

МЕНИДЖМЪНТ В ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО MANAGEMENT IN HEALTHCARE

МЕТААНАЛИЗ НА ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКИ ОЦЕНКИ НА ЦЕЛЕВИ ОНКОЛОГИЧНИ ТЕРАПИИ, БАЗИРАНИ НА ТИРОЗИНКИНАЗНИ ИНХИБИТОРИ – ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА АКТУАЛИЗАЦИЯ И ПРИЛОЖЕНИЕ В БЪЛГАРИЯ

Т. Веков¹ и С. Джамбазов²

¹Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Плевен

²Факултет по обществено здраве, Медицински университет – София

A METAANALYSIS OF PHARMACOECONOMIC ASSESSMENTS OF TARGETED ONCOLOGICAL THERAPIES BASED ON TYROSINE KINASE INHIBITORS – OPPORTUNITIES FOR UPDATING AND APPLICATION IN BULGARIA

T. Vekov¹ and S. Dzhabazov²

¹Faculty of Public Health, Medical University – Pleven

²Faculty of Public Health, Medical University – Sofia

Резюме:

Цел на изследването е анализ на разходната ефективност на целеви орални онкологични терапии, базирани на тирозинкиназни инхибитори (ТКИ), за подпомагане решенията на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти в България относно включване на ТКИ терапии в Позитивен лекарствен списък (ПЛС). Извършено е литературно търсене в следните бази данни: PubMed, Cochrane Library и докладите, публикувани по НТА програмата в Англия. В изследването са включени само проучвания, публикувани през последните 5 години и отговарящи на добрите практики за представяне и докладване на фармакоикономически оценки. Обхванати са публикуваните данни за разходната ефективност на 16 ТКИ терапии, от които 13 са включени в българския ПЛС (axitinib, crizotinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vemurafenib). За реимбурсирането на тези лекарствени продукти през 2014 г. НЗОК е платила над 80 млн. лв. Три от анализирания ТКИ терапии предстои да бъдат включени в ПЛС – bosutinib, regorafenib, ponatinib. Представени са обобщените резултати от метаанализа на фармакоикономическите оценки на ТКИ терапията по диагнози, техните разходно ефективни алтернативи и усвоените публични средства от бюджета на НЗОК през 2014 г. Адаптирането и актуализирането на данните от фармакоикономическите оценки би повишило разходната ефективност на лекарствените терапии.

Ключови думи:

онкологични терапии, тирозинкиназни инхибитори, фармакоикономически оценки, терапевтични алтернативи, разходна ефективност

Адрес за кореспонденция:

*Проф. Тони Веков, Факултет по обществено здраве, МУ,
ул. „Св. Кл. Охридски“ № 1, 5800 Плевен, e-mail: t.vekov.mu.pleven@abv.bg*

Summary:

The study is aimed at an analysis of cost effectiveness of targeted oral oncological therapies based on tyrosine kinase inhibitors (TKIs) to support the decisions of the National Committee on Prices and Reimbursement of Medicinal Products in Bulgaria regarding inclusion of TKIs therapies in the Positive Medicinal List (PML). Literature search within data bases was made as follows: PubMed, Cochrane Library and reports published on UK HTA Programme. The

<p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>study only included trials published in the last 5 years and following the good practices in presentation and reporting of pharmacoeconomic assessments. The published data for cost effectiveness of 16 TKIs therapies, 13 of which are included in the Bulgarian PML (axitinib, crizotinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vemurafenib), are embraced. In 2014 the National Health Insurance Fund paid 80 mln Levas for reimbursement of these medicinal products. Three of the analyzed TKIs therapies are expected to be included in the PML – bosutinib, regorafenib, ponatinib. The summarized results of a metaanalysis of pharmacoeconomic assessments of the TKIs therapies by diagnoses, their cost effective alternatives and adopted public expenses from budget of the National Health Insurance Fund are presented. Adaptation and update of the data on pharmacoeconomic assessments can raise cost effectiveness of medicinal therapies.</p> <p>oncological therapies, tyrosine kinase inhibitors, pharmacoeconomic assessments, therapeutical alternatives, cost effectiveness</p> <p><i>Prof. Toni Vekov, Faculty of Public Health, Medical University, 1, Sv. Kl. Ohridski St., Bg – 5800 Pleven, e-mail: t.vekov.mu.pleven@abv.bg</i></p>
--	--

ВЪВЕДЕНИЕ

Целевата онкологична терапия влияе на определена молекулна цел, която участва в растежа и прогресирането на тумора. Повечето целеви орални терапии се основават на малки молекули, които инхибират ензима тирозин киназа, отговорен за активирането на множество протеини в раковата клетка чрез сигнална трансдукция [1]. Активирането на протеините се реализира чрез тяхното фосфорилиране. Инхибирането на ензима тирозин киназа води до инхибиране на каталитичната активност на рецепторите на различни растежни фактори.

Многобройните тирозинкиназни инхибитори (ТКИ) днес се използват като ефикасни антиуорморни агенти, които блокират различни рецептори – HER2, EGFR, FGFR, PDGFR, VEGFR и др. [2].

Ефективността на ТКИ при лечение на онкологични заболявания варира в широки граници – от относително скромни ползи като лечението на колоректален карцином с regorafenib или лечение на бъбречноклетъчен карцином с razopanib до значително клинично подобрене с imatinib, водещо до дългосрочна ремисия при хронична миелоидна левкемия [3]. От перспективата на пациента целевите орални ТКИ терапии са по-удобни от инфузионните лекарствени терапии, което може да доведе до подобро качество на живот. От друга гледна точка обаче оралните терапии имат някои недостатъци спрямо инфузионните. Първо, отговорността за прилагането на лекарствената терапия се измества от болниците и онколозите към дома на пациента, където има малък или никакъв контрол на спазването на предписания дозов режим и неадекватен мониторинг на нежеланите ле-

карствени реакции. Второ, от гледна точка на финансиращите институции съществува осезаемо напрежение относно ръста на разходите, свързани с ТКИ терапиите и тяхната разходна ефективност. Много от тези терапии се оценяват в диапазона на няколко хиляди долара месечно и по този начин дългосрочното лечение с високоценови лекарствени продукти води до финансови дефицити на здравните системи [4].

Аналогични проблеми с разходната ефективност на ТКИ терапиите съществуват и в България. През 2012 г. в бюджета на Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) за лечение на онкологични заболявания бяха предвидени 57 млн. лв., през 2013 г. – 90 млн. лв., а през 2014 г. – 145 млн. лв. При това ежегодно се оказва, че дефицитът надхвърля 30% [5]. За 2015 г. в бюджета на НЗОК за онкологични терапии са предвидени 175 млн. лв. [6]. Така ръстът на тези разходи ежегодно надхвърля 70% в периода 2012-2015 г.

Високите цени на целевите ТКИ терапии предизвикват ожесточени дебати както в България, така и в икономически развитите страни. Например решението да се реимбурсира imatinib за пациенти с хронична миелоидна левкемия в Англия се критикува като „финансово решение без обществено оправдание“ [7]. Подобни тревоги се изразяват и в други страни с утвърдени постижения във фармакоикономическите оценки – реимбурсиране на vemurafenib при лечение на меланом в Австралия [8], на sorafenib за лечение на бъбречноклетъчен карцином в Канада [9] и др. Всички въпроси относно разходната ефективност на ТКИ терапиите мотивират редица изследователи да проучват съотношението на разходите и ползите. Липсва обаче изчерпателен анализ, кой-

то да даде актуална информация за разходната ефективност на всички ТКИ терапии и обективизиране на процеса по вземане на решения за реимбурсирането им в България.

ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Изчерпателен анализ на публикуваните данни относно разходната ефективност на целеви орални онкологични терапии, базирани на тирозинкиназни инхибитори. Целта на анализа е подпомагане на решенията на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти в България (НСЦРЛП) относно включване на ТКИ терапии в Позитивен лекарствен списък (ПЛС), както и адаптиране и актуализиране на данните от фармакоикономическите оценки.

МЕТОДИ

Извършено е литературно търсене в следните бази данни: PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), Cochrane Library (www.thecochranelibrary.com/view/index/html) и докладите, публикувани по HTA програмата в Англия (www.hta.ac.uk/scarchmonos.html). В изследването са включени само проучвания, публикувани през последните 5 години и отговарящи на добрите практики за представяне и докладване на фармакоикономически оценки. Обхванати са публикуваните данни за разходната ефективност на 16 ТКИ терапии. От анализиранияте ТКИ терапии 13 са включени в българския ПЛС (axitinib, crizotinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vemurafenib). За реимбурсирането на тези лекарствени продукти през 2014 г. НЗОК е

платила над 80 млн. лв. Три от анализиранияте ТКИ терапии предстои да бъдат включени в ПЛС – bosutinib, regorafenib, ponatinib.

Литературното търсене е извършено на база MeSH термини – международно непатентно наименование на лекарствените продукти, анализ на разходите, разходна ефективност, анализ разход/полезност, разходи за здравни грижи. Всички класифицирани данни са представени по категории, базирани на заболяването.

РЕЗУЛТАТИ

1. Рак на гърдата (РГ)

През 2007 г. lapatinib е одобрен за лечение на РГ (HER2+) в комбинация с capecitabine. Проведеното литературно търсене откри три проучвания на разходната ефективност, отговарящи на подбора за актуалност и добра практика. Всички анализи сравняват lapatinib + capecitabine vs. capecitabine за пациенти с РГ, който е прогресирал след терапия с trastuzumab (табл. 1). Общият преглед на резултатите стига до изводите, че lapatinib + capecitabine удължава преживяването средно с около 4 месеца при високи стойности на ICER. Следователно наличните данни от фармакоикономическите анализи показват, че ТКИ терапия с lapatinib + capecitabine вероятно не е разходно ефективна спрямо capecitabine самостоятелно за тази популация пациенти при общоприетите икономически прагове WTP (\$ 50 000-\$ 100 000/QALY). Към 2014 г. не са публикувани изследвания за разходната ефективност на lapatinib в комбинация с хормонална терапия или lapatinib vs. everolimus.

Таблица 1. Фармакоикономически анализи на ТКИ терапии при РГ

Автор, година	Целева популация	Основни параметри	Резултати
M. Machado et al., 2012 [10]	Жени с напреднал метастазен HER2 РГ след терапия с trastuzumab, LAP + CAP vs. CAP	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2010 Времеви хоризонт: 5 години Дисконтиране: 5% Подход: AUC	1,695 LY vs. 1,406 LY; 0,958 QALY vs. 0,769 QALY; Разход: \$ 54 146 vs. \$ 23 392 ICER: \$ 105 937/LY; \$ 128 560/PFY; \$ 161 755/QALY
T. Delea et al., 2013 [11]	Жени с напреднал метастазен HER2 РГ след терапия с TRA; LAP + CAP vs. CAP	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2008 Времеви хоризонт: 5 години Дисконтиране: 3,5% Подход: AUC	1,652 LY vs. 1,32 LY; 0,927 QALY vs. 0,737 QALY; Разход: \$ 46 669 vs. \$ 22 649 ICER: \$ 82 228/LY; \$ 101 777/PFY; \$ 126 313/QALY
T. Ebara et al., 2013 [12]	Жени с напреднал метастазен HER2 РГ след терапия с TRA; LAP + CAP vs. CAP	Перспектива: здравна Разходи: лекарства Референтна година: 2012 Времеви хоризонт: преди прогресиране Подход: моделиране с преки изчисления	8,4 месеца спрямо 4,4 месеца на PFS; Разход: \$ 22 430 поетапно нарастващ ICER: \$ 55 836/PFY

Използвани съкращения: AUC – площ под кривата, LAP – lapatinib, CAP – capecitabine, TRA – trastuzumab, LY – спечелена година живот, PFY – спечелена година живот без прогресиране, QALY – спечелена качествено регулирана година живот, PFS – преживяване без прогресиране

2. Хронична миелоидна левкемия (ХМЛ)

Този терапевтичен сегмент бележи най-голямото развитие на ТКИ терапиите през последното десетилетие, където съществуват пет лекарствени продукта от групата на ТКИ, одобрени за лечение на ХМЛ, съответно: imatinib (2001), dasatinib (2006), nilotinib (2007), bosutinib (2010), ponatinib (2012), които увеличават 10-годишната преживяемост на пациентите от 20 до 80%. В резултат на често развиващата се резистентност към монотерапията, дългосрочният контрол на заболяването изисква употреба на повече от един лекарствен продукт и внимателен мониторинг на спазването на лекарските предписания. Не така оптимистично изглеждат нещата по отношение на здравните разходи, които в САЩ нарастват от \$ 30 000 годишно за

imatinib до диапазона от \$ 92 000-\$ 138 000 годишно през 2012 г. за по-новите ТКИ терапии.

Breitsheidel et al. оценяват imatinib спрямо трансплантация на костен мозък като терапия от първа линия за ХМЛ. Авторите стигат до извода, че след дисконтиране ТКИ терапията с imatinib (\$ 92 821/QALY) е с високо ICER над общоприетите прагове от € 50 000/QALY. Други две идентифицирани проучвания (Reed et al., Chen et al.) сравняват imatinib спрямо конвенционална имунотерапия и заключават, че imatinib е разходно ефективен. Hoyle et al. сравняват две целеви ТКИ терапии – dasatinib и nilotinib, с високодозов режим на imatinib при пациенти с ХМЛ, чието заболяване прогресира след стандартни дози imatinib. Резултатите от фармакоикономическите анализи са представени в табл. 2.

Таблица 2. Фармакоикономически анализи на ТКИ терапии при ХМЛ

Автор, година	Целева популация	Основни параметри	Резултати
L. Breitsheidel et al., 2008 [13]	Новодиагностицирани пациенти ≤ 40 години; IMA vs. BMT-MUD	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2005 Времеви хоризонт: 5 години Дисконтиране: 3% Подход: MM	3,87 QALY vs. 3,12 QALY; Разход: \$ 245 185 vs. \$ 174 643 ICER: \$ 93 821/QALY
S. Reed et al., 2008 [14]	Новодиагностицирани пациенти с ХМЛ; IMA vs. IFN + LDAC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2006 Времеви хоризонт: 5 години Дисконтиране: 3% Подход: директно изчисляване на разходи	13,39 LY vs. 7,49 LY; 10,71 QALY vs. 5,18 QALY; Разход: \$ 609 587 vs. \$ 220 419 ICER: \$ 66 071/LY; \$ 70 474/QALY
Z. Chen et al., 2009 [15]	Новодиагностицирани пациенти с ХМЛ; IMA vs. IFN	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2009 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,5% Подход: директно изчисляване на разходи	6,3 LY поетапно нарастващи; 6,4 QALY поетапно нарастващи; Разход: \$ 132 285 поетапно нарастващи; ICER: \$ 20 945/LY; \$ 20 600/QALY
M. Hoyle et al., 2011 [16]	Пациенти с ХМЛ, резистентни към SDIMA; DAS vs. NIL vs. HDIMA	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2010 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,5% Подход: AUC	7,846 QALY vs. 7,63 QALY vs. 7,311 QALY; Разходи: \$ 346 612 vs. \$ 252 655 vs. \$ 270 015; NIL доминира HDIMA; DAS vs. HDIMA-ICER: \$ 143 294/QALY
O. Ghatnekar et al., 2010 [17]	Пациенти с ХМЛ, резистентни към SDIMA; DAS vs. HDIMA	Перспектива: обществена Разходи: директни и косвени Референтна година: 2008 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Подход: MM	6,37 LY vs. 5,69 LY; 5,19 QALY vs. 4,57 QALY; Разходи: \$ 701 230 vs. \$ 695 321; ICER: \$ 8801/LY; \$ 9562/QALY
M. Kluibenschaedl et al., 2014 [18]	Пациенти с ХМЛ, резистентни към SDIMA; BOS vs. NIL	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2014 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Подход: MM	Подобна ефикасност; Разходи: \$ 331 300/QALY vs. \$ 265 100/QALY

Използвани съкращения: LY – спечелена година живот, QALY – спечелена качествено регулирана година живот, IMA – imatinib, BMT-MUD – алогенен трансплантат на костен мозък от подбран нероднински донор; AUC – площ под кривата, INF – interferon alpha, LDAC – нискодозов сутарабин, HDIMA – вискодозов imatinib, MM – модел на Марков, SDIMA – стандартна доза imatinib, DAS – dasatinib, NIL – nilotinib, BOS – bosutinib, PON – ponatinib

Nilotinib доминира над високодозовия imatinib, но dasatinib не се счита за разходно ефективен (\$ 143 294/QALY). В друго проучване Ghatnekar et al. достигат до различни изводи, но при обществена перспектива dasatinib е разходно ефективен спрямо високодозовия imatinib (\$9562/QALY). Внимателният анализ на противоречащите си проучвания за dasatinib установи, че разликата в ICER се дължи на различия в идентифицирането и изчисляването на директните медицински разходи. Изследванията на по-новите ТКИ терапии като bosutinib (Kluibenschaedl et al.) показват, че ICER е твърде високо спрямо общоприетите прагове (\$ 331 300/QALY), като терапията с bosutinib не е разходно ефективна спрямо терапията с nilotinib. Липсват фармакоикономически доказателства за терапия с ponatinib при пациенти с ХМЛ и T3151 мутация, които са резистентни към imatinib, dasatinib и nilotinib.

В обобщение, imatinib се оказва разходно ефективен като терапия от първа линия спрямо интерферон, но това не е така, когато се сравнява с костномозъчна трансплантация. Разгледаните проучвания доказват, че nilotinib е разходно ефективен за пациенти с imatinib-резистентна ХМЛ и има известно доказателство, предполагащо, че dasatinib е разходно ефективен, ако

оценката се извършва от обществена перспектива. Bosutinib е разходно неефективен спрямо nilotinib при imatinib-резистентни пациенти.

Резултатите от разгледаните фармакоикономически оценки са силно чувствителни към цената на терапията с imatinib. В България съществуват няколко генерични аналога на imatinib, което понижава референтните цени към 2015 г. от 4930 лв. до 950 лв. за месечна терапия. Тази ситуация изисква актуализиране на данните от изследванията на разходната ефективност за nilotinib, dasatinib и bosutinib.

3. Гастроинтестинален стромален тумор (ГИСТ)

При лечение на ГИСТ са одобрени следните ТКИ терапии: imatinib (2002 г.) първоначално е одобрен за метастазни ГИСТ, като увеличава средната преживяемост на пациентите с 15 месеца. През 2006 г. sunitinib е одобрен за imatinib-резистентни ГИСТ, а през 2012 г. imatinib е одобрен за адювантна терапия след резекция на ГИСТ. През 2013 г. regorafenib е третата ТКИ терапия, одобрена от пациенти, резистентни към imatinib и sunitinib. Данните от идентифицираните фармакоикономически изследвания са представени в табл. 3.

Таблица 3. Фармакоикономически анализи на ТКИ терапии при ГИСТ

Автор, година	Целева популация	Основни параметри	Резултати
M. Sanon et al., 2013 [19]	Пациент с хирургично резектиран GIST – 1 година IMA vs. 2 години IMA	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2010 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Подход: MM	7,18 QALY vs. 9,30 QALY; Разходи: \$ 232 652 vs. \$ 322 652 ICER: \$ 60 887/LY; \$ 66 869/QALY
M. Majer et al., 2013 [20]	Пациенти с висок риск от рецидив на GIST – 3 години IMA vs. 1 година IMA	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2012 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 4% (разходи) 1,5% (QALY) Подход: MM	8,91 LY vs. 7,04 LY; 6,55 QALY vs. 5,18 QALY; Разходи: \$ 140 948 vs. \$ 93 062 ICER: \$ 25 640/LY; \$ 35 029/QALY
V. Mabasa et al., 2008 [21]	Пациенти с напреднал GIST, IMA vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2006 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: присъства само при анализ на чувствителността Подход: анализ на данни от раков регистър	66,7 месеца OS vs. 7,7 месеца OS; 45,3 месеца PFS vs 5,6 месеца PFS; Разходи: \$ 73 646/пациент vs. \$ 1608/пациент; ICER: \$ 14 652/LY
L. Paz-Ares et al., 2008 [22]	Пациенти с метастазирал нерезектируем GIST, след прогресиране или непоносимост към IMA; SUN vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2007 Времеви хоризонт: 6 години Дисконтиране: 3,5% Подход: MM	1,59 LY vs. 0,88 LY; 1,0 QALY vs. 0,55 QALY; Разходи: \$ 33 225 vs. \$ 2317; ICER: \$ 43 200/LY; \$ 70 124/QALY
I. Contreras-Hernandez et al., 2008 [23]	Пациенти с метастазирал нерезектируем GIST, след прогресиране или непоносимост към IMA; SUN vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2007 Времеви хоризонт: 5 години Дисконтиране: 5% Подход: MM	1,4 LY vs. 1,08 LY; Разходи: \$ 22 530 vs. \$ 2362; ICER: \$ 58 343/LY

Използвани съкращения: GIST – гастроинтестинален стромален тумор, BSC – най-добра конвенционална здравна грижа, IMA – imatinib, SUN – sunitinib, LY – спечелени години живот, ICER – поетапно нарастваща разходна ефективност, MM – модел на Марков, QALY – спечелени качествено регулирани години живот, OS – общо преживяване, PFS – преживяване без прогресиране, REG – regorafenib

Sanon et al. проучват времетраенето на ефектите от адювантна терапия с imatinib за ГИСТ и стигат до извода, че 2-годишното лечение с imatinib е разходно ефективно спрямо едногодишното лечение. Подобно заключение се постига и в изследването на Majer et al. Mabasa et al. сравняват imatinib с най-добрата конвенционална здравна грижа при пациенти с напреднал ГИСТ, които прогресират след терапията, и докладват, че imatinib е разходно ефективен. В други две проучвания се налагат изводите, че приложението на sunitinib при пациенти, които прогресират след лечение с imatinib, е разходно ефективно при сравнение с конвенционална терапия. Относно regorafenib последните клинични изпитвания през 2013 г. показват, че увеличава преживяемостта без прогресиране при резистентни ГИСТ към imatinib и sunitinib от 1,7 месеца до 7,4 месеца [24].

Липсват обаче данни за фармакоикономически оценки към началото на 2015 г.

Обобщените изводи от прегледа на публикуваните данни предполагат, че imatinib и sunitinib са разходно ефективни при ГИСТ, съгласно условията, при които са одобрени за приложение. Резултатите също са силно чувстви-

телни към цените на генеричните imatinib и трябва да бъдат адаптирани за България.

4. Хепатоцелуларен карцином (ХЦК)

Sorafenib е одобрен като ТКИ терапия от първа линия за напреднал ХЦК през 2007 г. Данните от фармакоикономическите оценки са представени в табл. 4. Vitale et al. констатират, че sorafenib е разходно ефективен спрямо най-добрата конвенционална здравна грижа в неадювантна постановка за пациенти с ХЦК, очакващи чернодробна трансплантация. Други четири анализа сравняват sorafenib с конвенционална терапия като лечение от първа линия за ХЦК. Всички проучвания използват моделиране, като три от тях установяват, че sorafenib е разходно ефективен. Единствено Ebara et al. смятат че sorafenib не е разходно ефективна терапия за ХЦК. Особеностите в този фармакоикономически анализ са, че авторите изчисляват само разходите за лекарствената терапия и изключват разходите, свързани с нежелани лекарствени реакции и контрол на заболяването след прогресиране. Общото заключение е, че повечето фармакоикономически оценки стигат до извода, че sorafenib е разходно ефективна терапия за одобрената си индикация – ХЦК.

Таблица 4. Фармакоикономически анализи на ТКИ терапии при ХЦК

Автор, година	Целева популация	Основни параметри	Резултати
A. Vitale et al., 2010 [25]	Пациенти с НСС, кандидати за LT с компенсирана цирроза, SOR vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2008 Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 3% Подход: MM	3,7 QALY vs. 3,41 QALY; ICER: \$ 87 154/QALY
B. Carr et al., 2010 [26]	Пациенти с напреднал НСС, SOR vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2007 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Подход: MM	1,58 LY vs. 1,05 LY; Разходи: \$ 49 244 vs. \$ 9453 ICER: \$ 75 670/LY
N. Muszbek et al., 2008 [27]	Пациенти с НСС, неподходящи за хирургично или локорегионално лечение, SOR vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2007 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 5% Подход: MM	1,52 LY vs. 1,03 LY Разходи: \$ 42 920 vs. \$ 9373; ICER: \$ 68 438/LY
C. Camma et al., 2013 [28]	Пациенти с НСС, които не реагират на локорегионално лечение, с добре компенсирана цирроза; SOR vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2012 Времеви хоризонт: 5 години Дисконтиране: 3% Подход: MM	0,59 LY поетапно нарастващи; 0,44 QALY поетапно нарастващи; Разходи: \$ 23 218 vs. \$ 4822; ICER: \$ 30 121/LY; \$ 40 203/QALY
T. Ebara et al., 2013 [12]	Пациенти с напреднал метастазен НСС, SOR vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: лекарства Референтна година: 2012 Времеви хоризонт: преди прогресиране Дисконтиране: няма Подход: моделиране с директни изчисления	10,7 месеца OS vs. 7,9 месеца OS; Разход: \$ 43 138 поетапно нарастващ, ICER: \$ 184 878/LY

Използвани съкращения: НСС – хепатоцелуларен карцином, LT – чернодробна трансплантация, SOR – sorafenib, BSC – най-добра конвенционална здравна грижа, LY – спечелени години живот, ICER – поетапно нарастваща разходна ефективност, MM – модел на Марков, QALY – спечелени качествено регулирани години живот, OS – общо преживяване, PFS – преживяване без прогресиране

5. Недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД)

Първата целева орална ТКИ терапия, одобрена за лечение на НДКРБД е gefitinib през 2003 г. През 2005 г. gefitinib е изтеглен от пазара на САЩ, когато клиничните изпитвания не успяват да покажат полза относно общото преживяване във всяка от подгрупите пациенти.

През 2009 г. gefitinib е одобрен в Европа при пациенти с мутации на EGFR. Erlotinib е следващата ТКИ терапия, одобрена през 2004 г. за

напреднал НДКРБД, рефрактерен към химиотерапията. След това erlotinib е одобрен през 2010 г. за поддържаща терапия при пациенти с напреднал НДКРБД след успешна химиотерапия от първа линия, базирана на платина, а през 2013 г. – за терапия от първа линия за пациенти с метастазен EGFR+ белодробен рак.

Последната регистрирана ТКИ терапия за лечение на напреднал стадий НДКРБД е crizotinib през 2011 г. Данните от фармакоикономическите изследвания са представени в табл. 5.

Таблица 5. Фармакоикономически анализи на ТКИ терапии при НДКРБД

Автор, година	Целева популация	Основни параметри	Резултати
C. Chouaid et al., 2012 [29]	Възрастни пациенти с напреднал NSCLC; ERL vs. CTX (DOC + GEM)	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2011 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: няма Подход: данни от клинично изпитване, допълнени с разходи и ползи	7,1 месеца OS vs. 9,4 месеца OS; 0,51 QALY vs. 0,52 QALY; Разход: \$ 31 295 vs. \$ 35 757 ICER: няма разлика в двете стратегии
C. Chouaid et al., 2013 [30]	Възрастни пациенти с напреднал NSCLC; ERL vs. CTX (GEM)	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2011 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: няма Подход: данни от клинично изпитване, допълнени с разходи и ползи	3,9 месеца OS vs. 4,4 месеца OS; 0,33 QALY vs. 0,35 QALY; Разход: \$ 17 189 vs. \$ 17 336 ICER: няма разлика в двете стратегии
C. Wang et al., 2013 [31]	Пациенти с напреднал EGFR+ NSCLC; ERL vs. CTX (CAR + GEM)	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2010 Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 3% Подход: MM	2,5 LY vs. 4,08 LY 1,4 QALY vs. 1,96 QALY Разход: \$ 41 463 vs. \$ 91 207; ICER: \$ 88 829/QALY
A. Vergnenegre et al., 2012 [32]	Поддържаща терапия при пациенти със стабилен NSCLC; ERL vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2009 Времеви хоризонт: 5 години Дисконтиране: 3,5% Подход: AUC	1,39 LY vs. 1,11 LY; Разходи: Франция – \$ 12 916; Германия – \$ 16 539; Италия – \$ 9415; ICER: \$ 46 030/LY – Франция; \$ 58 933/LY – Германия; \$ 33 524/LY – Италия
R. Klein et al., 2010 [33]	Напреднал NSCLC; ERL vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2009 Времеви хоризонт: 3 години Дисконтиране: 3% Подход: MM	1,1854 LY vs. 1,106 LY; Разходи: \$ 78 593 vs. \$ 67 424; ICER: \$ 140 670/LY
S. Thongprasert et al., 2012 [34]	NSCLC; ERL vs. GEF vs. DOC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2010 Времеви хоризонт: 2 години Дисконтиране: 3% Подход: MM	1,9613 LY vs. 0,9613 LY vs. 0,9744 LY; 0,1745 QALY vs. 0,1745 QALY vs. 0,1606 QALY; Разходи: \$ 8520 vs. \$ 6458 vs. \$ 6712; ICER: ERL vs. DOC – \$ 129 116/QALY; GEF доминира DOC
G. Lewis et al., 2010 [35]	Напреднал NSCLC; ERL vs. DOC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2009 Времеви хоризонт: 2 години Дисконтиране: 3,5% Подход: MM	0,238 QALY vs. 0,206 QALY; Разход: \$ 21 825 vs. \$ 22 184; ICER: ERL доминира

Продължение на таблица 5

Автор, година	Целева популация	Основни параметри	Резултати
I. Crownwell et al., 2011 [36]	Напреднал NSCLC; ERL vs. DOC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2009 Времеви хоризонт: до края на живота Дисконтиране: няма Подход: данни от раков регистър	311 дни OS vs. 310 дни OS; Разходи: \$ 31 460 vs. \$ 28 913; ICER: няма разлики в двете стратегии
J. Carlson et al., 2008 [37]	Напреднал NSCLC; ERL vs. DOC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2007 Времеви хоризонт: 2 години Дисконтиране: 3% Подход: дърво на решенията	0,42 QALY vs. 0,41 QALY; Разходи: \$ 43 705 vs. \$ 46 218 ICER: ERL доминира
R. Kelly et al., 2014 [38]	Напреднал ALK+ NSCLC; CRI vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2014 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Подход: MM	7,7 месеца PFS vs. 3,0 месеца PFS; 20,3 месеца OS vs. 22,8 месеца OS; 0,64 LY – поетапно нарастващи; 0,38 QALY – поетапно нарастващи; Разходи: \$ 95 000 поетапно нарастващи, ICER: \$ 148 000/LY; \$ 250 000/QALY

Използвани съкращения: NSCLC – недребноклетъчен рак на белия дроб, CRI – crizotinib, ALK – киназа анапластичен лимфом; ERL – erlotinib, DOC – docetaxel, GEM – gemcitabin, GEF – gefitinib, CAR – carboplatin, CTX – химиотерапия, EGFR – рецептор на епидермалния растежен фактор, PEM – pemetrexed, AUC – площ под кривата, BSC – най-добра конвенционална здравна грижа, LY – спечелени години живот, ICER – поетапно нарастваща разходна ефективност, MM – модел на Марков, QALY – спечелени качествено регулирани години живот, OS – общо преживяване, PFS – преживяване без прогресиране

Литературният анализ показва, че като първа линия терапия за напреднал НДКРБД в три проучвания, едното от които ограничено до EGFR+ пациенти, намират erlotinib за разходно ефективна ТКИ терапия спрямо химиотерапията. Изследванията на поддържащите терапии за НДКРБД имат известно разногласие – две европейски проучвания заключават, че erlotinib е разходно ефективен спрямо химиотерапията, като използват информация за преживяването директно от данни на пациентите, включени в клинично изпитване SAT-URN, което сравнява erlotinib спрямо плацебо като поддържаща терапия от първа линия. Противоположни заключения се постигат в американско проучване, фокусирано върху pemetrexed, в което се използва индиректно сравнение, оценяващо \$ 140 670/LY за erlotinib спрямо химиотерапия, което не е разходно ефективно при повечето стандартни прагове. В четири проучвания се достига до извода, че erlotinib е разходно ефективен или даже доминира в сравнение с docetaxel като лечение от втора линия за НДКРБД. Тук отново при адаптиране на данните за нуждите на българската локална среда трябва да се има предвид, че след навлизане на генерични лекарствени продукти референтната цена на docetaxel е намалена от 570 лв. до 33 лв. за опаковка от 80 mg. Аналогични са данните и за gemcitabin. Трябва да се отбележи, че всичките четири про-

учвания използват индиректно сравняване поради липса на конкурентни клинични изпитвания на erlotinib и docetaxel като терапия от втора линия на НДКРБД.

Последните фармакоикономически анализи са фокусирани върху crizotinib, но данните са, че тази ТКИ терапия удължава времето без прогресиране с няколко месеца, не удължава общата продължителност на живота и е разходно неефективна.

Общите заключения от анализа са, че проучванията генерално подкрепят разходната ефективност на erlotinib пред конвенционалната химиотерапия, но този резултат е силно чувствителен към цената на docetaxel, gemcitabin, pemetrexed и резултатите от фармакоикономическите оценки трябва да бъдат актуализирани и адаптирани към цените на лекарствените продукти в България.

6. Бъбречноклетъчен карцином (БКК)

До момента съществуват четири ТКИ терапии, които са одобрени за лечение на БКК – sunitinib (2006), sorafenib (2006), pazopanib (2009) и axitinib (2012). Глобалният резултат от ТКИ терапиите е, че времето за преживяване при метастазен БКК се увеличава средно от 10 месеца през 2008 г. до приблизително 2 години през 2013 г. Данните от фармакоикономическите оценки са представени в табл. 6. Анализът на ТКИ терапиите показва, че

sunitinib категорично доминира bevacizumab + interferon като терапия от първа линия при метастазен БКК. Известни различия се констатират в анализа на разходната ефективност на sunitinib спрямо interferon – sunitinib се определя, че е разходно ефективен в САЩ, но не и в Китай и Япония. Това се дължи на значителните разлики в здравните разходи в различните страни. Имайки

предвид ниските цени на interferon в България и липсата на генерични аналози на sunitinib, адаптираните данни от фармакоикономическите оценки към условията в нашата страна показват, че sunitinib не е разходно ефективен спрямо interferon, защото поетапно нарастващата стойност на sunitinib в сравнение с interferon в САЩ е значително по-ниска от тази в България.

Таблица 6. Фармакоикономически анализи на ТКИ терапии при БКК

Автор, година	Целева популация	Основни параметри	Резултати
E. Remak et al., 2008 [39]	mRCC; SUN vs. IFN	Перспектива: обществена Разходи: директни здравни Референтна година: 2006 Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 5% Подход: ММ	0,92 PFY vs. 0,51 PFY; 2,09 LY vs. 1,98 LY; 1,33 QALY vs. 1,19 QALY; Разходи: \$ 277 649 vs. \$ 268 350; ICER: \$ 22 969/PFY; \$ 82 954/LY; \$ 64 908/QALY
T. Ebara et al., 2013 [12]	mRCC; SUN vs. IFN	Перспектива: здравна Разходи: лекарства Референтна година: 2012 Времеви хоризонт: преди прогресиране Дисконтиране: няма Подход: моделиране с директни изчисления	0,92 PFY vs. 0,42 PFY; Разходи: \$ 76 917 vs. \$ 8251; ICER: \$ 137 328/PFY
B. Wu et al., 2012 [40]	mRCC; SUN vs. BEV + IFN vs. IFN	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2011 Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 3% Подход: ММ	1,71 PFY vs. 1,04 PFY vs. 0,59 PFY; 2,71 LY vs. 2,55 LY vs. 2,41 LY; 1,4 QALY vs. 1,23 QALY vs. 1,11 QALY; Разходи: \$ 97 801 vs \$ 182 263 vs. \$ 33 240; ICER: SUN vs. IFN – \$ 222 626/QALY; SUN vs. BEV + IFN – SUN доминира
A. Calvo et al., 2011 [41]	mRCC; SUN vs. BEV + IFN	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2008 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Подход: ММ	2,9 LY vs. 2,67 LY; 1,87 QALY vs. 1,71 QALY; Разходи: \$ 162 449 vs. \$ 194 299; ICER: SUN доминира
Benedict et al., 2011 [42]	mRCC; SUN vs. BEV + IFN	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2008 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Подход: ММ	2,9 LY vs. 2,67 LY; 1,876 QALY vs. 1,714 QALY; Разходи: \$ 420 944 vs. \$ 498 212; ICER: SUN доминира
T. Purmonen et al., 2008 [43]	Цитокин-рефрактен mRCC; SUN vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2005 Времеви хоризонт: 5 години Дисконтиране: 5% Подход: ММ	1 LY поетапно нарастваща; 0,74 QALY поетапно нарастваща; Разходи: \$ 37 869 поетапно нарастващи; ICER: \$ 35 781/LY; \$ 50 713/QALY
L. Paz-Ares et al., 2010 [44]	Цитокин-рефрактен mRCC; SUN vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2007 Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 3,5% Подход: ММ	1,84 LY vs. 0,53 LY; 1,36 QALY vs 0,39 QALY; Разходи: \$ 50 417 vs \$ 3134; ICER: \$ 35 996/LY; \$ 48 848/QALY
M. Hoyle et al., 2010 [45]	Втора линия на лечение на RCC; SOR vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2008 Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 3,5% Подход: ММ	1,66 LY vs. 1,3 LY; 1,18 QALY vs 0,91 QALY; Разходи: \$ 39 331 vs \$ 6259; ICER: \$ 89 945/LY; \$ 124 287/QALY

Продължение на таблица 6

Автор, година	Целева популация	Основни параметри	Резултати
T. Ebara et al., 2013 [12]	Пациенти с RCC, резистентни на стандартна терапия; SOR vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: лекарства Референтна година: 2012 Времеви хоризонт: преди прогресиране Дисконтиране: няма Подход: моделиране с пряко изчисление	0,46 PFY vs. 0,23 PFY; Разход: \$ 44 766 поетапно нарастващ; ICER: \$ 198 960/PFY
R. Casciano et al., 2011 [46]	Пациенти с RCC след неуспех на първа линия със SUN; EVE vs. SOR	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2010 Времеви хоризонт: 6 години Дисконтиране: 3% Подход: MM	1,805 LY vs. 0,533 LY; 1,129 QALY vs. 0,382 QALY; Разходи: \$ 132 861 vs. \$ 45 560; ICER: \$ 68 530/LY; \$ 92 035/QALY
H. Reza et al., 2014 [47]	mRCC; PAZ vs. SUN	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2013 Времеви хоризонт: 5 години Дисконтиране: 5% Подход: MM	2,12 LY vs. 2,07 LY; 1,36 QALY vs. 1,27 QALY; Разходи: \$ 154 559 vs. \$ 161 387; ICER: \$ 23 183/QALY
Özer-Stillman et al., 2013 [48]	Цитокин-рефрактерен mRCC; AXI vs. SOR	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2013 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Подход: MM	1,3 QALY vs. 1,2 QALY; Разходи: \$ 242 750 vs. \$ 168 880; ICER: \$ 683 209/QALY

Използвани съкращения: mRCC – метастазен бъбречноклетъчен карцином, SUN – sunitinib, IFN – interferon, BEV – bevacizumab, SER – sorafenib, EVE – everolimus, PAZ – pazopanib, AXI – axitinib, BSC – най-добра конвенционална здравна грижа, LY – спечелени години живот, ICER – поетапно нарастваща разходна ефективност, MM – модел на Марков, QALY – спечелени качествено регулирани години живот, OS – общо преживяване, PFS – преживяване без прогресиране

За лечение на метастазен БКК при пациенти, които са прогресирали след терапия с цитокини, две изследвания намират, че sunitinib е разходно ефективен спрямо стандартната терапия и две други изследвания стигат до заключението, че sorafenib не е разходно ефективен, като по този начин се илюстрира разграничаване между двете целеви ТКИ терапии.

В случаите, когато БКК прогресира след първа линия на терапия sunitinib се установява, че everolimus е разходно ефективен за втора линия терапия за разлика от sorafenib. Сравнителните изследвания на pazopanib и sunitinib като първа линия терапия доказват сходна ефикасност, но преимущество на pazopanib относно профил на безопасност и качество на живот, което предоставя известно предимство и по отношение на разходната ефективност на pazopanib спрямо sunitinib.

Изследването на разходната ефективност на axitinib спрямо sorafenib като терапия от втора линия при цитокин-рефрактерни пациенти достига до извода, че axitinib е разходно неефек-

тивна терапия с цена твърде висока, над общоприетите прагове (\$ 683 209/QALY).

В заключение може да обобщим, че pazopanib и sunitinib са разходно ефективна терапия от първа линия, а когато БКК прогресира, everolimus е разходно ефективен в сравнение с axitinib и sorafenib.

7. Рак на панкреаса (РП)

Само една ТКИ терапия – erlotinib – е одобрена като палиативно лечение в комбинация с gemcitabine за напреднал екзокринен тумор на панкреаса. Друга ТКИ терапия – sunitinib – е одобрена за прогресиращи невроендокринни тумори на панкреаса.

Фармакоикономическите резултати са представени в табл. 7. Tam et al. намират, че комбинацията erlotinib/gemcitabine като терапия от първа линия при метастазен рак на панкреаса не е разходно ефективна спрямо gemcitabine. Casciano et al. при конкурентно сравнение на sunitinib и everolimus при прогресиращи невроендокринни тумори на панкреаса заключават, че everolimus е разходно ефективната терапия.

Таблица 7. Фармакоикономически анализи на ТКИ терапии при РП

Автор, година	Целева популация	Основни параметри	Резултати
V. Tam et al., 2013 [49]	Пациенти с метастазен рак на панкреаса, подложени на СТХ; ERL + GEM vs. GEM	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2010 Времеви хоризонт: 2 години Дисконтиране: 3% Подход: MM	0,79 LY vs. 0,677 LY; 0,564 QALY vs. 0,487 QALY; Разходи: \$ 35 882 vs. \$ 25 601 ICER: \$ 133 673/QALY
R. Casciano et al., 2012 [50]	Пациенти с напреднали, прогресиращи невроендокринни тумори на панкреаса; ERL vs. SUN	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2011 Времеви хоризонт: 2 години Дисконтиране: 3% Подход: MM	3,298 LY vs. 2,850 LY; 2,186 QALY vs. 1,822 QALY; Разходи: \$ 201 163 vs. \$ 188 027 ICER: \$ 29 317/LY; \$ 43 230/QALY

Използвани съкращения: СТХ – химиотерапия, ERL – erlotinib, GEM – gemcitabin, EVE – everolimus, SUN – sunitinib, MM – модел на Марков, LY – спечелени години живот, QALY – спечелени качествено регулирани години живот, ICER – поетапно нарастваща разходна ефективност

ОБСЪЖДАНЕ

Необходимо е заключенията от фармакоикономическите оценки системно да бъдат актуализирани във връзка с навлизането на генерични лекарствени продукти в България, които могат да бъдат използвани в известна степен като алтернативи или компоненти на ТКИ терапиите.

1. Рак на гърдата. Изводът от прегледа на фармакоикономическите оценки е, че LAP + CAP като втора линия на терапия след неуспешно лечение с TRA е разходно неефективна терапия в сравнение с монотерапия CAP (разход \$ 54 146 vs. \$ 23 392; ICER – \$ 161 755/QALY). В България това заключение се задълбочава, защото референтната стойност на CAP в ПЛС след навлизане на генерични продукти е намалена от 425,64 лв. до 86,93 лв. за опаковка от 500 mg x 120 табл. (януари 2015 г.). Следователно разходната ефективност на LAP + CAP vs. CAP се влошава.

2. Хронична миелоидна левкемия. Общото заключение от прегледа на фармакоикономическите оценки е, че IMA е разходно ефективна терапия от първа линия, NIL – разходно ефективна терапия от втора линия при IMA-резистентни пациенти. NIL доминира DAS и BOS. Подлежи на допълнително обсъждане мястото на терапията с високодозов IMA, която има близка ефикасност до NIL и DAS [16] и значително подобрена разходна ефективност след навлизане на генерични продукти. В България референтната цена за IMA 100 mg x 120 табл. е намалена от 4931,63 лв. до 950,80 лв. (януари 2015 г.). Към този момент BOS и PON не са включени в българския ПЛС. DAS е включен през март 2009 г., а NIL – през декември 2008 г., без ограничения, въпреки че DAS vs. IMA е разходно неефективен за лечение от първа линия, както спрямо NIL за лечение от втора линия. Не съществуват ограничения и спрямо NIL за лече-

ние от първа линия, който е разходно неефективен спрямо IMA. През 2014 г. НЗОК е платила за DAS над 8 млн. лв., а за NIL – над 12 млн. лв.

3. Гастроинтестинален стромален тумор. Резултатите от анализа на фармакоикономическите оценки могат да бъдат обобщени по следния начин: IMA е разходно ефективно лечение от първа линия, SUN е ефективен за лечение втора линия при прогресиране или непоносимост към IMA, а данните от клиничните изпитвания на REG показват, че терапията увеличава PFS от 1,7 до 7,4 месеца [24], но има чести нежелани лекарствени реакции и няма данни за разходната ефективност. REG към януари 2015 г. не е включен в българския ПЛС. Заключениета за разходната ефективност на ТКИ терапиите при ГИСТ се потвърждават в България и поради факта на намалената референтна цена на IMA след навлизането на генерични лекарствени продукти. SUN е включен в ПЛС през март 2009 г. без ограничения. През 2014 г. НЗОК е платила за SUN приблизително 8 млн. лв., като няма достъпни данни за какво лечение е предписван SUN – ГИСТ, БКК или РП.

4. Хепатоцелуларен карцином. Единствено SOR е одобрен за лечение на ХЦК от ТКИ терапиите, като увеличава OS над 6 месеца. Данните за разходната ефективност спрямо най-добрата стандартна грижа не могат да бъдат трансферирани директно в локалната българска среда, защото себестойността в България на терапевтичните алтернативи като радиочестотна аблация, транскатетърна емболизация и селективна лъчева терапия е по-ниска от себестойността им в страните, където са провеждани анализирани фармакоикономически оценки SOR vs. BSC [25, 26, 27, 28].

5. Недребноклетъчен рак на белия дроб. Изводите от анализа на фармакоикономически-

те оценки са, че генерално се подкрепя разходната ефективност на ERL пред конвенционалната химиотерапия, като заключението се основава не на по-добра ефикасност на ERL vs. DOC + GEM [29]; ERL vs. GEM [30]; ERL vs. GEM + CAR [31], а на по-ниска цена на ТКИ терапията с ERL в страните, където са провеждани проучванията. Трансферирани тези данни в България и адаптирани с разходите за генерични лекарствени продукти, които намаляват референтните цени към януари 2015 г. (DOC 80 mg – от 570,40 лв. до 33,24 лв.; GEM 1 g – от 239,48 лв. до 23,97 лв.; CAR 150 mg – от 32,59 лв. до 22,14 лв.), изводите ще бъдат съвсем различни – конвенционалният химиотерапевтичен подход DOC + GEM; GEM; CAR + GEM ще доминира ERL с по-добра ефикасност и разходна ефективност. Данните за ефикасността на CRI, получени от клиничните изпитвания, показват, че тази ТКИ терапия удължава PFS, но не повлиява OS. Липсват данни за CRI относно фармакоикономически оценки. ERL е включен в българския ПЛС през март 2009 г. и НЗОК е заплатила през 2014 г. над 8 млн. лв. Съответните данни за CRI са – февруари 2014 г. 100 хил. лв.

6. Бъбречноклетъчен карцином. Краткото общо заключение от анализа на терапиите за БКК е, че SUN и PAZ са разходно ефективни терапии от първа линия, а когато БКК прогресира, EVE е разходно ефективен в сравнение с AXI и SOR. AXI е включен в българския ПЛС през февруари 2014 г., а SOR – през януари 2009 г., без ограничения, съгласно одобрените кратки характеристики на лекарствените продукти, като втора линия на лечение при прогресиране на

БКК след лечение с цитокини. През 2014 г. НЗОК е заплатила за SOR над 8,5 млн. лв. AXI няма регистрирани продажби през 2014 г.

7. Рак на панкреаса. В този случай са одобрени само две ТКИ терапии – ERL + GEM за палиативно лечение на напреднал екзокринен тумор на панкреаса, и SUN – при прогресиращ невроендокринен тумор на панкреаса. Фармакоикономическите анализи [49, 50] показват, че ТКИ терапиите (ERL + GEM vs. GEM и SUN vs. EVE) са разходно неефективни в сравнение с терапевтичните алтернативи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Националният съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти (НСЦРЛП) в България взема решение за включване на ПЛС на ТКИ терапии, които са съобразени с одобрените показания за употреба в регистрационните процедури, съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004 г. на Европейския парламент. Решенията за реимбурсиране обаче не са съобразени с резултатите от фармакоикономическите оценки относно разходната ефективност на ТКИ терапиите.

В табл. 8 са представени обобщените резултати от метаанализа на фармакоикономическите оценки на ТКИ терапиите по диагнози, техните разходно ефективни алтернативи и усвоените публични средства от бюджета на НЗОК през 2014 г.

Разходите за ТКИ терапии през 2014 г. на обща стойност над 45 млн. лв. могат да бъдат оптимизирани чрез фармакоикономическо оценяване на лекарствените продукти и тяхното позициониране за съответната линия на терапия, съгласно най-добрата им разходна ефективност.

Таблица 8. Разходно неефективни ТКИ терапии, включени в ПЛС, и лекарствени алтернативи

Забеляване	Одобрена ТКИ терапия	Усвоени публични средства 2014 г., лв.	Разходно ефективна терапевтична алтернатива
Рак на гърдата	Lapatinib + Capecitabine – втора линия след Trastuzumab	Lapatinib – 3 135 946	Capecitabine
Хронична миелоидна левкемия	Dasatinib – втора линия след Imatinib	Dasatinib – 8 171 216	Nilotinib
	Nilotinib – първа линия	Nilotinib – 12 443 239	Imatinib
Недребноклетъчен рак на белия дроб	Erlotinib – първа линия	Erlotinib – 8 037 858	Docetaxel; Pemetrexed; Gemcitabine; Carboplatin
	Gefitinib – първа линия	Gefitinib – 4 980 612	
Бъбречноклетъчен карцином	Axitinib – втора линия след цитокини	Axitinib – 0	Everolimus
	Sorafenib – втора линия след цитокини	Sorafenib – 8 552 089	Everolimus

Източник: IMS Health, Statistical data, 2014

Библиография

- Yaish, P., A. Gazit, C. Gilon et A. Levitzki. Blocking of EGF-dependent cell proliferation by EGF receptor kinase inhibitors. Science, 1988; 242(4880):933-935.
- Posner, I., M. Engel, A. Gazit et al. Kinetics of inhibition by tyrosinase of the tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor receptor and analysis by a new computer program. Mol Pharmacol. 1994; 45(4):673-683.

3. Soria, J. C., J. Y. Blay, J. P. Spano et al. Added value of molecular targeted agents in oncology. *Ann Oncol.* 2011; 22(8):1703-1716.
4. Smielliauskas, F., C. R. Chien, C. Shen et al. Cost-effectiveness analyses of targeted oral anti-cancer drugs: a systematic review. *Pharmacoeconomics.* 2014, 32(7):651-680.
5. Отчети за касово изпълнение на бюджета на НЗОК, 2013-2014. <https://www.nhif.bg>
6. Закон за бюджета на НЗОК през 2015 г., ДВ, бр. 107 от 24 декември 2014.
7. Rajaratnam, G. et J. Edwards. Imatinib for chronic myeloid leukaemia: a NICE mess. *Lancet.* 2001; 358(9296):1902-1906.
8. Kefford, R. F. Drug treatment for melanoma: progress, but who pays? *Med J Aust.* 2012; 197(4):198-199.
9. Drummond, M., B. Evans, J. LeLorier et al. Evidence and values: requirements for public reimbursement of drugs for rare diseases – a case study in oncology. *Can J Clin Pharmacol.* 2009; 16(2):e273-281.
10. Machado, M. et T. R. Einarson. Lapatinib in patients with metastatic breast cancer following initial treatment with trastuzumab: an economic analysis from the Brazilian public health care perspective. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2012; 4:173-182.
11. Delea, T. E., P. Tappenden, O. Sofrygin et al. Cost-effectiveness of lapatinib plus capecitabine in women with HER2+ metastatic breast cancer who have received prior therapy with trastuzumab. *Eur J Health Econ.* 2012; 13(5):589-603.
12. Ebara, T., T. Ohno et T. Nakano. Quantitative medical cost-effectiveness analysis of molecular-targeting cancer drugs in Japan. *Daru.* 2013; 21(1):40-63.
13. Breitscheidel, L. Cost-utility of allogeneic stem cell transplantation with matched unrelated donor versus treatment with imatinib for adult patients with newly diagnosed chronic myeloid leukaemia. *J Med Econ.* 2008; 11(4):571-584.
14. Reed, S. D., K. J. Anstrom, Y. Li et al. Updated estimates of survival and cost-effectiveness for imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia. *Pharmacoeconomics.* 2008; 26(5):435-446.
15. Chen, Z., C. Wang, X. Xu et al. Cost-effectiveness study comparing imatinib with interferon- α for patients with newly diagnosed chronic-phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) from the Chinese Public Health-Care System Perspective (CPHSP). *Value Health,* 12(suppl. 3):S85-S88.
16. Hoyle, M., G. Rogers, T. Moxham et al. Cost-effectiveness of dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. *Value Health,* 14(8):1057-1067.
17. Ghatnekar, O., F. Hjalte et M. Taylor. Cost-effectiveness of dasatinib versus high-dose imatinib in patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML), resistant to standard dose imatinib – a Swedish model application. *Acta Oncol.* 2010; 49(6):851-858.
18. Kluibenschaedl, M. U. Rochan, D. Stenehjem et al. Cost-effectiveness of the sequential application of tyrosine kinase inhibitors for the treatment of CML patients in the US. *Society for Medical Decision Making,* poster PS4-17, Oct. 2014.
19. Sanon, M., D. C. Taylor, A. Parthan et al. Cost-effectiveness of 3-years of adjuvant imatinib in gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the United States. *J Med Econ.* 2013; 16(1):150-159.
20. Majer, I. M., H. Gelderblom, W. B. van den Hout et al. Cost-effectiveness of 3-year vs. 1-year adjuvant therapy with imatinib in patients with high risk of gastrointestinal stromal tumour recurrence in the Netherlands: a modelling study alongside the SSGXVIII/AIO trial. *J Med Econ.* 2013; 16(9):1106-1119.
21. Mabaasa, V. H., S. C. Taylor, C. C. Chu et al. Verification of imatinib cost-effectiveness in advanced gastrointestinal stromal tumor in British Columbia (VINCE-BC study). *J Oncol Pharm Pract.* 2008; 14(3):105-112.
22. Paz-Ares, L., X. Garcia del Muro, E. Grande et al. Cost-effectiveness analysis of sunitinib in patients with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stroma tumours (GIST) after progression or intolerance with imatinib. *Clin Transl Oncol.* 2008; 10(12):831-839.
23. Contreras-Hernández, I., J. F. Mould-Quevedo, A. Silva et al. A pharmacoeconomic analysis of second-line treatment with imatinib or sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Br J Cancer.* 2008; 98(11):1762-1768.
24. Demetri, G. D., P. Reichardt, Y. K. Kang et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013; 381(9863):295-302.
25. Vitale, A., M. L. Volk, D. Pastorelli et al. Use of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a cost-benefit analysis while awaiting data on sorafenib safety. *Hepatology.* 2010; 51(1):165-173.
26. Carr, B. I., S. Carroll, N. Muszbek et al. Economic evaluation of sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25(11):1739-1746.
27. Muszbek, N., S. Shah, S. Carroll et al. Economic evaluation of sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma in Canada. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24(12):3559-3569.
28. Cammà, C., G. Cabibbo, S. Petta et al. Cost-effectiveness of sorafenib treatment in field practice for patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2013; 57(3):1046-1054.
29. Chouaid, C., H. Le Caer, C. Locher et al. Cost-effectiveness of erlotinib versus chemotherapy for first-line treatment of non small cell lung cancer (NSCLC) in fit elderly patients participating in a prospective phase 2 study (GFPC 0504). *BMC Cancer.* 2012; 12:301-314.
30. Chouaid, C., H. Le Caer, R. Corre et al. Cost analysis of erlotinib versus chemotherapy for first-line treatment of non-small-cell lung cancer in frail elderly patients participating in a prospective phase 2 study (GFPC 0505). *Clin Lung Cancer.* 2013; 14(2):103-107.
31. Wang, S., L. Peng, J. Li et al. A trial-based cost-effectiveness analysis of erlotinib alone versus platinum-based doublet chemotherapy as first-line therapy for Eastern Asian nonsquamous non-small-cell lung cancer. *PLoS One.* 2013; 8(3):e55917.
32. Vergnenègre, A., J. A. Ray, C. Chouaid et al. Cross-market cost-effectiveness analysis of erlotinib as first-line maintenance treatment for patients with stable non-small cell lung cancer. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2012; 4:31-37.
33. Klein, R., R. Wielage, C. Muehlenbein et al. Cost-effectiveness of pemetrexed as first-line maintenance therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010; 5(8):1263-1272.
34. Thongprasert, S., S. Tinmanee et U. Permsuwan. Cost-utility and budget impact analyses of gefitinib in second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer from Thai payer perspective. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2012; 8(1):53-61.
35. Lewis, G., M. Peake, R. Aultman et al. Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the United Kingdom. *J Int Med Res.* 2010; 38(1):9-21.
36. Cromwell, I., K. van der Hoek, B. Melosky et al. Erlotinib or docetaxel for second-line treatment of non-small cell lung cancer: a real-world cost-effectiveness analysis. *J Thorac Oncol.* 2011; 6(12):2097-2103.

37. Carlson, J. J., C. Reyes, N. Oestreicher et al. Comparative clinical and economic outcomes of treatments for refractory non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2008; 61(3):405-415.
38. Kelly, R. J., B. E. Hillner, T. J. Smith. Cost-effectiveness of crizotinib for anaplastic lymphoma kinase-positive, non-small-cell lung cancer: who is going to blink at the cost? *J Clin Oncol*. 2014; 32(10):983-985.
39. Remák, E., C. Charbonneau, S. Négrier et al. Economic evaluation of sunitinib malate for the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008; 26(24):3995-4000.
40. Wu, B., B. Dong, Y. Xu et al. Economic evaluation of first-line treatments for metastatic renal cell carcinoma: a cost-effectiveness analysis in a health resource-limited setting. *PLoS One*. 2012; 7(3):e32530.
41. Calvo Aller, E., P. Maroto, N. Kreif et al. Cost-effectiveness evaluation of sunitinib as first-line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2011; 13(12):869-877.
42. Benedict, A., R. A. Figlin, P. Sandström et al. Economic evaluation of new targeted therapies for the first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2011; 108(5):665-672.
43. Purmonen, T., J. A. Martikainen, E. J. Soini et al. Economic evaluation of sunitinib malate in second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma in Finland. *Clin Ther*. 2008; 30(2):382-392.
44. Paz-Ares, L., J. G. del Muro, E. Grande et S. Díaz. A cost-effectiveness analysis of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma intolerant to or experiencing disease progression on immunotherapy: perspective of the Spanish National Health System. *J Clin Pharm Ther*. 2010; 35(4):429-438.
45. Hoyle, M., C. Green, J. Thompson-Coon et al. Cost-effectiveness of sorafenib for second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Value Health*, 2010; 13(1):55-60.
46. Casciano, R., M. Chulikavit, G. Di Lorenzo et al. Economic evaluation of everolimus versus sorafenib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma after failure of first-line sunitinib. *Value Health*, 2011; 14(6):846-851.
47. Reza, H., T. Delea, J. Amdahi et al. Cost-effectiveness of pazopanib as a first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma patients in US. *J Clin Oncol*. 2014; 32, abstr. 17551.
48. Özer-Stillman, I., A. Ambravane, P. Cislo et al. An economic analysis of axitinib and sorafenib for second-line treatment of cytokine-refractory patients with advanced renal cell carcinoma in US. *J Clin Oncol*. 2013; 31(12):1561-1572.
49. Tam, V. C., Y. J. Ko, N. Mittmann et al. Cost-effectiveness of systemic therapies for metastatic pancreatic cancer. *Curr Oncol*. 2013; 20(2):e90-e106.
50. Casciano, R., M. Chulikavit, A. Perrin et al. Cost-effectiveness of everolimus vs. sunitinib in treating patients with advanced, progressive pancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *J Med Econ*. 2012; 15 (suppl. 1):55-64.

Постъпила за печат на 19 януари 2015 г.