата изследвани тирозин киназни инхибитора – съответна Iressa/gefitinib и Tarceva/erlotinib. Въпреки че като цяло се приема, че генериците са съпоставими по ефективност на оригиналните лекарствени продукти (но за сметка на това цената им е по-ниска, което оправдава и по-голямото им приложение на фона на нарастващата финансова тежест на онкологичните терапии), все още оригиналният лекарствен продукт е предпочитан от немалка

част от интервюираните – от подгруповия анализ става ясно, че това са основно лекарите. Влияние за това разпределение има и по-малкото познаване на структура, съставки, методология на производство и бионаличност на лекарството от страна на лекарите в сравнение с фармацевтите и чисто личното им предпочитание да работят с иновативни лекарствени продукти, на които се базират и съответните клинични проучвания предвид медицината на доказателствата.

Тъй като системите на здравеопазване са под все по-голям натиск да предоставят подобрения в здравеопазването, разходите стават непосилни, а бюджетите са под натиск. За да създадат финансова гъвкавост, е необходимо разработването, внедряването и постепенното увеличаване на използването и на нов модел за заместване на иновативните лекарства (където това е възможно).

Модифицирането на конвенционалните аналитични модели за ефективност на разходите, за да бъдат широко приложими, е потенциално решение за посрещане на нуждите на лицата, вземащи решения и политики, за оценка на иновативните терапии за всеки отделен случай, което от своя страна адресира постоянните ограничения на ресурсите на квалифициран труд и финансиране. Различни прилагани в редица Европейски държави модели за икономическа оценка могат да бъдат разпространени като ефективни и достъпни инструменти, изискващи по-малко потребителски опит за предоставяне на смислена информация, базирана на стойност от местно приложими и базирани на населението изходни стойности.

Повечето европейски държави регулират цените на генеричните лекарства, като използват политически инструменти като външно и вътрешно референтно ценообразуване, главно за намаляване на разходите за лекарства и генериране на спестявания, които могат да се използват за разширяване на достъпа както до иновативни, така и до генерични лекарства.

Здравната система на България е изправена едновременно пред няколко големи предизвикателства. Населението на страната има най-ниска продължителност на живота в ЕС през 2021 г. и тревожно високо разпространение на поведенчески рискови фактори (тютюнопушене, алкохолна

злоупотреба, нарастващо затлъстяване), както и силно застаряло население, недостиг на работна сила и ниски разходи за здравеопазване. България ще трябва да избере разумно как да изразходва стратегически ограничените си ресурси и да поддържа устойчивостта на здравната система. Здравната система не е ефективна за намаляване на податливата или предотвратима смъртност, което се отразява в постоянно висока смъртност от заболявания като сърдечно-съдови заболявания и нарастваща смъртност от рак, диабет и незаразни заболявания.

Финансирането на здравеопазването се характеризира с ниски общи разходи, както и с много високи плащания от джоба на пациента. Въпреки че ръстът на разходите за здравеопазване изпреварва икономиката като цяло през последните години, приходната база се нуждае от разширяване, за да се защити от икономически сътресения, ниска заетост, голям неформален сектор и влошаващ се коефициент на зависимост поради застаряването.

Остава предизвикателство за здравната система в България как адекватно да се минимизират многократно нарастналите разходи за лекарства в онкологията с цел редуциране тежестта на финансовата токсичност и подобряване на контрола. Като се имат предвид всички тези фактори и нарастващите нужди от подобрения в здравеопазването и неговото финансиране, здравните власти предприемат редица активности за редуциране на разходите. Сред тях е проследяването на терапевтичния ефект от новите молекули с цел за тези лекарствени продукти да се събират данни от употребата им в практиката и в следствие резултатите да служат за преценка дали да продължат да се плащат от здравния фонд и не на последно място генеричната субституция включително и по отношение на онкологичните терапии стига тя да е терапевтично обоснована и възможна.

ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ

ИЗВОДИ

По задача 1:

1.1 Поддръжниците на генеричната субституция при приложението на EGFR ТКИ в лечението на белодробния карцином са ориентирани изцяло към позитивните ефекти на генеричните лекарствени продукти. Противниците – към неблагоприятните последици, а колебаещите се – към контрола и проверката.

1.2 Обособени са условни профили на медицинските специалисти, които попадат във всяка група и на база резултатите от проведеня анализ могат да се разграничат следните профили:

- Профил на поддръжниците на генеричните лекарства: Това са преди всичко фармацевти, които работят в аптеки или фармацевтични компании без значение с каква форма на собственост, разположени главно в София.
- Профил на противниците на генеричните лекарствени продукти: Преди всичко лекари, които работят в отделения, в лечебни заведения – държавна собственост, разположение извън София.
- Профил на колебаещите се: Преди всичко фармацевти, работещи в София.

По задача 2:

2.1 По голяма част от анкетирани предпочитат генеричен спрямо иновативен продукт, но сред привържениците на оригиналния продукт основно превалират лекарите.

2.2 По отношение предпочитанията за изписване на Tarceva (оригинално лекарство) или erlotinib (генерични еквиваленти) се наблюдава слабо превалиране на предпочитанията към erlotinib спрямо Tarceva. Сходно е разпределението при Iressa и gefitinib.

По задача 3:

3.1 Разходите за онкологични лекарства на месец в САЩ са били средно 2,31 пъти по-високи от техните съответстващи средни разходи в петте разглеждани европейски държави.

3.2 Няма връзка между разликата в цените между американските и средните европейски ценови листи и ASCO-VF или ESMO.

По задача 4:

4.1 При многократни анализи на измерванията на тези лекарства, одобрени за лечението на недребноклетъчен белодробен карцином, събрани във всички оценени страни, не открихме значителна разлика в месечните разходи за лечение между лекарства с висока клинична полза в сравнение с ниска полза според ASCO-VF ($p = 0.25$) и ESMO-MCBS ($p = 0.25$).

По задача 5:

5.1 Въпреки намаляването на населението в България тенденцията за увеличаване на новодиагностицираните случаи на онкологични заболявания се запазва.

5.2 Наблюдава се тенденция за увеличаване броя на частните лечебни заведения, в които се лекуват и съответно се използва онкологична терапия.

5.3 За последните пет години се отчита двоен ръст на разходите за лекарствена терапия.

5.4 Разходите за новите молекули се увеличават няколко пъти след навлизането им.

5.5 Видимото нарастване на разходите обуславя необходимостта въвеждането и приложението на генеричните лекарствени продукти в онкологията

ПРЕПОРЪКИ

Лекарствената политика има стратегическо влияние върху общественото здраве. Тя е свързана с осигуряване на населението на достатъчни по обем и необходими за лечение лекарствени продукти, както и създаването на благоприятна среда за развитие на необходимата му фармацевтична грижа. Съвременните подходи за лекарствена политика са важен фактор за управлението на публичните разходи в здравеопазването, осигуряването на достъп до терапия за нуждаещите се пациенти и гарантиране на финансовата стабилност на здравните системи. Настоящите препоръки имат за цел подобряване качеството на живот на българските граждани, чрез подобряване на достъпа до лекарствени продукти.

Все още в България не са възприети лекарствените политики, които гарантират дългосрочни резултати относно подобряване на ефективността на разходите чрез регулиране на търсенето и предлагането на лекарствени продукти – промени в модела на предписване с цел ускоряване на генеричното навлизане, фармацевтично генерично заместване, споразумения за споделяне на риска, политики за обратно заплащане и др.

Липсата на цялостен комплекс от лекарствени стратегии в България води до нежелани резултати на непрекъснато значително увеличаване на публичните разходи за лекарствени продукти. Препоръките за актуализиране на лекарствените политики в България, с цел намаляване на публичните и частните разходи за лекарствени продукти са следните:

1. Препоръки към Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ)

В България органът, който извършва оценка по отношение на безопасността, качеството и ефикасността на лекарствените продукти, с оглед издаване на разрешение за употреба е Изпълнителната агенция по лекарствата. ИАЛ поема основната организация на процесите по регулиране, регистрация на нови лекарствени средства на управленско равнище.

Очертани са следните препоръки:

- При включване на иновативни лекарствени продукти в Позитивен лекарствен списък задължително да се сключват споразумения за споделяне на риска. В случаите, когато постмаркетинговите проучвания не потвърдят резултатите за терапевтичната ефикасност и безопасност от рандомизираните клинични изпитвания, притежателите на разрешенията за употреба да възстановяват публичните ресурси за лекарствените продукти.

- Иновативни лекарствени продукти с неблагоприятни показатели за разходна ефективност (съотношение на разходи и терапевтични резултати) не се включват в Позитивен лекарствен списък и не се реимбурсират от публичната здравна система.

- Създаване на специализирана структура с функции по оценка на здравни технологии и фармако-икономически анализ в нашата страна, която да е със статут на Държавна агенция с цел постигане на независимост и безпристрастност.

2. Препоръки към Националната Здравноосигурителна Каса (НЗОК)

НЗОК следва като платец да се ангажирана в процеса по навлизане на нови генерични медикаменти, нивото на тяхното реимбурсиране и достъпността им до пациентите. Препоръки към институцията:

- Включването на иновативни терапии е свързано с високи разходи. В тази връзка е необходимо въвеждането на договори и схеми за споделяне на риска, с цел органичаване на бюджетното въздействие, които да бъдат сключвани от платеща в случай на договаряне на приемливи условия и да са предпоставка за включване на терапията в реимбурсната система.

- Постоянен процес на оценка на настоящите лечения, информацията относно разходите и пр. Тази информация в момента е трудно достъпна, и е трудно да се направи

анализ и оценка без участието на експерти от НЗОК.

- Постоянен процес на оценка на съществуващите лекарствени продукти, техните алтернативи, достъпност и наличност в страната.

- НЗОК трябва да подпомага процеса чрез съвместни дейности с обучаващите институции по обществено здравеопазване с цел разширяване на знания и колаборация между бъдещите експерти и институцията.

3. Препоръки към Министерство на здравеопазването

- Нужда от промени в законовата и нормативна база - предписването на лекарствени продукти се извършва предимно по търговско наименование както в болниците, така и в амбулаторната помощ, като не се разрешава заместване в аптеката за лекарства по рецепта, които се покриват от Националната Здравноосигурителна Каса (НЗОК). В резултат от това много рецепти се пишат и отпускат по търговски наименования, които са по-скъпи от референтната или сравнителната цена, което увеличава разходите за пациентите и здравната система. Следва да се помисли както за задължително предписване по международно непатентно наименование (INN), така и за даване на фармацевтите правото да заместват оригинална търговска марка с

генерично лекарство при отпускането. В случаите, когато е написана рецепта за лекарство, което има генеричен конкурент, пациентите следва да имат правото да го получат.

4. Препоръки към медиите

- За активна политика по отношение на генериците също е необходимо да се предприемат кампании за информираност, за да се насърчи широкото приемане на генеричните лекарства сред пациентите и предписващите. Следва да се разработи програма за промоция на безопасността и качеството на генеричните лекарства, за повишаване на информираността относно действителната себестойност на лекарствата и за възможностите да се спестят пари чрез избор на генерични варианти в аптеката.

- За да може обществото да се възползва най-ефективно от периодичното намаляване на цените на лекарствените продукти е необходимо да се създаде механизъм, чрез който да се гарантира, че всеки пациент е информиран за най-евтиния лекарствен продукт, принадлежащ към международното непатентно наименование, необходимо за лечението му.

ПРИНОСИ

1. Проучено е мнението на две професионални групи с най-голямо влияние при определяне на лекарствената политика и на терапията на пациентите с белодробен карцином - лекари и фармацевти и са идентифицирани демографските и професионални профили на пропонентите и на противниците на генеричните лекарства.
2. Проучени са тенденциите за развитие на онкологичната помощ в България, в това число и тези за разходи за онкологични лекарства и на база на тях са формулирани ключови положения за позициониране генеричното заместване в онкологията и намаляване на разходите за лекарства.

3. На база задълбочени анализи генеричните медикаменти в онкологията се позиционират като адекватен модел за заместване на иновативните лекарства и за внедряването и постепенното увеличаване на използването им (където това е възможно).

Библиография:

1. *Ou SH, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Prognostic factors for survival of stage I nonsmall cell lung cancer patients: a population-based analysis of 19,702 stage I patients in the California Cancer Registry from 1989 to 2003. Cancer (2007) 110:1532–41. doi: 10.1002/cncr.22938*
2. *Akinyemiju TF, Genkinger JM, Farhat M, Wilson A, Gary-Webb TL, Tehranifar P. Residential environment and breast cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer (2015) 15:191. doi: 10.1186/s12885-015-1098-z*
3. *Van der Heyden JH, Schaap MM, Kunst AE, Esnaola S, Borrell C, Cox B, et al. Socioeconomic inequalities in lung cancer mortality in 16 European populations. Lung Cancer (2009) 63:322–30. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.06.006*
4. *Forrest LF, Sowden S, Rubin G, White M, Adams J. Socio-economic inequalities in stage at diagnosis, and in time intervals on the lung cancer pathway from first symptom to treatment: systematic review and meta-analysis. Thorax (2017) 72:430–6. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209013*
5. *Forrest LF, Adams J, Wareham H, Rubin G, White M. Socioeconomic inequalities in lung cancer treatment: systematic review and meta-analysis. PLoS Med. (2013) 10:e1001376. doi: 10.1371/journal.pmed.1001376*
6. *Coleman MP, Rachet B, Woods LM, Mitry E, Riga M, Cooper N, et al. Trends and socioeconomic inequalities in cancer survival in England and Wales up to 2001. Br J Cancer (2004) 90:1367–73. doi: 10.1038/sj.bjc.6601696*

7. Sloggett A, Young H, Grundy E. *The association of cancer survival with four socioeconomic indicators: a longitudinal study of the older population of England and Wales 1981-2000. BMC Cancer (2007) 7:20. doi: 10.1186/1471-2407-7-20*
8. Smailyte G, Jasilionis D, Vincerzevskiene I, Shkolnikov VM. *Education, survival, and avoidable deaths in Lithuanian cancer patients, 2001-2009. Acta Oncol. (2016) 55:859–64. doi: 10.3109/0284186X.2016.1156739*
9. Migliorino MR, Santo A, Romano G, et al. *Economic burden of patients affected by non-small cell lung cancer (NSCLC): the LIFE study. J Cancer Res Clin Oncol. 2017 May;143(5):783–791.*
10. Andreas S, Chouaid C, Danson S, et al. *Economic burden of resected (stage IB-IIIa) non-small cell lung cancer in France, Germany and the UK: a retrospective observational study (LuCaBIS). Lung Cancer. 2018 Oct;124:298–309.*
11. Zhang X, Liu S, Liu Y, et al. *Economic burden for lung cancer survivors in Urban China. Int J Environ Res Public Health. 2017 Mar 15;14(3):E308.*
12. Kruse M, Hostenkamp G De *samfundsøkonomiske omkostninger ved kræft, sep. 2016, COHERE. 258*
13. Goldsbury DE, Weber MF, Yap S, et al. *Health services costs for lung cancer care in Australia: estimates from the 45 and up study. PLoS ONE. 2020;15(8):e0238018.*
14. Iachina M, Jakobsen E, Møller H, et al. *The effect of different comorbidities on survival of non-small cells lung cancer patients. Lung. 2015 Apr;193(2):291–297*
15. Islam KM, Jiang X, Anggondowati T, et al. *Comorbidity and survival in lung cancer patients. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015;24(7):1079–1085.*
16. Zarogoulidou V, Panagopoulou E, Papakosta D, et al. *Estimating the direct and indirect costs of lung cancer: a prospective analysis in a Greek university pulmonary department. J Thorac Dis. 2015 Feb;7(Suppl 1):S12–9.*
17. Darbà J, Marsà A. *The cost of lost productivity due to premature lung cancer-related mortality: results from Spain over a 10-year period. BMC Cancer. 2019;19(1):992.*

18. Vincent James Cogliano, Robert Baan, Kurt Straif, Yann Grosse, Béatrice Lauby-Secretan, Fatiha El Ghissassi, Véronique Bouvard, Lamia Benbrahim-Tallaa, Neela Guha, Crystal Freeman, Laurent Galichet, Christopher P. Wild, *Preventable Exposures Associated With Human Cancers, JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 103, Issue 24, 21 December 2011, Pages 1827–1839, <https://doi.org/10.1093/jnci/djr483>.*
19. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. *Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. Lancet Glob Health. 2016 Sep;4(9):e609-16. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7*
20. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. *Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016 Oct; 388 (10053):1659-1724.*
21. *WHO Report on Cancer 2020: setting priorities, investing wisely and providing care for all. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.*
22. *Globocan за 2020, <https://gco.iarc.fr>*
23. Mariotto, A. B. et al. *Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010–2020. J. Natl Cancer Inst. 103, 117–128 (2011).*
24. Goldstein, D. A. et al. *Global differences in cancer drug prices: a comparative analysis [abstract]. J. Clin. Oncol. 34 (Suppl.), LBA6500 (2016).*
25. Montagnana M, Lippi G. *Cancer diagnostics: current concepts and future perspectives. Ann Transl Med 2017;5;268.*
26. Валерианова, Т. Атанасов, М. Вуков, *Заболяемост от рак в България, 2014 и 2015*

27. Димитрова Н. Анализ и комплексна оценка на качеството на данните в Българския национален раков регистър. Дисертация за придобиване на научна и образователна степен доктор по медицина, научна специалност Онкология. 11.04.2013 г.
28. Freddie Bray BSc, MSc, PhD Jacques Ferlay ME Isabelle Soerjomataram MD, et al Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *A cancer Journal for clinicians*, Volume68, Issue6, 2020
29. Н. Чилингирова, Глава 1, Учебник по Онкология за студенти и лекари, под редакцията на Н. Чилингирова, Арбилис 2020.
30. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1243-1260
31. Kimura H, Matsui Y, Ishikawa A et al. Randomized controlled phase III trial of adjuvant chemo-immunotherapy with activated killer T cells and dendritic cells in patients with resected primary lung cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64: 51-59.
32. Huang YS, Yang JJ, Zhang XC et al. Impact of smoking status and pathologic type on epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124:2457- 2460.
33. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:P2149-2158.
34. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947-957.
35. Nakamura A, Inoue A, Morita S, et al. Phase III study comparing gefitinib monotherapy (G) to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed (GCP) for untreated patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009). *J Clin Oncol*. 2016;38(suppl; abstr 9005).
36. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib and erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med*. 2005;2:e73

37. Ramalingam S, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, et al. Osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFRm advanced NSCLC:FLAURA. Presented at: 2017 ESMO Congress; September 9-12, 2017; Madrid, Spain. Abstract LBA2_PR.
38. US Food and Drug Administration. Crizotinib. November 21, 2013. <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm376058.htm> Accessed February 20, 2014.
39. Camidge RD, Peters S, Mok T, et al. Updated efficacy and safety data from the global phase II ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *J Clin Oncol*. 2016;38(suppl; abstr 9043).
40. Mok TS, Kim D, Wu Y, et al. Overall survival (OS) for first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK+ lung cancer: updated results from PROFILE 1014. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl 5):v605-v649. doi: 10.1093/annonc/mdx440.
41. Camidge RD, Peters S, Mok T, et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *J Clin Oncol*. 2016;38(suppl; abstr 9043).
42. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(2):1963-1971. doi: 10.1056/NEJMoa1406766.
43. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1307-1316. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30679-4.
44. Declerck S, Vansteenkiste J. Immunotherapy for lung cancer: ongoing clinical trials. *Future Oncol* 2014; 10: 91-105.
45. Anagnostou VK, Brahmer JR. Cancer Immunotherapy: A Future Paradigm Shift in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 976-984.
46. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29 (Suppl. 4): iv192-iv237.

47. Maurer LH, Pajak T, Eaton W et al. Combined modality therapy with radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy in limited small-cell carcinoma of the lung: a Phase III cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1985; 3: 969-976.
48. Ratto GB, Costa R, Maineri P et al. Neo-adjuvant chemo/immunotherapy in the treatment of stage III (N2) non-small cell lung cancer: a phase I/II pilot study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 24: 1005-1016.
49. Risch A, Plass C. Lung cancer epigenetics and genetics. *Int J Cancer* 2008; 123: 1-7
50. D'Antonio C, Milano A, Righini R et al. Pharmacogenomics in lung cancer chemotherapy: a review of what the oncologist should know. *Anticancer Res* 2014; 34: 5241-5250.
51. Gong C, Zhang Y, Shankaran H, Resat H. Integrated analysis reveals that STAT3 is central to the crosstalk between HER/ ErbB receptor signaling pathways in human mammary epithelial cells. *Mol Biosyst* 2015; 11: 146-158.
52. Schott AF, Perou CM, Hayes DF. Genome medicine in cancer: what's in a name? *Cancer Res.* 2015;75(10):1930-1935.
53. Eisenstein M. Personalized medicine: Special treatment. *Nature* 2014; 513: S8-9.
54. Krzyszczyk P, Acevedo A, Davidoff EJ, Timmins LM, Marrero-Berrios I, Patel M, et al. The growing role of precision and personalized medicine for can
55. Ciardiello, F., Arnold, D., Casali, P. G., Cervantes, A., Douillard, J. Y., Eggermont, A., Eniu, A., Mcgregor, K., Peters, S., Piccart, M., Popescu, R., van Cutsem, E., Zielinski, C., & Stahel, R. (2014). Delivering precision medicine in oncology today and in future—the promise and challenges of personalised cancer medicine: A position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). *Annals of Oncology*, 25(9), 1673-1678.
56. Yates LR, et al. The European Society for Medical Oncology (ESMO) Precision Medicine Glossary *Annals of Oncology*. 2017;0:1-6.
57. Kelly H, Ferry D, Hammond L et al. ZD1839 (Iressa), an oral EGFR-TKI (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor): pharmacokinetic results of a phase I study in patients with advanced cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2000;41:612.

58. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet.* 2016;17(6):333-351.
59. Chan BA, Hughes BG. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(1):36-54.
60. Yan L, Zhang W. Precision medicine becomes reality - tumor type-agnostic therapy. *Cancer Commun(Lond).* 2018;38(1):6. Published 2018 Mar 31.
61. Lynch, T. J. et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.* 350, 2129–2139 (2004).
62. Paez, J. G. et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304, 1497–1500 (2004).
63. Pao, W. et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 101, 13306–13311 (2004).
64. Mok, T. S. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 361, 947–957 (2009).
65. Rosell, R. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 13, 239–246 (2012).
66. Yu, H. A. et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin. Cancer Res.* 19, 2240–2247 (2013).
67. Terai, H. et al. Activation of the FGF2-FGFR1 autocrine pathway: a novel mechanism of acquired resistance to gefitinib in NSCLC. *Mol. Cancer Res.* 11, 759–767 (2013).
68. Ercan, D. et al. Reactivation of ERK signaling causes resistance to EGFR kinase inhibitors. *Cancer Disco.* 2, 934–947 (2012).
69. Takezawa, K. et al. HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFR T790M mutation. *Cancer Disco.* 2, 922–933 (2012).

70. Park, J. H. et al. Activation of the IGF1R pathway potentially mediates acquired resistance to mutant-selective 3rd-generation EGF receptor tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 7, 22005–22015 (2016).
71. Kim, W. J. et al. Histological transformation from non-small cell to small cell lung carcinoma after treatment with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor. *Thorac. Cancer* 6, 800–804 (2015).
72. Choueiri, M. Cancer drug prices as high as a Ferrari... per year! *Cancer docs* <https://cancerdocs.org/blog/cancer-drug-cost-ferrari/> (2016).
73. Kliff, S. 8 facts that explain what's wrong with American health care. *PNHP.org* <http://www.pnhp.org/news/2014/september/8-facts-that-explain-what%E2%80%99s-wrong-with-american-health-care> (2014).
74. Bach PB. New math on drug cost-effectiveness. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1797-1799.
75. Bach PB. Walking the tightrope between treatment efficacy and price. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):889-890.
76. Bach PB, Mirkin JN, Luke JJ. Episode-based payment for cancer care: a proposed pilot for Medicare. *Health Aff (Millwood).* 2011;30(3):500-509.
77. Bach PB, Pearson SD. Payer and policy maker steps to support value-based pricing for drugs. *JAMA.* 2015;314(23):2503-2504.
78. Langreth R. Quicktake: drug prices. *Bloomberg.* Feb 5, 2019. <https://www.bloomberg.com/quicktaker/drug-prices> (accessed Feb 9, 2020).
79. Mauri L, D'Agostino RB Sr. Challenges in the design and interpretation of noninferiority trials. *N Engl J Med* 2017; **377**: 1357–67.
80. Centers for Medicare and Medicaid Services. National health expenditure projections 2018–2027. <https://www.cms.gov/research-statistics-data-and-systems/statistics-trends-and-reports/nationalhealthexpenddata/nationalhealthaccountsprojected.html> (accessed Feb 9, 2020).

81. Bach PB. *Insights into the increasing costs of cancer drugs. Clin Adv Hematol Oncol* 2019; **17**: 287–98.
82. Hwang TJ, Dusetzina SB, Feng J, et al. *Price increases of protected- class drugs in Medicare Part D, relative to inflation, 2012–2017. JAMA* 2019; **322**: 267–69.
83. Eurostat *Statistics Explained. Healthcare expenditure statistics: development over time.* https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Healthcare_expenditure_statistics#Developments_over_time (accessed Feb 9, 2020).
84. Vokinger KN, Muehlematter UJ. *Accessibility of cancer drugs in Switzerland: time from approval to pricing decision between 2009 and 2018. Health Policy* 2020; **124**: 261–67.
85. Bach PB, Pearson SD. *Payer and policy maker steps to support value- based pricing for drugs. JAMA* 2015; 314(23): 2503–2504.
86. Koehler M, Donnelly ET, Kalanovic D et al. *Pragmatic randomized clinical trials: a proposal to enhance evaluation of new cancer therapies with early signs of exceptional activity. Ann Oncol* 2016; 27(7): 1342–1348.
87. Miller KL, Lanthier M. *Regulatory watch: innovation in biologic new molecular entities: 1986–2014. Nat Rev Drug Discov* 2015; 14(2): 83–83.
88. Kantarjian HM, Fojo T, Mathisen M, Zwelling LA. *Cancer drugs in the United States: Justum Pretium—the just price. J Clin Oncol* 2013; 31(28): 3600–3604.
89. Kesselheim AS, Wang B, Franklin JM, Darrow JJ. *Trends in utilization of FDA expedited drug development and approval programs, 1987–2014: cohort study. BMJ* 2015; 351: h4633.
90. Kesselheim AS, Tan YT, Avorn J. *The roles of academia, rare diseases, and repurposing in the development of the most transformative drugs. Health Aff (Millwood)* 2015; 34(2): 286–293.

91. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, et al. American Society of Oncology Statement: a conceptual framework to assess the value of cancer treatment options. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 2563–77.
92. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS et al. Updating the American Society of Clinical Oncology value framework: revisions and reflections in response to comments received. *J Clin Oncol* 2016; 34(24): 2925–2934.
93. Cherny NI, de Vries EGE, Dafni U, et al. Comparative assessment of clinical benefit using the ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 and the ASCO Value Framework Net Health Benefit Score. *J Clin Oncol* 2019; **37**: 336–49.
94. Paggio JCD, Azariah B, Sullivan R et al. Do contemporary randomized controlled trials meet ESMO thresholds for meaningful clinical benefit? *Ann Oncol* 2017; 28(1): 157–162.
95. Generic Drugs Market Forecast 2019-2029
www.visiongain.com/industries/pharma
96. КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА tarceva (erlotinib),
<https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/>
97. КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА Iressa (gefitinib),
<https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/>
98. Sandler A. Clinical experience with HER1/EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *Oncology (Williston Park)* 2003;17(suppl 12):17–22.
99. U.S. Food and Drug Administration. Tarceva® (erlotinib tablets). Washington, DC: US Government Printing Office; 2004:1–21.
100. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 2001;19:3267– 3279.
101. Kris M, Ranson M, Ferry D et al. Phase I study of oral ZD1839 (Iressa), a novel inhibitor of epidermal growth factor tyrosine kinase (EGFR- TK):

Дисертационен труд

Моля в следващата таблица да изразите Вашето съгласие или несъгласие с посочените твърдения:

Твърдение	Напълно съгласен	Огчасти съгласен	неутрален	Огчасти несъгласен	Напълно несъгласен
Всеки генеричен лекарствен продукт е терапевтично еквивалентен на респективния иновативен продукт.					
Всеки генеричен лекарствен продукт е терапевтично еквивалентен на съответния друг генеричен такъв (със същия INN).					
Твърдение	Напълно съгласен	Огчасти съгласен	неутрален	Огчасти несъгласен	Напълно несъгласен
Всеки генеричен лекарствен продукт е биоеквивалентен на респективния иновативен продукт.					
Нужда се от повече информация за резултатите за биоеквивалентност на генеричните продукти.					
Всеки генеричен лекарствен продукт трябва да има същата лекарствена форма (таблетки, капсули) като респективния иновативен продукт.					
Генеричните лекарствени продукти са с по-ниско качество от респективните иновативни.					
Генеричните лекарствени продукти са по-малко ефективни от респективните иновативни продукти.					
Генеричните лекарствени продукти причиняват повече НЛР (нежелани лекарствени реакции) от респективните оригинални продукти.					

Генеричните лекарствени продукти са с по-ниска цена от съответните оригинални такива.					
Законът прилага същите изисквания за безопасност както към генеричните, така и към оригиналните продукти.					
Една и съща гаранция за качество на производството се изисква както за генеричните, така и за оригиналните лекарствени продукти.					
Генеричната субституция намалява цената на лечението на пациентите					

Запознатост с името на оригиналния продукт:

Лекарство	наименование на оригинален продукт	не знам
Gefitinib		
Erlotinib		

Предпочитам приложението на:

1. Tarceva
2. Erlotinib

Предпочитам приложението на:

1. Iressa
2. Gefitinib