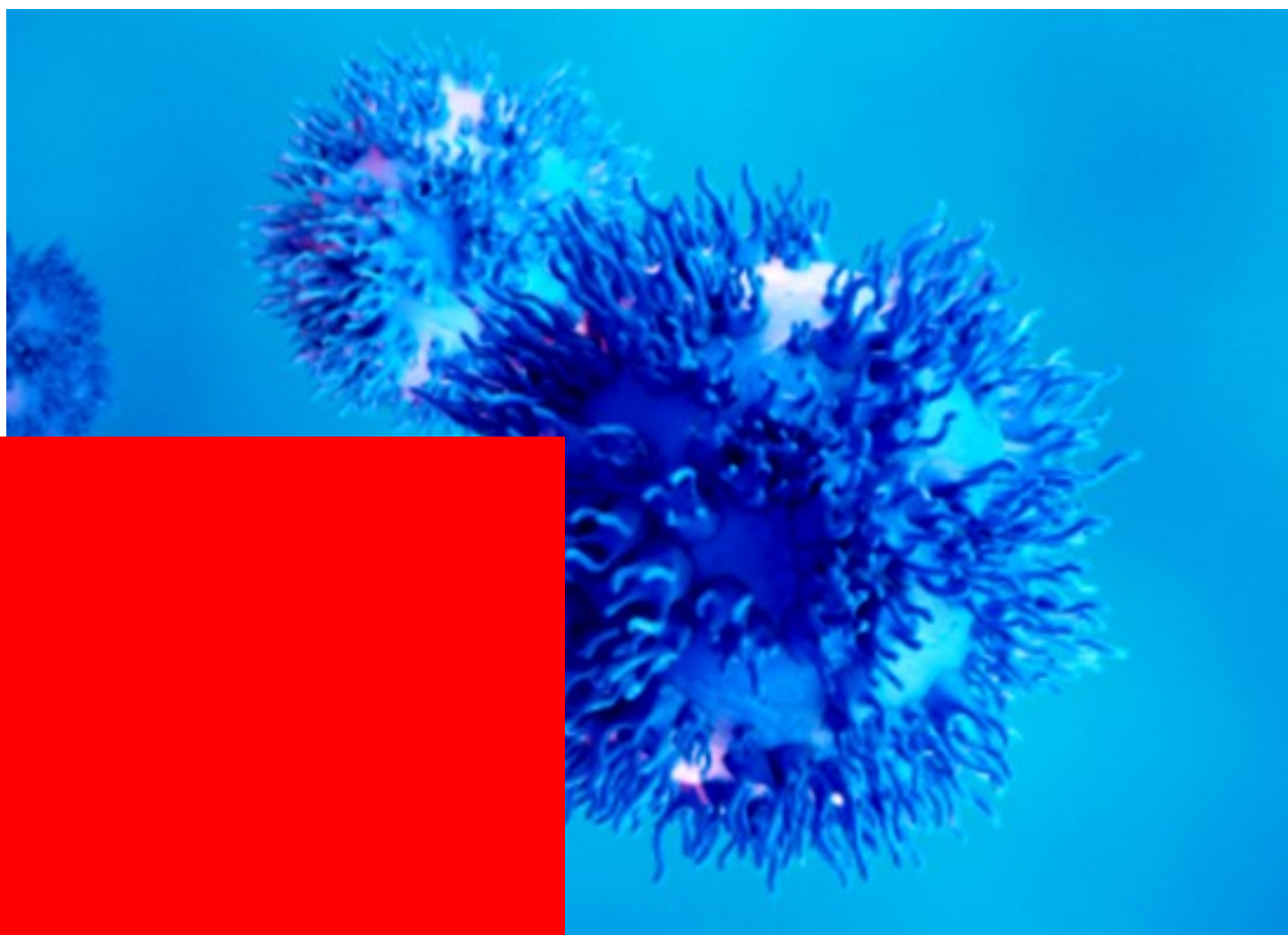


Сменящата се парадигма в лечението на онкологичните заболявания:

*Независещи от хистологията терапии и
свързаните с тях предизвикателства*



Настоящият обзорен анализ е изготвен по задание на Национална здравно-осигурителна каса (НЗОК). Научният проект е независим — НТА ООД, София, България, и авторите на този текст не са спонсорирани от фармацевтични компании и/или асоциации за изготвянето на този анализ. Докладът е финансиран ексклузивно от НТА ООД. Авторите не съобщават за конфликт на интереси.

НТА ООД е консултантска компания, която цели да подобри здравеопазването чрез ангажиране на институции, академични среди, експерти, бизнес среди, пациенти, регулатори, платци, неправителствени организации. Със съвместни усилия, НТА ООД оформя политиката в областта на здравеопазването и вземането на решения.

СЪДЪРЖАНИЕ

Съкращения	6
Автори	7
Предговор	10
Какво са независещи от хистологията терапии?	12
1. Научният контекст на независещите от хистологията терапии	13
2. Ключови характеристики на терапевтичния подход	25
3. Пациентски групи	35
4. Диагностика (Новата генерация секвениране; NGS)	37
5. Основни предизвикателства	43
6. Данни от реалната клинична практика (RWD)	69
7. Споразумения за споделяне на риска (RSA), основано на полезното действие	73
8. Управление на несигурността	83
9. Заключение	95
Контакти	98
Референции	104

СЪКРАЩЕНИЯ



ИАЛ	Изпълнителна агенция по лекарствата	NICE	Британски национален институт за здравеопазване и клинични постижения (National Institute for Health and Care Excellence)
НДРБД	недребноклетъчен рак на белия дроб	NGS	Нова генерация секвениране (next-generation sequencing)
НСЦРЛП	Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти	NHGRI	Американския, национален изследователски институт за човешкия геном (National Human Genome Research Institute)
НХТ	независеща от хистологията терапия	NHS	Британската национална здравна служба (National Health Service)
ОЗТ	оценка на здравна технология	NTRK	невротрофична тропомиозин рецептор киназа (neurotrophic tyrosine receptor kinase)
ПРУ	Притежател на разрешение за употреба	OHE	Office of Health Economics
САЩ	Съединени американски щати	ORR	честота на обективен отговор (objective response rate)
ССР	Споразумения за споделяне на риска	OS	обща преживяемост (overall survival)
ЦИЕ	Централна и Източна Европа	POCDR	пан-канадски обзор на онкологичен медикамент (pan-Canadian Oncology Drug Review)
СНЕ	Центъра за здравна икономика (Centre for Health Economics)	PCR	патологичен пълен отговор (pathologic complete response)
СНМР	Комитет по лекарствените продукти за хуманна употреба (Committee for Medicinal Products for Human Use)	PD-1	протеин на програмираната клетъчна смърт-1 (programmed cell death protein-1)
DCR	честота на контрол на заболяването (disease control rate)	PFS	преживяемост, свободна от прогресия (progression-free survival)
ОЗТ	дефицит на възстановяване на несъответствие на ДНК (deficient mismatch repair)	PRIME	приоритетни медикаменти (priority medicines)
ECOG	Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group)	RCP	мултидисциплинарна консултативна среща (réunion de concertation pluridisciplinaire)
EHR	електронен здравен регистър (electronic health record)	RCT	рандомизирано клинично изпитване (randomized controlled trial)
EMA	Европейска агенция по лекарствата (European Medicines Agency)	RR	честота на отговор (response rate)
ERG	Група за преглед на доказателствата (Evidence Review Group)	RWD	данни от реалната клинична практика (real-world data)
ESMO	Европейско дружество по медицинска онкология (European Society for Medical Oncology)	RWE	доказателства от реалния свят (real-world evidence)
FDA	Американска агенция по храните и лекарствата (Food and Drug Administration)	SoC	стандарт на грижа (standard of care)
G-BA	Немски федерален съвместен комитет (Gemeinsamer Bundesausschuss)	STA	оценяване на единична технология (single technology appraisal)
HAS	Френска национална агенция по здравеопазването (Haute Autorité de santé)	TCGA	Раков геномен атлас (The Cancer Genome Atlas)
HGP	Проект човешки геном (Human Genome Project)	TMB	туморен мутационен товар (tumor mutation burden)
HRQoL	качество на живот, свързано със здравето (health-related quality of life)	TMB-H	висок туморен мутационен товар (tumor mutation burden-high)
ICER	инкрементално съотношение на допълнителните разходи и здравни ползи (incremental cost-effectiveness ratio)	TRK	тропомиозинова рецепторна киназа (tropomyosin receptor kinase)
INESSS	Национален институт на Квебек за върхови постижения в здравеопазването и социалните услуги (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux)		
mAb	моноклонално антияло (monoclonal antibody)		
MRD	минимално остатъчно заболяване (minimal residual disease)		
MSI	микросателитна нестабилност (microsatellite instability)		
MSI-H	висока микросателитна нестабилност (microsatellite instability-high)		

A reliable bridge can be built only on strong foundations

Health Technology Assessment (HTA) Ltd.

АВТОРИ



**Д-р Славейко
Джамбазов, дм**

Д-р Джамбазов притежава международна експертиза като консултант за здравни политики и здравни инвестиционни проекти. Доктор на науките в областта на оценката на здравните технологии, има МВА от Американския университет и магистратури по медицина и обществено здраве, завършен курс в HBS за измерване на ползите в здравеопазването. Д-р Джамбазов преподава здравен мениджмънт и оценка на здравни технологии, съавтор в книги за оценка на здравни технологии, епидемиология, клинични проучвания, здравна икономика. От 2017 г. е част от консултантски екип, който развива активна дейност в областта на здравеопазните и осигурителни системи в няколко африкански държави, Близкия Изток и югоизточна Азия.



Андрей Филипов

През 2016 г. завършва с отличие бакалавър по генетика в Университета на Глазгоу, където изучава модерната парадигма за индивидуализирана медицина. Автор и съавтор на научни текстове, включително изследващи COVID-19 пандемията, разходната ефективност на новата генерация секвениране (NGS) и текущия европейски начин на действие за реимбурсацията на редки заболявания. От 2019 г. е член на екипа на НТА ООД, като дейностите му са фокусирани върху описанието на здравните проблеми и подходящите за тях, иновативни технологии. Интересите му включват молекулярната биология, медицинската генетика, оценката на здравните технологии и прецизната медицина.



Д-р Евгени Меков, дм

Д-р Евгени Меков завършва медицина в МУ–София. През 2015 г. защитава дисертация на тема „Витамин D дефицит и недостатъчност, захарен диабет и метаболитен синдром при хоспитализирани пациенти с ХОББ: честота и зависимости“ и придобива научно-образователна степен доктор по белодробни болести, а през 2016 г. – специалност „пневмология и фтизиатрия“. Има над 60 научни публикации, 13 от които с импакт фактор (h-index: 6, i10-индекс: 4). Бил е трикратен стипендиант на БЛС, а през 2016 г. получава наградата „най-добър млад пулмолог“ на Българското Дружество по Белодробни Болести.



**Д-р Марта Енчева,
дм**

Завършва бакалавър „Екология и опазване на околната среда“ в СУ „Св. Климент Охридски“ и магистър „Микробиология и микробиологичен контрол“. През 2016 г. придобива научно-образователна степен доктор по микробиология. Успешно завършва следдипломна специализация по здравен мениджмънт в ЕВИУМ. От 2017 г. е част от екипа на НТА ООД като експерт анализ и научен дизайн. Интересите ѝ са в областта на молекулярната биология, оценката на здравните технологии, фармакоикономиката и анализа на качеството на живот, свързано със здравето.



Екатерина Павлова

Екатерина Павлова е бакалавър по биомедицина с подспециалност невронауки от Университетски Колеж Лондон (UCL), Великобритания. Понастоящем следва магистратура по експериментална фармакология отново в UCL. От края на 2020 г. се развива в областта на здравната политика и фармакоикономика като част от екипа на НТА ООД. Съавтор е в скорошна научна публикация за разпространението на COVID-19, а в бъдеще желае да продължи развитието си чрез защита на докторска степен.



**Маг. фарм Йоанна
Вутова**

Йоанна Вутова е магистър по фармация от МУ—София. От 2017 г. е част от екипа на НТА ООД, учи и се развива в областта на научните анализи, здравни политики, проучване и координация на международната дейност на НТА ООД, взима участие като съавтор в научни проекти. От началото на 2020 г. активно се занимава с проекти, свързани с измерването на ползи в здравеопазването в България (Value measurement for healthcare, VMHC).



**Адриана
Дачева**

От 2016 г. е част от екипа на НТА ООД. Има 5-годишен опит като анализатор на бюджетно въздействие. Има следдипломна квалификация по здравен мениджмънт, специализира допълнително в Глазгоу, Барселона, Копенхаген. Активно се занимава със ССР, иновативни модели на заплащане на скъпоструващи терапии, измерване на здравни ползи в здравеопазването (VMHC). Автор и съавтор в научни публикации. Предстои ѝ защита на докторантски труд на тема: „Икономическа оценка и оптимизиране на ефективността на лечението на пациенти с макулна дегенерация в България“.



**Д-р Георги
Славчев, дм**

Д-р Славчев е бакалавър по биотехнологии и магистър по молекулярна биология от СУ „Св. Климент Охридски“. През 2014 г. защитава докторат по инфекциозна микробиология. От 2013 до 2017 г. работи в Института по микробиология на Българската Академия на Науките, където придобива академична степен главен асистент. Д-р Славчев специализира „Оценка на здравните технологии“, сертифициран за работа с TreeAge Pro, специализира допълнително в Лондон, Глазгоу, Балтимор. Автор и съавтор в повече от 30 научни публикации. Той е един от авторите на книгите “Клинични изпитвания: теория, практика, препоръки” и “Практическа епидемиология”.

ПРЕДГОВОР

Скъпи читатели,

Обзорният анализ очаквано представя интересна и пълна картина на процесите за осигуряване на навременен достъп до персонализирана медицина до пациентите – иновация, която ще навлиза все по-широко в практиката. НЗОК прояви интерес и подкрепи тази инициатива още на идейно ниво. Разгледани са предизвикателствата, свързани с диагностиката и приложението, регулацията, оценката и финансирането на новите здравни технологии и възможните решения, с които да ги посрещнем.

Развитието на концепцията и регулацията на иновативните лекарствени продукти е дълъг и комплексен процес, а данните от приложението им в реални условия са от съществено значение за определянето на най-доброто лечение за всеки пациент. Очаква се нарастващ брой иновативни лекарствени продукти да бъдат разработени и предоставени на пациентите и здравните специалисти. Подобряването на достъпа до тях може да бъде постигнато само чрез разбиране на всички предизвикателства, по пълен и интегриран начин, така че да бъдат установени навременни стратегии за осигуряване на ползите за пациентите и обществото. Последното е особено важно за динамичното ежедневие на съвременните медици и здравни мениджъри, от които се очаква да съчетаят познанията на медицината, фармацията, епидемиологията, статистиката и икономиката, за да вземат най-адекватните за даден момент решения, основани на доказателства, но и на способността да прогнозират в условията на регулаторната динамика.

Авторският колектив е с опит в оценката на здравните технологии, икономика на здравеопазването, социална медицина, фармацевтично законодателство, здравен и фармацевтичен мениджмънт. Това определя и многоаспектността на подхода към проблематиката на персонализираната медицина и богатството на представената информация.

информация.

Обзорният анализ представя систематизирана и подробна информация, необходима за всички специалисти, които са ангажирани в достъпа до иновация в здравеопазването. Обобщението на представения материал под формата на изводи прави ползването на анализа ефективно, а допълнително представената литература дава възможност на всеки, който иска да се задълбочи по-нататък в дадена тема, да го направи с принципите на медицината, основана на доказателства. Вярвам, че този анализ ще е от изключителна полза за множеството заинтересовани страни, които ще направят така, че тези терапии да намерят своето приложение за най-подходящите пациенти.

Приятно четене!

Проф. д-р Петко Салчев, дм


Управител на “Национална здравно-осигурителна каса” (НЗОК)

КАКВО СА НЕЗАВИСЕЩИТЕ ОТ ХИСТОЛОГИЯТА ТЕРАПИИ ?

Независещите от хистологията терапии (НХТ; превод на английския термин *histology-independent therapies*) лекуват солидни тумори без да се основават на класическата парадигма за лечение по тъканния произход на злокачествените образувания. НХТ са прицелени към конкретни, често рядкосрещани молекулярни характеристики (например геномни алтерации), които се срещат в тумори, произхождащи от различни области и тъкани на тялото. Този иновативен подход позволява таргетно лечение, информирано от общи първопричини на различни по класическата си дефиниция тумори. Поради това се смята, че НХТ имат пан-туморен характер.

НХТ представляват нова терапевтична парадигма за онкологичните заболявания. Тези лекарствени продукти са технологии, плод на научен пробив и водят до все по-прецизна медицина. Въпреки това осведомеността за НХТ засега съществува само в тясно специализираните научни среди, а икономическата оценка на НХТ е свързана с безпрецедентни въпроси, на които тепърва трябва да се отговори.

Бележка: В международната литература този вид терапии се нарича освен „независещи от хистологията терапии“ и „тумор-агностични терапии“. Тези термини се считат за взаимнозаменяеми. В българската литература липсва писмен консенсус как да бъдат назовавани този тип терапии. Избрахме термина „независещи от хистологията“ терапии, тъй като отразява по-честата употреба в международните научни публикации, но отбелязваме, че терминологията все още е плод на дискусия.



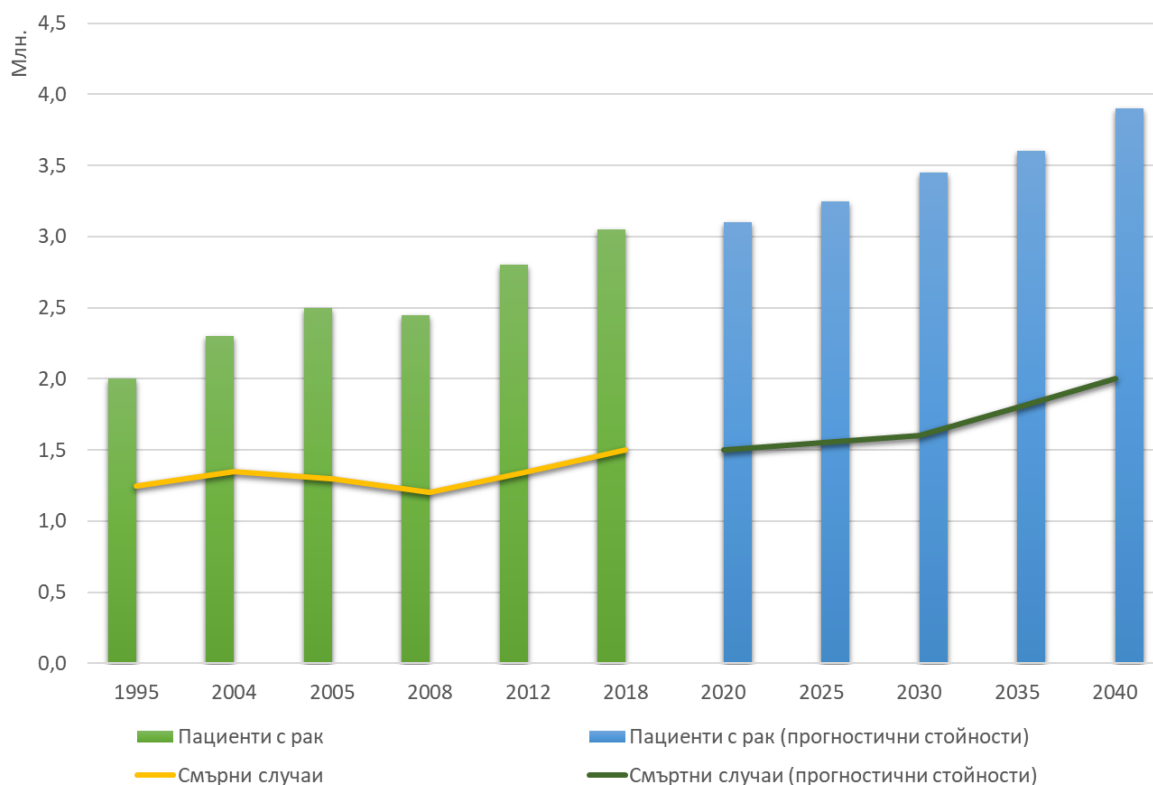
**1. НАУЧНИЯТ КОНТЕКСТ НА
НЕЗАВИСЕЩИТЕ ОТ
ХИСТОЛОГИЯТА ТЕРАПИИ**

Раковите заболявания причиняват един на всеки четири смъртни случая в Европа, което прави рака втората водеща причина за смърт след сърдечносъдовите заболявания. Поради научния и медицинския напредък, преживяемостта и качеството на живот се подобряват през последните години. Също така степента, с която се увеличават смъртните случаи от рак (20%), нараства по-бавно от степента, с която се повишава броят на диагностицираните пациенти (50%). Въпреки тези тенденции ракът води до все по-голяма тежест върху системите за здравеопазване в Европа поради растящата и застаряващата популация, като се очаква общият брой на пациентите с рак да се увеличи със 775 000 до 2040 г. Ако текущата посока се запази, се предвижда ракът да задмине сърдечносъдовите заболявания и ще стане водещата причина за смърт и инвалидизация в Европа.⁽¹⁾ Конкретно за България е важно да се отбележи, че при липса на прираст на населението и застаряване на популацията, държавата е сред трите държави (заедно с Гърция и Румъния), които са единствените страни, в които смъртността от рак се увеличава.⁽²⁾

Ракът може да засегне почти всяка тъкан или орган на човешкото тяло. Макар злокачествените заболявания често да имат общи принципи при локални и далечни манифестации, е добре известно, че понятието „рак“ описва над сто различни заболявания, които могат да се различават по етиология, патогенеза, естествен ход на заболяването и молекулярни първопричини. Около 2010 г. фокусът на изследователския подход се променя, като към хистологията и анатомичната локализация на туморните образувания се добавят и молекулярните, генетични и имунологични разлики между подтиповете рак. Тези разлики се изследват чрез биомаркери, като най-важно отношение относно терапевтичния подход имат

предиктивните биомаркери, които отчитат очакваната терапевтична ефикасност на даден медикамент.⁽³⁾

Фигура 1. Смърните случаи на рак в Европа нарастват по-бавно от броя новодиагностицирани пациенти с рак ⁽¹⁾



Модерното разбиране за злокачествените образувания е, че те са геномни заболявания. Голям интерес представляват генетичните биомаркери, тъй като те адресират индивидуалните молекулярни характеристики на туморите. Изключителният подем в секвенирането и анализа на човешкия геном, дължащ се на развитието на Новата генерация секвениране (NGS; next-generation sequencing), позволява както дефинирането и валидирането на генетични биомаркери, така и тяхното откриване в пациенти, чакащи лечение. Анализ на генома позволява приложението на множество таргетни терапии, които предоставят доказана подобрена безопасност и ефикасност.⁽⁴⁾

1.1. ОГРАНИЧЕНИЯ НА ТЕКУЩИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД

Класическата класификация на туморите по техния органен и тъканен произход се базира на описаната в литературата трансформация от нормални към злокачествени клетки. Туморните клетки споделят редица качества с тъканта, от която произхождат, дори ако метастазират. Също така се знае, че злокачествените трансформации се дължат на специфични фенотипни и генотипни промени.⁽⁵⁾

Наблюдения, направени в началото на миналото десетилетие, установяват, че при различните според класическата класификация тумори има повтарящи се мутации.^(4,6-8) При анализ на данни от Раковия геномен атлас (TCGA; The Cancer Genome Atlas) е установено, че общо за 14-те вида рак, включени в анализа, 43% от туморите имат генетични сходства с тумори от друга анатомична част или тъкан, а не с тумори от същия класически произход.⁽⁴⁾ Геномно профилиране на над 3000 тумора от 12 вида рак разкрива, че при различни хистологии, често има драйвър мутации (т.е. мутации причиняващи онкологично заболяване) в общи гени.⁽⁹⁾ Мащабно групиране на мутационни гнезда (т.нар. „хотспотс“) на протеиново ниво (т.е. промени в аминокиселините на протеините) открива, че 81% от мутационните гнезда се наблюдават при два или повече вида рак, въпреки че дадено гнездо може да се среща с малка обща честота на общия онкологичен фон. Вероятно тези мутационни гнезда водят до усилен туморен растеж, независимо от клетъчните линии и поставят под въпрос дали търсенето, фокусирано върху един класически класифициран тип рак, може да открие важни, но рядко срещани алели.⁽¹⁰⁾

Терапии, които таргетират общи мутации, независими от класическата класификация, се наричат независещи от хистологията терапии (НХТ).

Персонализираната медицина не си противоречи с класическия подход.⁽¹¹⁾ Основополагащо проучване за персонализираната медицина предхожда ерата на масираната геномна информация. В него се установява, че при хронична миелогенна левкемия пациентите с *BCR-ABL* транслокация имат изключително големи подобрения в преживяемостта при лечение с imatinib.⁽¹²⁾ Значителни подобрения на здравните резултати се наблюдават и при медикаментозни лечения на *HER2*-позитивен рак на млечната жлеза, *BRAF* V600-мутирал меланом и *EGFR*, *ALK*, и *ROS1*-мутирал рак на белия дроб.^(13–15) Също така се установяват генетични биомаркери, чието наличие подсказва терапевтична неефективност. Например *BRAF*, *KRAS* и *NRAS* се свързват с резистентност към анти-EGFR терапии при колоректален карцином.⁽¹⁶⁾ Таргетните терапии стават все по-популярни през последното десетилетие, а колебливите предположения от началото на 2010-те⁽⁴⁾, че например мутация в *BRAF* (срещана при меланом) може да бъде третирана при други тъкани със същия медикамент, биват потвърдени през следващите години.^(17,18)

Пътят към напълно персонализираната медицина обаче може и да е затруднен, ако се разчита само на класическия подход за дефиниране на тумори. Много регулаторни институции смятат, че данните извън рандомизирани клинични изпитвания (RCTs; randomized controlled trials) не са надеждни и съответно иновативни продукти, за които не може да се проведе RCT, не могат да бъдат одобрени. Една причина, ограничаваща провеждането на RCT е, че ако един медикамент се изследва при различни хистологии, то за изпитването не могат да се създадат сравнителни рамена поради класификационните разлики между туморите с различен произход. По този начин НХТ остават на заден план, дори и да са ефикасни.

Друга причина, ограничаваща провеждането на RCT при НХТ е, че много от генетичните и геномните алтерации може да са с ясно дефиниран молекулярен профил, но с ниска честота.⁽¹⁹⁾ Това поставя под въпрос дали общоприетите статистически методи ще са с достатъчно голяма статистическа мощност.⁽²⁰⁾ Възможно решение на този проблем е употребата на т.нар. „Бейсова“ статистика.

В допълнение, въпреки че класическата класификация, базирана на тъканния произход, предоставя надеждна информация относно подтиповете рак, близо 10% от раковите случаи могат да бъдат рекласифицирани според молекулярни характеристики. Тези подтипове предполагат с по-голяма точност бъдещите здравни резултати при лечение. ⁽²¹⁾

1.2. ПРОМЯНА НА ПАРАДИГМАТА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ОНКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Лечението на раковите образувания се подобрява в последните години поради технологичния прогрес в методите за диагностициране. ⁽²²⁾ Клиничната парадигма дори в момента все повече се изменя към приложението на прецизна медицина, осланища се на молекулярния профил на заболяванията. ^(4,23–25) С годините и подобрената способност да се секвенират качествено все по-големи секвенции ДНК израства парадигмата, че лечението на раковите образувания трябва да се ослани на индивидуалния, молекулярен туморен профил. ⁽²⁶⁾

Индивидуализираният подход обаче предхожда промените в секвенирането. Още през 2006 г. откриваме изпитване, което се опитва да промени златният стандарт за дизайн, а именно класическото рандомизирано клинично изпитване. ⁽¹¹⁾ Изпитването BATTLE разчита на адаптивна рандомизация, където пациенти с един тип рак (НДРБД) са поставени в различните терапевтични рамена въз основа на това дали имат определена молекулярна алтерация. ^(27–29) По-комплексният дизайн предлага алтернативен метод за изследване на взаимодействие между медикаменти и генетични алтерации при един вид рак.

Въпреки това истински прецизната онкология настоява за по-изчерпателна интеграция на геномните биомаркери с фармакологичните агенти. Генетичните и геномните прилики, наблюдавани при тумори от различни тъкани водят до редица въпроси. Възможно ли е

медикаментите, прицелени към определена генетична алтерация, да лекуват набор от заболявания, носещи тази мутация?

Също така нужно ли е фармакологичните терапии да са базирани на анатомичния произход на раковото образуване или геномният подход също е постижим?⁽¹⁹⁾

Полезността на предишно валидирани, както и изцяло нови биомаркери, трябва да бъде изследвана при много разнообразни тумори, но класическите изследователски подходи не позволяват това. Има нужда от алтернативни и новаторски подходи, които да могат да изследват ползите ефикасно и надеждно в конкретни популации.⁽¹¹⁾

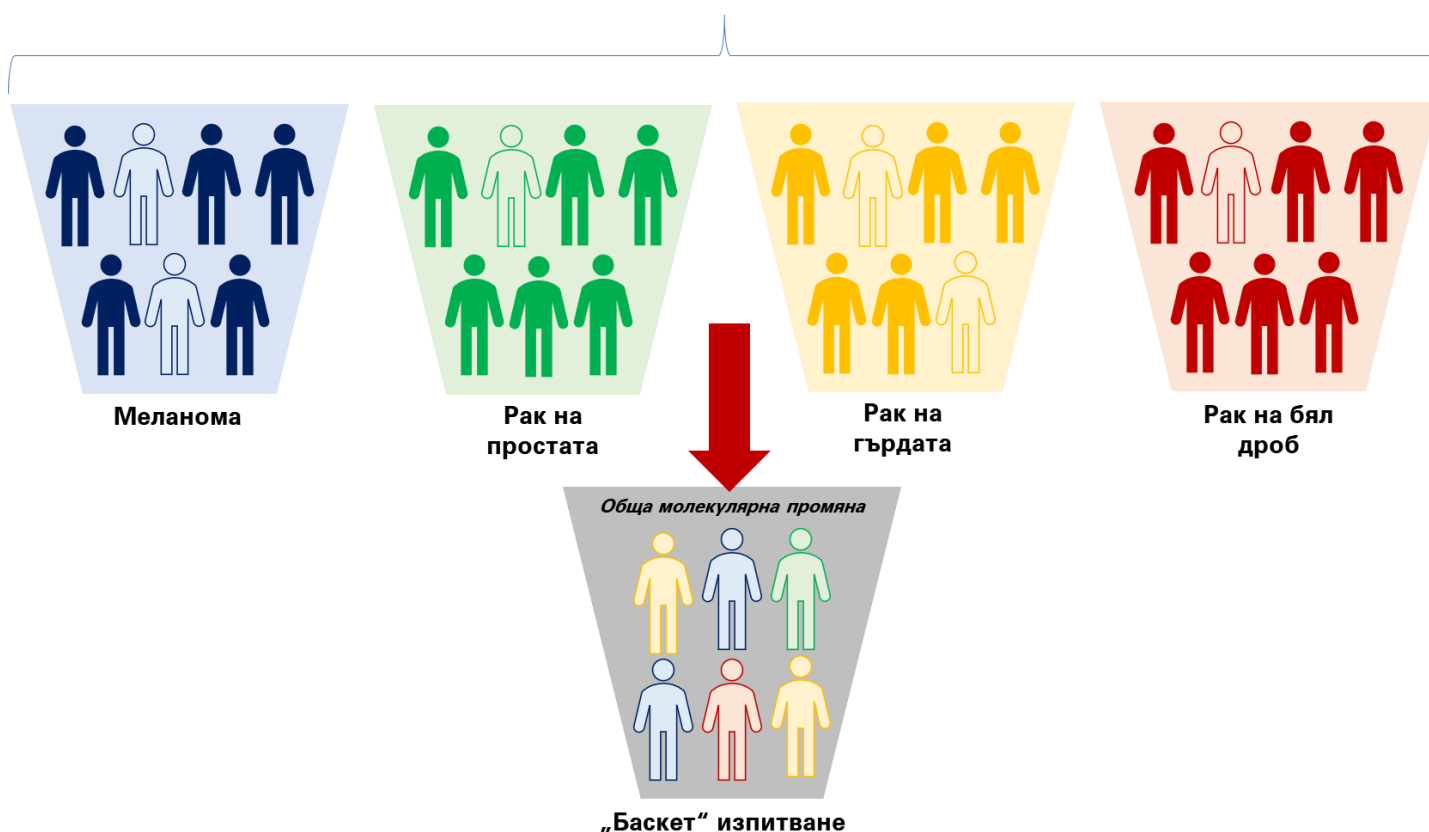
1.3. ОТДАЛЕЧАВАНЕ ОТ КЛАСИЧЕСКОТО РАНДОМИЗИРАНО КЛИНИЧНО ИЗПИТВАНЕ

За да се отговори на нуждите на персонализираната медицина се разработват така наречените „баскет“ изпитвания (от английски: basket – кошница). За разлика от повечето клинични изпитвания, където се изследва медикамент срещу конкретен вид рак, в „баскет“ изпитванията се групират пациенти с различни, според класическата класификация, видове рак, които носят обща мутация.⁽¹¹⁾

Обичайно „баскет“ проучванията са с едно рамо, което включва пациенти с една и съща молекулна характеристика при анатомично и хистологично различни солидни тумори. За разлика от традиционното проучване, което включва пациенти с тумор с определена локализация, централният организиращ принцип на „баскет“ проучването е типът на геномната промяна. То изследва определена терапия при пациенти с една и съща геномна промяна при множество видове рак. Това ги прави най-подходящи за оценка на ефикасността при таргетиране на геномни промени, които са с ниска честота, при голямо разнообразие на туморната локализация.⁽³⁰⁾ „Баскет“ изпитванията обикновено са фаза II проучвания с едно рамо и режим на *еднократно* или

комбинирано лечение.

Фигура 2. Схематично групиране при „баскет“ изпитванията⁽¹¹⁾



Един от първите прототипи на този вид изпитвания може да се счита проучване, започнато през 2012 г. върху пероралния инхибитор на *BRAF* vemurafenib, който селективно инхибира V600-мутирани форми на киназата BRAF.^(31,32) При изследването инхибиторът vemurafenib е таргетиран към точно определен генетичен вариант при разнородни тумори с различни локализации и хистологии. Това „баскет“ изпитване доказва, че **принципът на независещото от хистологията лечение може да е ефикасен при видове рак с една и съща мутация.**⁽³³⁾

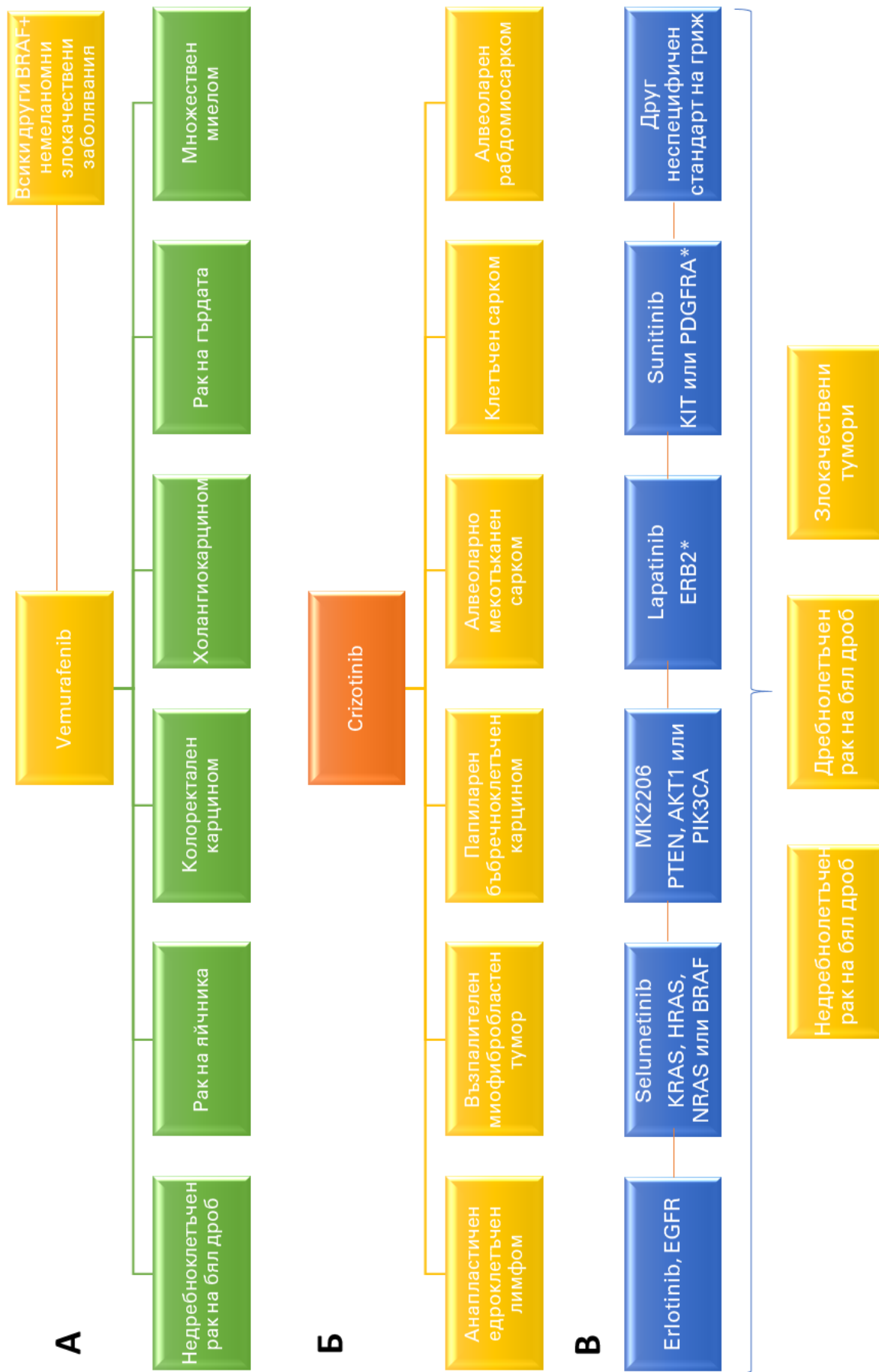
Друг прототип на „баскет“ проучванията е изпитването CRE-ATE, започнато също през 2012 г., което оценява *ALK/MET* инхибитора crizotinib. Изследването разглежда инхибиращата роля на медикамента при редица онкокинази.

Така е анализирана комбинация от генетично различни заболявания (вариации на бистроклетъчен сарком), показвайки осъществимостта и полезността на „баскет“ изпитванията при много редки заболявания. ^(34,35)

Към основните прототипи на „баскет“ изпитванията може да се добави и проучването CUSTOM, започнато през 2011 г., където пациенти с едно от три различни онкологични заболявания получават една от пет терапии, което води до 15 отделни групи. ⁽³⁶⁾ **Това изпитване тества ефикасността на множество медикаменти при разнородни молекулярни таргети и заболявания.** Анализът на много от рамената в това изпитване се оказва неосъществим, но **дизайнът показва възможен начин за едновременното изследване на злокачествени заболявания.** ⁽³⁷⁾

Съществуват и по-комплексни проучвания от представените, но общо погледнато различните „баскет“ изпитвания влизат в рамките на тези три прототипа. ⁽³¹⁾


Фигура 3. Първите прототипни дизайни на „баскет“ изпитвания (31)



ИЗВОДИ

Очаква се ракът да стане водещата причина за смърт и инвалидизация в Европа до 2040 г. Класическата класификация на туморите се базира на анатомичната локализация и на хистологията на тумора. Въпреки че тази класификация е полезна за третирането на голяма част от туморите, с развитието на молекулярната биология се установява, че туморите също могат да бъдат класифицирани въз основа на молекулярните си характеристики, които могат да бъдат и първопричини на патологията. Персонализираната медицина с помощта на подобреното диагностициране, предоставено от NGS, позволява атакуване на конкретни генетични мутации. Така тумори с общи (и в много случаи рядко срещани) молекулярни характеристики, но различни хистологии, могат да бъдат групирани в „баскет“ проучвания, което води до отдалечаване от класическото RCT. Това позволява молекулярен подход към всеки един тумор. Независещите от хистологията терапии (НХТ) са способни да третират тумори въз основа на генотипните разлики, а не на тъканния произход.



The background features a dark purple gradient with abstract geometric shapes and a DNA double helix. The shapes are composed of interconnected lines and dots, resembling a wireframe or low-poly style. The DNA structure is rendered in a similar style, with glowing blue and red points. The text is centered in a white rectangular box.

2. КЛЮЧОВИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ПОДХОД

2.1. ДЕФИНИЦИЯ НА НЕЗАВИСЕЩИТЕ ОТ ХИСТОЛОГИЯТА ТЕРАПИИ

С подобряването на технологичните методи се установяват много молекулярни биомаркери, които прекарват пределите на традиционната хистологична класификация. Установено е, че съществуват тумори с конкретни молекулярни профили, които могат да бъдат таргетирани с фармакологични агенти, независимо от това къде са локализирани туморите. Здравните резултати при такова лечение могат да бъдат изключително добри. ⁽³⁸⁾

Независещите от хистологията терапии (НХТ) имат терапевтичен ефект върху тумори с различен тъканен подход, но с еднакви геномни алтерации. Понякога в литературата НХТ се срещат под друго име – тумор-агностични терапии. За НХТ се смята, че имат така наречен пан-туморен характер.

2.2. ОДОБРЕНИ НЕЗАВИСЕЩИ ОТ ХИСТОЛОГИЯТА ТЕРАПИИ КЪМ МОМЕНТА

Към момента одобрените по света НХТ са анти-протеин на програмираната клетъчна смърт-1 (PD-1; programmed cell death protein-1) антитялото pembrolizumab и невротрофичните тропомиозин рецептор кинази (NTRK; neurotrophic tyrosine receptor kinase) инхибитори larotrectinib и entrectinib. Одобренията от регулаторните институции не гарантират, че даден медикамент е получил позитивно решение за реимбурсация в дадена държава. ⁽³⁹⁾

2.2.1. Американската агенция по храните и лекарствата (FDA)

Pembrolizumab е първата терапия получила независимо от хистологията одобрение в Съединените щати. Одобрението на pembrolizumab е направено през май 2017 г., като индикацията включва всички възрастни и педиатрични пациенти с нерезектируеми или метастатични солидни тумори, които са прогресирали или липсва удовлетворително алтернативно лечение, с висока микросателитна нестабилност (MSI-H; microsatellite instability–high) или дефицит на възстановяване на несъответствие на ДНК (dMMR; deficient mismatch repair).⁽⁴⁰⁾ През юни 2020 г. pembrolizumab също е одобрен от Американската агенция по храните и лекарствата (FDA; Food and Drug Administration) за нерезектируеми или метастатични солидни тумори с висок туморен мутационен товар (TMB-H; tumor mutation burden–high), които са прогресирали след предходно лечение, или за които няма удовлетворителни алтернативни терапии.⁽⁴¹⁾

Larotrectinib е разгледана с приоритет, като също така е оценена като важно научно откритие и определена като лекарство сирак.⁽³⁹⁾ През ноември 2018 г. larotrectinib става втората терапия, която получава независимо от хистологията одобрение от FDA за лечението на възрастни и педиатрични пациенти със солидни тумори, характеризирани от *NTRK* генни сливания, и при които няма известни резистентни мутации, има метастази, резекцията не е желателна или има прогресия след предходно лечение, или за които липсва удовлетворителна терапия.⁽⁴²⁾

Entrectinib също е оценена като важно научно откритие и е определена като лекарство сирак от FDA през 2017 г.^(43,44) Здравната технология е одобрена от FDA през август 2019 г. за лечение на солидни тумори с *NTRK* сливания, при които няма известни резистентни мутации, има метастази, резекцията не е желателна, има прогресия след предходно лечение или липсва удовлетворителна алтернативна терапия.⁽⁴⁵⁾

Таблица 1. Одобрени от FDA независещи от хистологията терапии

Технология	Одобрение	Индикация
Pembrolizumab	май 2017 г.	MSI-H/dMMR
Larotrectinib	ноември 2018 г.	<i>NTRK</i> генни сливания
Entrectinib	август 2019 г.	<i>NTRK</i> генни сливания
Pembrolizumab	юни 2020 г.	TMB-H

2.2.2. Европейска агенция по лекарствата (EMA)

Larotrectinib е първата НХТ срещу рак, която получава условно одобрение в Европейския съюз. ⁽⁴⁶⁾ Larotrectinib е препоръчана за условно одобрение от Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP; Committee for Medicinal Products for Human Use) към Европейската агенция по лекарствата (EMA; European Medicines Agency) през юли 2019 г. ⁽⁴⁷⁾ **Larotrectinib получава условно разрешение за употреба от Европейската комисия през септември 2019 г, като разрешението е подновено през август 2020 г.** ⁽⁴⁸⁾

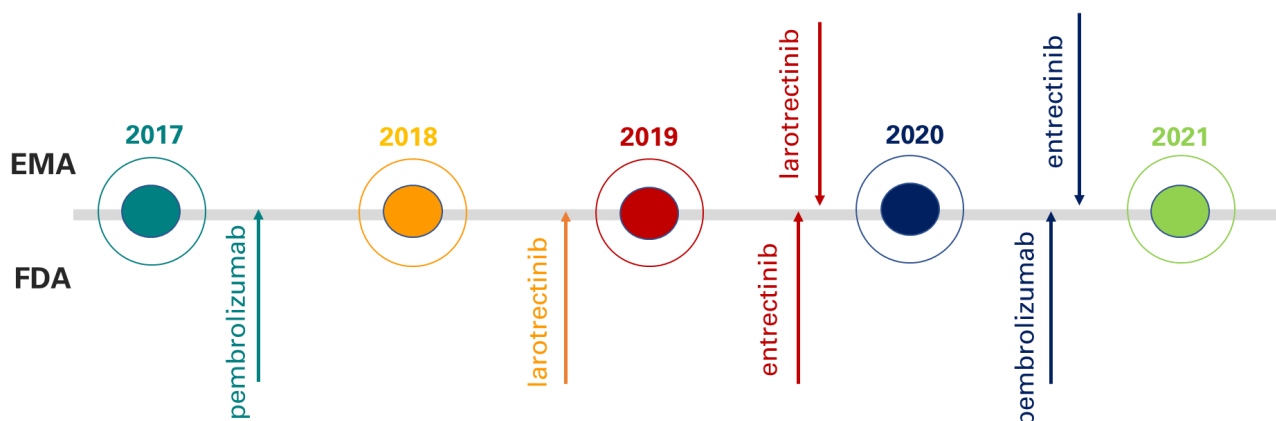
В Европа entrectinib получава PRIME статус (т.е. е оценен като лекарство с приоритет; priority medicines) през октомври 2017 г. ^(49,50) Entrectinib е препоръчан за одобрение в ЕС от CHMP към EMA през май 2020 г. Препоръката е за условно разрешение за употреба при пациенти със солидни тумори с *NTRK* генетични сливания и пациенти с *ROS1*-позитивен, авансирал НДРБД. ⁽⁵⁰⁾ **Entrectinib получава разрешение за употреба в Европа от Европейската комисия през юли 2020 г.** ⁽⁵¹⁾

Важно е да отбележим, че EMA може да препоръча даден медикамент за употреба, но решението с юридическа стойност се взема от Европейската комисия. ⁽⁵²⁾

Таблица 2. Одобрени независещи от хистологията терапии в Европа

Технология	Препоръка	Одобрение	Индикация
Larotrectinib	юли 2019 г.	септември 2019 г.	<i>NTRK</i> генни сливания
Entrectinib	май 2020 г.	юли 2020 г.	<i>NTRK</i> генни сливания

Фигура 4. Хронология на одобрените независещи от хронологията терапии (от FDA и EMA)



2.2.3. Други региони

Larotrectinib е одобрен за употреба в Бразилия и Канада.⁽⁴⁶⁾ Entrectinib е одобрен от здравните власти в Австралия, Израел, Канада, Хонг Конг и Южна Корея.⁽⁵³⁾

2.3. КЛИНИЧНА ЕФИКАСНОСТ И БЕЗОПАСНОСТ НА НЕЗАВИСЕЩИТЕ ОТ ХИСТОЛОГИЯТА ТЕРАПИИ

2.3.1. Клинична ефикасност

„Баскет“ изпитвания имат известни ограничения: липса на сравнително рамо за всички видове тумори, малки популации пациенти за всеки тип тумор. Обикновено първичната крайна точка е честота на обективен отговор (ORR; objective response rate).⁽⁵⁴⁾ Последната се различава от стандартно приетата крайна точка преживяемост, свободна от прогресия (PFS; progression-free survival), която освен клинична, дава и прогностична оценка. Ограничената база данни, липсата на крайни данни за преживяемост без прогресия и обща преживяемост, хетерогенност на популацията пациенти и високите технологични разходи също усложняват оценката на стойността на НХТ продуктите. Въпреки това НХТ се свързват с някои обещаващи клинични резултати

Геномиката в клиничната практика се разглежда от различни проучвания, които показват, че тя може много добре да ръководи терапевтичния избор при пациенти с трудно лечим карцином. През 2010 г. Von Hoff провежда пилотно проучване, използващо молекулярно профилиране за идентификация на потенциални цели и избор на терапия за рефрактерни ракови заболявания. Молекулярна цел е открита при 84 от 86 пациенти с рефрактерен метастатичен карцином, а 18 от 66 пациенти (27%) са имали увеличена PFS вследствие на терапията.⁽⁵⁵⁾

Впоследствие Human *et al.* (2015) провеждат едно от най-известните „баскет“ проучвания.⁽³³⁾ Общо 120 пациенти с рефрактерен карцином, които са имали BRAF мутация, са лекувани с vemurafenib. При пациенти с НДРБД и няколко линии терапия, честота на обективен отговор (ORR) е 42% с честота на контрол на заболяването (DCR; disease control rate) от 84%. Този процент е впечатляващ, когато се сравни със 7% ORR, отчетен при стандартната терапия от docetaxel на втора линия при молекулярно-неселектирани пациенти.^(56,57) DCR е по-висок и в друго проучване (62%) в кохорта с холангиокарцином, което също е по-

благоприятен резултат в сравнение с химиотерапия от втора линия (49,5%), въпреки липсата на стандартни схеми на втора линия за този рефрактерен карцином.⁽⁵⁸⁾ Както бе споменато в предходната глава, това проучване демонстрира, че хистологично-независимите биомаркер-зависими „баскет“ проучвания са осъществими и могат да служат като инструменти за разработване на молекулярно-насочени ракови терапии за трудно лечим карцином.

Pembrolizumab е моноклонално антитяло (mAb; monoclonal antibody), насочено към PD-1 и е първият одобрен хистологично-независим медикамент. Pembrolizumab получава ускорено одобрение за лечение на възрастни и деца с нерезектабилни или метастатични солидни тумори, притежаващи микросателитна нестабилност или нарушено ДНК възстановяване. Larotrectinib е орален селективен инхибитор на тропомиозиновите рецепторни кинази (TRKs; tropomyosin receptor kinases) и е първият медикамент, разработен от началото с идеята за хистологично-независима индикация. Тази терапия демонстрира безпрецедентна ефикасност върху нерезектабилни или метастатични солидни тумори с невротрофични тропомиозин рецептор киназни (*NTRK*)-фузионни протеини при възрастни и деца.⁽⁵⁹⁾

НХТ pembrolizumab (анти-PD-1-mAb), larotrectinib и entrectinib (насочени към TRK) споделят някои основни характеристики:^(60–63)

- ⇒ биомаркер-насочена, добре дефинирана популация от редки пациенти;
- ⇒ безпрецедентна и недвусмислена, изключително висока клинична ефикасност – около 35% честота на общ отговор (ORR) за pembrolizumab при MSI-H/dMMR, 30% за pembrolizumab при TMB-H, 75% за larotrectinib и близо 60% за entrectinib за съответните изследвани *NTRK*-позитивни популации;
- ⇒ трайни отговори с продължителност най-малко 6 месеца, включително и наблюдавани пълни отговори;
- ⇒ паралелно разработване при възрастни популации и при деца.

Всички тези данни отразяват нов и революционен подход към лечението на онкологичните заболявания, насочен към пациенти с определени биомаркери и характеризиращ се с висока клинична ефикасност, траен отговор и неселектирана популация от пациенти. С други думи, хистологично-независимият модел за развитие на клиничните проучвания, заедно с нарастващата достъпност до високопроизводителен генетичен анализ (например NGS) и възможност за минимално-инвазивна течна биопсия могат да преосмислят бъдещата роля на конвенционалната тъканна биопсия и на хистологичната верификация в онкологията.

2.3.2. Клинична безопасност

Повечето проучвания не съобщават за неочаквани данни за безопасност спрямо тези, които са биологично обясними при терапията с хистологично-независима терапия. В този смисъл, профилите на безопасност на НХТ са управляеми.^(64,65) Поради ограниченията на „баскет“ проучванията, регулаторните агенции често изискват събирането на допълнителни данни за безопасност или ефикасност като част от условията за разрешение за пускане на пазара.⁽⁶⁶⁾ Това обаче може да е свързано със значимо забавяне в регистрацията на медикамента. Едно проучване установява, че доказателствата за преживяемост към момента на провеждането му не са на разположение за 44 от 68 индикации за карцином при медиана от 5,4 години след одобрението им, т.е. без доказателства за подобряване на преживяемостта при разрешението за употреба.⁽⁶⁷⁾ Дори при планирани или текущи постмаркетингови проучвания, те могат да не успеят бързо да намалят значителната несигурност по отношение на клиничната и разходната ефективност и безопасност на хистологично-независимите терапии в онкологията.

За бъдещи НХТ е уместно фармацевтичните компании да потърсят ранен научен съвет от органите, правещи оценките на здравните технологии (ОЗТ; от английски – health technology assessment), с цел избягване липса на доказателства, забавящи регистрацията на медикамента и достъпа на пациентите до потенциално

лечение. За НХТ, за които вече има ОЗТ решение, не е ясно как може да бъде оценена значителната несигурност относно клиничната ефективност и безопасност. Както е разгледано в *5.2 Регулаторна политика*, диалог между заинтересованите страни относно изискванията за доказателствени данни за НХТ е наложителен.

2.3.3. Общ поглед върху статистическите подходи при разглежданите терапии

Използването на p -стойности за определяне на успеха на клинично изпитване е настоящият стандарт в процеса на разработване и въвеждане на нови терапии.⁽⁶⁸⁾ Сред основните предимства на класическия подход е наличието на обективни, макар и до известна степен произволни, критерии, които създават равни условия за всички спонсори, търсещи регулаторно одобрение.

Важно е да се отбележи, че този възглед придава недостатъчна тежест на разходите и времето, необходими за провеждане на (фаза 3) изпитвания.⁽²⁰⁾ Освен това статистиците признават, че p -стойността не е мярка за ефекта от лечението, тъй като достатъчно голям размер на пробата може да доведе до статистически значими резултати.⁽⁶⁸⁾ Така нареченият „Бейсов подход“ позволява да се оценят статистически НХТ, които са свързани с малки популации, без да се разчита на p -стойности. Бейсовият подход измерва фактора, който представлява най-голям интерес за обществото – вероятността да се наблюдава какъвто и да е размер на ефекта при лечение, независимо дали е различен ефект спрямо плацебо или друг ефект от общоприето клинично значение. Смята се, че в Бейсовия подход има субективни елементи, но това е именно една от отличителните положителни черти – изисква ясно да се излагат субективни предположения и да се анализират количествено. Бейсовият подход е разгледан по-подробно в *5.1.3 Алтернативни статистически методи*.

ИЗВОДИ


Pembrolizumab, larotrectinib и entrectinib са първите одобрени НХТ, като първата терапия, получила НХТ одобрение (pembrolizumab), е призната преди по-малко от 5 години. Клиничната ефикасност на НХТ е изненадващо висока и може да доведе до преосмисляне на класическата анатомично-хистологична класификация. Също така профилът на безопасност на НХТ се очаква да е управляем. Въпреки това, сравненията на НХТ с други медикаменти са изключително затруднени поради малката извадка, липсата на сравнителни рамена и употребата на сурогатни крайни точки (СКТ). Поради тези причини статистическият анализ на НХТ също е сложен. Бейсовият подход е възможната алтернатива на класическия анализ чрез честотна статистика и р-стойности.

3. ПАЦИЕНТСКИ ГРУПИ



Пациентските популации, подходящи за лечение с НХТ, не зависят от класическия, хистологичен произход на раковите образувания. Вместо това пациентите са групирани според геномния профил на своите тумори. Това води до популации, характеризирани често от мутации с ниска абсолютна честота (включително и за дадена хистология), но всъщност не толкова рядко срещани при групиране. Такива мутации могат да бъдат изследвани в „баскет“ изпитвания, защото често имат клинично значение и могат да бъдат таргетирани със съществуващи фармакологични агенти. ^(19,61)

Клиничният подход, основан на НХТ и „баскет“ изпитвания, също е подходящ за труднолечими ракови заболявания. Труднолечимият рак може да бъде категоризиран като рак (1) след неуспех на няколко линии терапии, (2) който се среща рядко и за който липсва стандарт на грижа (SoC; standard of care), (3) който авансира често и за който SoC не постига достатъчен ефект, (4) който е свързан с органна дисфункция (5), който се среща при възрастни (над 75-годишна възраст) пациенти и млади (под 18-годишна възраст) пациенти. Предвид лошата прогноза и относителната рядкост на някои от тези видове рак, изследването и приложението на НХТ може да помогне на пациенти с голяма неудовлетворена клинична нужда. ⁽¹⁹⁾



**4. ДИАГНОСТИКА
(НОВАТА ГЕНЕРАЦИЯ СЕКВЕНИРАНЕ;
NGS)**



„NGS е фундамент на персонализираната медицина.“

Отскоро Европейското дружество по медицинска онкология (ESMO; European Society for Medical Oncology) препоръчва рутинната употреба на NGS при редица злокачествени образувания: авансирал, несквамозен НДРБД, рак на простатата, рак на яйчниците и холангиокарциноми. ESMO допълнително препоръчва да се изследва и туморният мутационен товар (TMB; tumor mutation burden) в различни тумори: добре и умерено диференцирани невроендокринни тумори, рак на слюнчените жлези, рак на вулвата, рак на шийката на матката и рак на щитовидната жлеза.⁽⁶⁹⁾

Опасения относно качеството на данните от секвениране с NGS съществуват още от създаването на технологията. Също така наличните в търговската мрежа платформи имат различни типове грешки и честота на грешките. От друга страна, точността на NGS значително се е подобрила, откакто технологията се появи за пръв път. Качеството на секвениране вече е съпоставимо с това на Сангеровото секвениране.⁽⁷⁰⁾ ДНК секвенциите, прочетени чрез актуалните видове NGS, вече не е нужно да бъдат потвърдени от Сангерово секвениране, както доскоро беше обичайната практика. Причината е, че е по-вероятно Сангеровото секвениране да не открие истински позитивен резултат, отколкото да докаже фалшиво позитивен резултат, постигнат чрез NGS.⁽⁷¹⁾ Тези изследвания са окуражаващи, тъй като интеграцията на NGS диагностициране е критично важна за приложението на модерната прецизна медицина.⁽⁷²⁾

Ако всички пациенти с онкологични заболявания не получават геномно профилиране в рутинната практика, ще е трудно да се изчисли кои пациенти ще бъдат лекувани с НХТ.

(66)

Най-резултатното приложение на НХТ зависи от достъпа до модерните геномни тестове.⁽³⁹⁾ Също така липсата на NGS секвениране ще затрудни и сформирването на регистри, които да идентифицират и проследяват пациенти, подходящи за таргетни терапии.

Колкото повече здравни системи инкорпорират геномните тестове, толкова по-улеснено ще е одобрението на персонализираните НХТ, както и събирането на клинично значими данни. Колкото по-популярен става този тип секвениране, толкова по-ниска става цената на NGS.

Въпреки че тази траектория на персонализирана медицина представлява неизменна цел, трябва да бъде приет гъвкав подход при ОЗТ, така че да са анализират подобаващо разходите, свързани с NGS тестване, при здравна технология, нуждаеща се от подробно геномно профилиране.⁽³⁹⁾ Възможно е оценяващите органи да трябва да включат пълната цена на NGS в анализа на разходната-ефективност на отделна НХТ. Това обаче би затруднило оценката на ползите, тъй като NGS допринася не само за оценката на дадена здравна технология – събраните данни имат допълнителна информативна стойност, включително и на популационно ниво. NGS не може обаче и да бъде изключен от една ОЗТ, тъй като ползите на това секвениране все пак зависят и от разглежданата терапия.⁽³⁹⁾

Трябва да се отчете, че различните държави имат различен достъп до NGS. Разходите за една държава, която няма изградена инфраструктура за NGS, могат да са изключително големи и така могат да се появят неравенства. Достъпът в различните държави може да зависи и от типа институция - например достъпът може да е наличен в академичните среди, но да се наблюдава обратното при болниците. При такива индивидуални условия, достъпът на пациенти до диагностициране може да бъде засегнат.⁽³⁹⁾

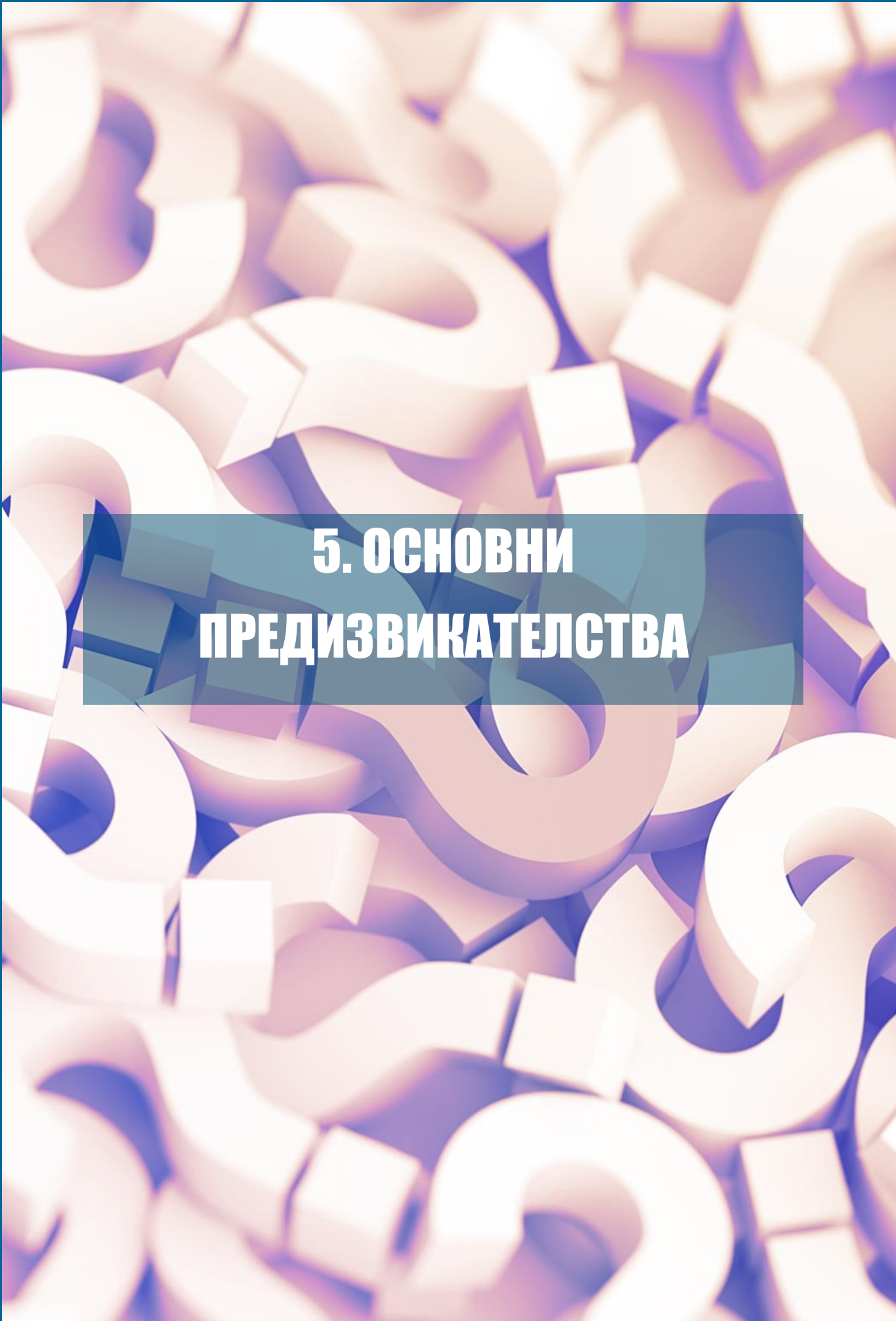
Геномното секвениране също е свързано с етични съображения. Установяването на мутации, без връзка с разглежданото онкологично заболяване, но свързани с нелечими заболявания (напр. Хънтингтън), поставя под въпрос дали пациентът (и – конкретно в случая на Хънтингтън – недиагностицираните родители) трябва да бъдат информирани за такива тежки заболявания.

Част от етичните въпроси включват и резултатите от генетичните тестове при педиатрични популации, особено по отношение на заболявания, възникващи в по-късна възраст. Общоприето е, че такова изследване трябва да бъде отложено, освен ако ранната и ефективна интервенция, започната в детска възраст, може да намали бъдещата заболяемост. Съществуват също така опасения, че прогностичното генетично тестване и тестването на ембриони за често срещани и редки заболявания и поведенчески черти може да доведе до евгенични програми. В този контекст трябва да бъдат преоценени стандартните етични съображения. Освен това важните етични опасения, повдигнати от генетичните тестове и скрининга, са свързани с конкретната точност и определените разходи на използвания тест.⁽⁷³⁾

Защитата на личните данни и конфиденциалността на индивидуалната информация също е от значение. Само когато пациентите са склонни да споделят своята медицинска информация и техните данни за геномната секвенция, могат да бъдат открити и използвани нови биомедицински важни открития в полза на големи популации. Не е от малко значение за пациентите и кои трети страни имат достъп до генетичните им информация – ако застраховател се сдобие с информация за повишен генетичен риск от заболяване при даден пациент, той може да дискриминира тестваното лице.

ИЗВОДИ

NGS секвенирането постепенно се превръща в стандарт за диагностициране на рак. НХТ терапиите са неразривно свързани с точното молекулярно диагностициране. По тази причина здравните системи се нуждаят от подходящи пътеки за диагностициране, базирано на секвениране. Това може да доведе до промени в инфраструктурата и нужния медицински персонал, които да предоставят тези персонализирани лечения. Освен финансовите пречки пред установяването на NGS, в някои държави съществуват и етични съображения, свързани с допълнителен медицински стрес за секвенирания пациент, заплахата от евгенични програми, както и дискриминацията на базата на генотип. Въпреки това NGS е фундамент на персонализираната медицина.



5. ОСНОВНИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА

5.1. МЕТОДОЛОГИЧНИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА ПРИ ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

5.1.1. Оценка на полза-риск

Балансът на ползите и рисковете заема централно място в решенията за лицензиране и одобрение. В европейското фармацевтично законодателство то се определя като оценка на положителните терапевтични ефекти във връзка с всички рискове по отношение на здравето или общественото здраве на пациентите или каквито и да било рискове за околната среда (по Директива 2001/83/ЕО, 2001).⁽⁷⁴⁾ Одобрение не се издава, ако съотношението полза-риск не се счита за благоприятно.^(75,76) Подобни изисквания съществуват също в Закона за храните, лекарствата и козметиката на САЩ и Кодекса на федералните разпоредби, където за вземане на решения се използва балансирано отчитане на ползите и рисковете.⁽⁷⁵⁾ За разлика от повечето изявени терапии на пазара, които имат ясно установени критерии, при НХТ се наблюдават редица нови методологични предизвикателства свързани с оскъдните сравнителни данни, статистическата обработка на информацията, изчисляването на разходната ефективност и прочие. Настоящият анализ предоставя обективен поглед към тези предизвикателства.

5.1.2. Затруднено изследване на сравнителната ефикасност

Сигурните положителни доказателства изискват резултатите от провежданите клинични проучвания да докажат, че изпитваният продукт има клинични ползи. В това отношение НХТ не се различават от другите типове интервенции.⁽⁷⁵⁾

Доказателства са необходими, за да може първичната променлива от потвърждаващите проучвания (т.е. фаза III) да осигури валидна и надеждна мярка за клинично значими ползи от лечението в популацията пациенти, описани от критериите за включване и изключване.



Конвенционално анализът на данни се случва посредством преки крайни точки. ⁽⁷⁷⁾ Те се делят на обективни и субективни и директно характеризират резултата от дадено проучване. Към обективните крайни точки спадат преживяемост, обостряне на заболяването, клинично събитие (напр. миокарден инфаркт, инсулт и т.н.). Примери за субективни крайни точки са оценката на симптомите и качеството на живот, свързано със здравето (HRQoL; health-related quality of life). ⁽⁷⁷⁾ Когато клиничната полза не може да се оцени пряко, както често се наблюдава при НХТ, се въвеждат косвени критерии (сурогатни крайни точки, СКТ).

Има две основни опасения при въвеждането на сурогатни променливи. Първо, може да не са най-точен индикатор за *клиничния резултат*, който ни интересува. Например СКТ може да демонстрира активността на лечението относно специфичен фармакологичен механизъм, но не винаги да предостави пълна информация за обхвата на действията и крайните ефекти от лечението, независимо дали са положителни или отрицателни. На второ място, сурогатната променлива може да не предостави *количествена мярка за клинична полза*, която да се сравни директно спрямо рисковете. Валидирането на сурогатни крайни точки изисква обширен набор от данни, които често не са налични по време на одобрението на новата здравна технология. Надеждността на СКТ зависи от (i) биологичната правдоподобност, (ii) наличието на положителни данни в епидемиологични проучвания относно прогностичната стойност на сурогатните крайни точки и (iii) доказателствата от клинични проучвания, че ефектите от лечението върху сурогатните крайни точки и клиничния резултат са в съответствие. ^(75,78)

НХТ са разработени в т.нар. „баскет“ проучвания, които изследват специфична терапия по множество редки показания едновременно. Популациите в тези проучвания се състоят от пациенти с различни туморни хистологии, но с еднаква геномна мутация и са подложени на една и съща терапия. Този вид изпитвания обикновено не включват сравнително рамо, което прави рандомизирането невъзможно. Основна крайна точка обикновено е честотата на отговор (RR; response rate) в

статистическия анализ, която обхваща броя на пациентите, които са имали предефинирано намаляване на размера на тумора.⁽⁶⁶⁾ Предимство на RR е, че позволява обединяване на резултатите в различни туморни хистологии, но е косвен критерий за оценка на PFS и общата преживяемост (OS; overall survival), които често са предпочитани при ОЗТ.^(66,79) Други сурогатни крайни точки са патологичен пълен отговор (PCR; pathologic complete response) при неoadювантно лечение на рак на гърдата и минимално остатъчно заболяване (MRD; minimal residual disease) при хематологични злокачествени заболявания.^(80–82) Когато е наличен само RR, оценката за клинична полза от лекарството е базирано на предположения, което увеличава несигурността при провеждане на ОЗТ.⁽⁸³⁾

ОЗТ често включват и анализи по подгрупи, които могат да бъдат възпрепятствани или затруднени при т.нар. „баскет“ проучвания, защото е невъзможно класическо статистическо сравнение. В такива случаи препоръка се прави въз основа на средната разходна-ефективност за лекарството в популацията пациенти, обхванати от разрешителното за пускане на пазара на дадена НХТ. Това може да не даде достатъчно информация на регулаторните органи дали лекарството осигурява добро съотношение цена-качество за различни туморни хистологии.⁽⁶⁶⁾

Изборът на крайни точки за клинична ефикасност при НХТ остава спорна тема. Важно е да се подчертае, че оценката на съотношението *полза-риск* е по-сложна от простото наблюдение на статистически значими ефекти по отношение на първичната крайна точка за ефикасност.

5.1.3. Алтернативни статистически методи

Невъзможността за класическо сравнение при „баскет“ изпитванията налага алтернативен анализ на данните. Бейсовата статистика е надежден подход за определяне на вероятността дадена хипотеза да е вярна. Основното преимущество на подхода е, че взима

предвид не само резултатите от определен експеримент, но и резултатите от предходни експерименти и проучвания. Бейсовата статистика разчита на приор, който представлява първоначалното очакване на анализатора, че дадена хипотеза е вярна. Приорът се формира преди експеримента и се базира на вече съществуващия консенсус в дадената сфера. След установяването на приора, експериментът се провежда, и приорът се коригира на база на получените резултати. Така се определя постериора, който представлява новата вероятност хипотезата да е вярна и който отчита едновременно стара и нова информация. ⁽⁸⁴⁾

Този вид статистика предхожда общоприетите p -стойности, но преди прогреса в информационните технологии е бил трудно приложим поради нуждата от тежки изчисления, основани на масивни бази данни. В дигиталната ера обаче Бейсовата статистика е възможна и позволява статистиците да не са изцяло зависими от новите данни, които разглеждат (и които може да не са представителни или информативни). ⁽⁸⁴⁾

Явно е, че в Бейсовият подход има субективни елементи, но това е именно една от отличителните положителни черти – изисква ясно да се изложат *субективните предположения* и да се анализират *количествено*. Също така, не бива да се пренебрегва факта, че съществуват предположения и субективни избори, свързани и с честотните методи (напр. нормално разпределение, хомогенност на дисперсия, избор на модел, както и самата произволна p -стойност). Лицата, които участват в разработването на терапии, са информирани за субективните решения и споразумения, сключени със световните регулаторни агенции, чрез многобройни срещи и кореспонденции, които могат да се застъпят с разработката на дадена терапия. ⁽⁶⁸⁾

5.1.4. Затруднено изчисляване на разходната-ефективност

Регулаторното одобрение изисква достатъчно доказателства, че фармакологичният агент е ефикасен и безопасен, но органите, отговарящи за ОЗТ, също трябва да са удовлетворени, че

медикаментът носи достатъчно добри ползи за цената си спрямо следващата най-добра алтернатива.

Агенциите, които отговарят за решенията след оценка на дадена здравна технология, традиционно изискват всяко ново лечение да се сравнява със специфични за тяхната държава компаратори. НХТ обаче не влизат в границите на обичайните стандарти за грижи и сравнения. В някои случаи се счита, че не е осъществимо от клинична или финансова/икономическа гледна точка да се събират сравнителни данни. В допълнение, естественият ход на заболяването често не е напълно проследен, за да се сравни даден нова терапия. Това усложнява изчисляването на разходната-ефективност и води до несигурност за платеща.⁽³⁹⁾

5.1.5. Дискусия относно употребата на ICER

На Европейския конгрес на ISPOR в края на 2020 г. употребата на инкрементално съотношение на допълнителните разходи и здравни ползи (ICER; incremental cost-effectiveness ratio) е подложена на дискусия по време на семинара *Bridging the Gap: Pathways for Regulatory and Health Technology Assessment of Histology Independent Cancer Treatments*. Там д-р Стивън Палмър обсъжда иновативни дизайни и методи за анализ, както и предизвикателства, свързани с хетерогенността и несигурността от гледна точка на здравната икономика и оценката на здравни технологии.⁽⁸⁵⁾

Първичните крайни точки на „баскет“ изпитванията обикновено се основават на стандартизирана мярка за отговор. Въпреки че тези проекти предлагат реални предимства по отношение на разработването на лекарства, те също така създават предизвикателства при съставянето на оценка и при решенията за реимбурсация.

Д-р Палмър ясно подчертава възможността за по-малък обем на доказателства при редките заболявания и обяснява, че високото ниво на несигурност в този случай е балансирано от по-малкото последици свързани с намалената по размер статистическа популация. Също така е важно да се отбележи, че дори специфична терапия да води до подобен отговор (ORR/DOR) при различни хистологии, тя може да не показва хомогенност по отношение на резултатите на пациентско ниво или при изграждане на здравни политики.

Уместно е да се зададе въпросът: Удачен способ ли е класическият ICER, който се осланя на единствена „средностатистическа“ популация?

По време на семинара *Bridging the Gap* се провеждат няколко анкети, които да отразят мнението на присъстващите (общо участват 119 експерти в областта на здравната икономика). Мнението на мнозинството относно ограничаването на препоръките за реимбурсация на НХТ до няколко вида тумора, е показано на Фигура 5. Близко 60% гласуват в полза на това НХТ да бъдат реимбурсирани на базата на споразумения за споделяне на риска, въз основа на постигнати здравни резултати (т.нар.

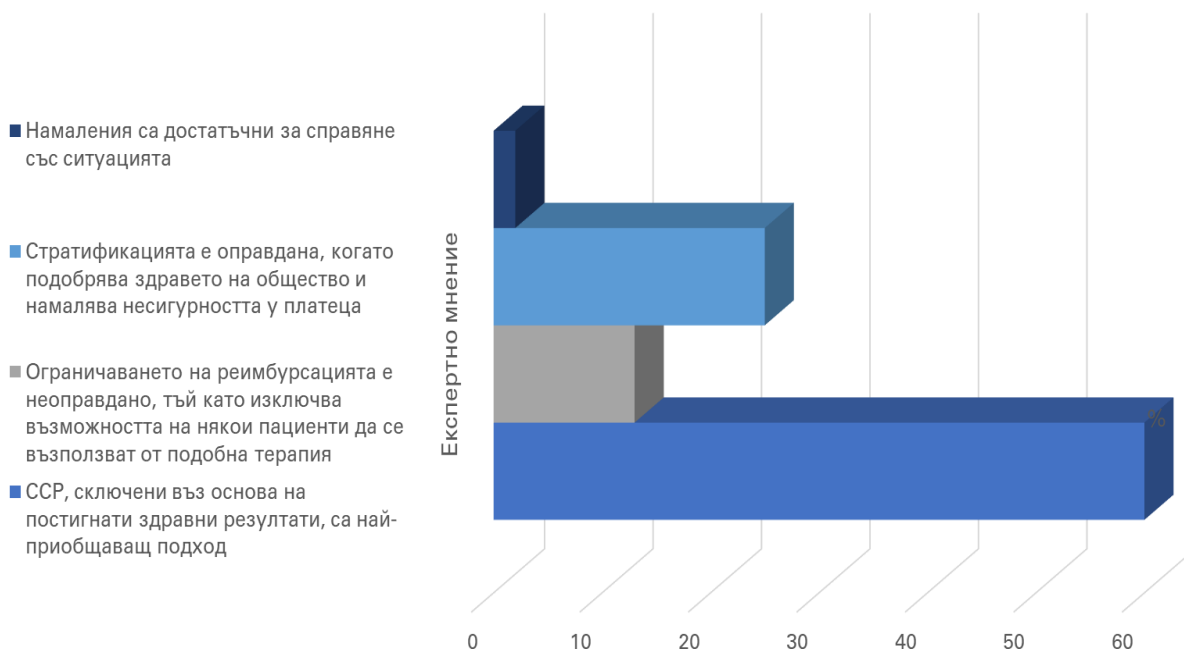
Стивън Палмър е професор в Центъра за здравна икономика (СНЕ; Centre for Health Economics) в Университета на Йорк. СНЕ е сред първите изследователски институти в света, посветени на изучаването на здравната икономиката и здравеопазването, и е с международно призната репутация.

Палмър има над 25 години опит в областта на здравна икономика, както и регулаторни и възстановителни процеси. Автор е на над 175 рецензирани публикации. Неговите основни области на експертиза са свързани с методологията и прилагането на аналитично моделиране и Бейсови статистически методи към оценката на здравните технологии. Понастоящем е член на звеното за подкрепа на решенията NICE.

„заплащане за представяне“, известно като „pay for performance“), а 13% смятат, че ограничаването на реимбурсацията е неоправдано, тъй като изключва възможността на някои пациенти да се възползват от подобна терапия ⁽⁸⁶⁾

Фигура 5. Експертно мнение относно проблема с ограничената реимбурсация на независещите от хистологията терапии, ISPOR 2020 ⁽⁸⁶⁾

Какво е мнението Ви относно ограничаването на препоръките за реимбурсация на НХТ до няколко вида тумора?



Въпреки че обновените регулаторни практики предоставят възможност за имплементирането на тези видове лечения, трябва да се обърне внимание на хетерогенността в проучванията. Палмър е категоричен, че е необходимо да се признаят различните източници на хетерогенност и начинът, по който една ОЗТ анализира разходите за диагностично тестване. В заключение, Палмър препоръчва да се помисли как оценката на НХТ може да надрастне класическия ICER, като се разглежда конкретното въздействие върху здравето на населението и алтернативните начини за управление на несигурността и риска.

Събирането на данни от реалната клинична (RWD) позволява да се определи нивото на реимбурсация въз основа на реално постигнати здравни и икономически резултати. Това проследяване може да се определи при т.нар. „схеми за споделяне на риска, основани на представяне“ и се смята за изключително полезно, тъй като отразява терапевтичните резултати в реалния свят. Чрез RWD може да се отговори на несигурността, произтичаща от различната методология при НХТ и потенциалната неприложимост на ICER.

5.2. РЕГУЛАТОРНА ПОЛИТИКА

5.2.1. ЕМА

В своя план до 2025 г. ЕМА поставя като част от стратегическите си цели и препоръки да помага на ОЗТ органите за по-голяма готовност за анализ на иновативни терапии, както и да помага по отношение на взимането на ОЗТ решения. Подкрепата за оценяването на иновативните терапии влиза в най-важните 5 цели на ЕМА, като е основно мотивирана от желанията на индивидуалните хора, пациентските организации и групи за застъпничество, последвани от тези на европейските институции, ОЗТ органите, платците и научните организации.⁽⁸⁷⁾

ЕМА препоръчва да се подкрепя прогреса в прецизната медицина, биомаркерите и -омика науките (напр. геномика, транскриптомика, протеомика и метаболомика). Също така ЕМА се стреми да помогне за включването на напредналите медицински терапии в лечението на пациентите, както и да промотира и инвестира в системата за приоритетни лекарства PRIME (към които например е причислен e-trectinib). Освен това ЕМА цели да диверсифицира и интегрира предоставянето на регулаторни съвети, така че да бъде отразен по-добре континуума на натрупването на данни. В допълнение, ЕМА цели

да доразвие регулаторните съвети така, че всички заинтересовани страни да бъдат по-добре включени и процесът да е по-гъвкав с цел да отговаря на скоростта, с която се развиват биомедицинските технологии.⁽⁸⁷⁾

Бележка: НХТ не са изрично упоменати в плана на ЕМА като иновативни терапии.

5.2.2. Текущ регулаторен пейзаж в Европа

Регулаторното одобрение в Европейския съюз се прави на международно ниво от държавите-членки, докато решенията за реимбурсиране се взимат на държавно ниво. Постигането на консенсус между ОЗТ органите на различните държави е трудно осъществимо в краткосрочен или средносрочен план. Причина за това са фундаменталните различия в гледните точки на различните държави, включително и възгледите върху употребата на СКТ. Например Британският национален институт за здравеопазване и клинични постижения (NICE; National Institute for Health and Care Excellence) на Обединеното кралство отдава голяма важност на здравната икономика, както и на качеството на живот и резултатите, съобщени от пациента. От друга страна, в Германия, Испания и Франция това не е такъв приоритет; в тези държави се придава по-голямо значение на прогресията на заболяването и преживяемостта. Представители на индустрията не очакват ОЗТ органите на различните държави да приемат общ подход и съответно смятат, че компромисна гъвкавост трябва да се създаде така, че да се подобри статуквото.⁽³⁹⁾

Първата стъпка за свързване на институциите, одобряващи НХТ, с реимбурсиращите органи е да се повиши осведомеността относно НХТ. **Смята се, че с изключение на тясно специализирани специалисти онколози и членове на научната общност, нивото на осведоменост относно този вид персонализирани терапии е ниско.** ОЗТ експертите са съгласни, че производителите трябва да помогнат в осведомяването на различните заинтересовани страни.⁽³⁹⁾

Съществува разногласие относно въпроса дали регулаторите и националните ОЗТ органи трябва да уеднаквят принципите си, за да стимулират иновация и да ускорят достъпа на пациенти до терапии, чрез забързване на разработването и оценяването на терапиите. Експерти от Испания, Италия и Обединеното кралство дават положителен отговор, докато експерти от Франция не са толкова сигурни в това, а експерти от Германия не са убедени в уеднаквяването.⁽³⁹⁾

За основно препятствие при събирането на доказателства, нужни за ОЗТ, се смята трудното генериране на сравнителни данни. Към момента ОЗТ органите разчитат доказателствата за НХТ да влизат в общоприетите рамки на конвенционалните терапии. Това е в контраст на клиничното мнение, което е, че ОЗТ подходът трябва да се промени, за да отрази променящата се парадигма. В Германия се обмислят алтернативни процеси за оценката на НХТ, докато Обединеното кралство и Испания не са убедени в нуждата на специализирани ОЗТ процеси.⁽³⁹⁾

Докато Обединеното кралство и Германия са склонни при НХТ да приемат допълнителни данни от неконтролирани, многоцентрови, отворени, клинични изпитвания с едно рамо, Италия, Испания и Франция не смятат, че това са надеждни доказателства. Също така няма съгласие между различните държави, обект на нашето изследване, дали крайните точки при НХТ трябва да бъдат разширени извън общата преживяемост, за да включат качеството на живот и измерими биомаркери (напр. размер на тумора). Съществува и разногласие между експертите от различните държави дали ОЗТ агенциите трябва да приемат данни от „баскет“ изпитвания като доказателства за НХТ ефикасност.⁽³⁹⁾

Променящата се парадигма изисква производителите, изследователите и ОЗТ методолозите да участват в диалози, за да постигнат консенсус относно това как трябва да изглеждат дизайните на проучванията. Преди реализирането на такова съгласие обаче несигурността относно инкременталната разходна-ефективност остава на дневен ред.

5.3. РЕШЕНИЯ ЗА РЕИМБУРСИРАНЕ НА НЕЗАВИСЕЩИ ОТ ХИСТОЛОГИЯТА ТЕРАПИИ

5.3.1. Обединено кралство

Larotrectinib

Larotrectinib се оценява по стандартен път на NICE за ОЗТ, известен като Оценяване на единична технология (STA, single technology appraisal). Този процес започва през юли 2018 г. Окончателният обхват на анализа, публикуван през март 2019 г., предвижда, че икономическото моделиране трябва да включва разходите, свързани с диагностично тестване за генно сливане на *NTRK* при пациенти със солидни тумори в авансирал стадий, които иначе не биха били тествани. През януари 2020 г. е публикуван проект на оценка на NICE относно larotrectinib за лечение на възрастни и педиатрични пациенти със солидни тумори с генно сливане на рецептора на *NTRK* в авансирал стадий, които нямат задоволителни алтернативи за лечение.⁽³⁹⁾

Първоначалното решение на NICE гласи, че здравната технология „не може да бъде препоръчана за употреба в Британската национална здравна служба (NHS; National Health Service), тъй като при сегашната си цена няма потенциал да бъде разходно ефективна терапия“. Причините за това решение включват липсата на сравнителни алтернативи в данните от клинични проучвания и малкото доказателства за ефикасността при всеки тип тумор, позитивен за генно сливане на *NTRK*. Освен това в документа се посочва, че оценките за разходната ефективност на larotrectinib са много несигурни поради ограничения в данните, като например съществуващата значителната несигурност относно това колко ще бъде преживяемостта на пациентите след прогресия на заболяването. Резултатите от модела на компанията в основния случай демонстрират стойност на ICER от £35 309. Не е необичайна практика лечение да бъде препоръчано от NICE дори с ICER над прага на благоприятна разходна ефективност от £20 000–£30 000, особено когато става въпрос за иновативни терапии.⁽³⁹⁾

След заседание на Комисията Групата за преглед на доказателствата (ERG; Evidence Review Group) към NICE предоставя ревизирана стойност на ICER от £46 822/QALY, която включва актуализирани допускания според обсъдените препоръки. Отбелязано е, че анализът не включва разходите за диагностика, което допълнително повишава стойността на ICER. В допълнение, ERG разглежда и други сценарии, свързани с данни водещи до несигурност в резултатите. За основен проблем се приемат неправдоподобните данни за преживяемост след прогресията, като след коригирането им, стойността за ICER се повишава до £84 469–£101 897 за QALY. Поради това Комисията заключава, че обхватът на ICER е над стойността, която обикновено би се приела за разходно ефективна, дори ако се приеме, че larotrectinib отговаря на критериите за лечение при пациенти в терминален стадий на заболяването, което позволява ICER до £50 000/QALY.

(39)

Като цяло, добавените клинични ползи на НХТ се признават от международните ОЗТ органи. Въпреки това вече установените принципи за оценка на конвенционалните терапии водят до липса на гъвкавост, от която следват колебливи и/или отрицателни становища за НХТ. Разлики по отношение на реимбурсните решения се наблюдават освен между държавите и вътре в дадена държава, като е възможно становището, дадено от ОЗТ орган, за конкретна НХТ да се промени. Нужно е преразглеждане на методиката за оценка на НХТ.

По този начин Комисията прави първоначално заключение, че larotrectinib не отговаря на критериите за включване във Фонда за онкологични медикаменти. Това решение се ръководи от убеждението, че дори при допълнително събиране на данни, при предложената цена, larotrectinib няма правдоподобен потенциал да бъде разходно ефективна терапия. Отбелязано е, че е малко вероятно да бъдат преодолені някои ключови предизвикателства, водещи до несигурност,

включително данни за сравнителна ефикасност с подходяща сравнителна алтернатива и по-нататъшно характеризиране на генните сливания на *NTRK*.

След публикуване на тази оценка, производителят и пациентските групи получават възможност да отговорят на коментарите. Производителят осигурява актуализирана отстъпка по схемата за достъп на пациента. Ревизираната стойност на ICER е изчислена от ERG след прилагане на отстъпката в цената и включвайки разходи за диагностично изследване. Актуализираният ICER възлиза на £30 888/QALY, а при допълнителен анализ, включващ данни за преживяемост без прогресия за larotrectinib и сравнителна алтернатива, ICER възлиза на £48 161/QALY. Консултациите водят до преразглеждане на решението за включването на larotrectinib към Фонда за онкологични медикаменти.⁽³⁹⁾

В окончателния документ за оценка се посочва, че данните от изпитванията с larotrectinib са обещаващи, тъй като процентите на туморен отговор са добри и това показва, че лечението с larotrectinib вероятно ще доведе до подобрене, както по отношение на общата преживяемост, така и на преживяемостта без прогресия. **Препоръчва се larotrectinib да се използва в рамките на Фонда за онкологични медикаменти като опция за лечение на авансирани солидни тумори, с *NTRK* генно сливане, ако заболяването е локално авансирало или метастатично, или когато операцията може да причини тежки здравословни проблеми и пациентите нямат други задоволителни възможности за лечение. Тази индикация е в съответствие с разрешението за употреба на медикамента от ЕМА. Комисията отбелязва, че актуализираният обхват на стойностите на ICER след отстъпката в цената, попада в рамките на това, което обикновено се счита за разходно ефективно за медикаменти, които отговарят на критериите за използване в терминален стадий на заболяването.**⁽³⁹⁾

Препоръката за включване към Фонда за онкологични медикаменти означава, че решението зависи от по-нататъшно събиране

на доказателства. Комисията към NICE цитира следните причини за условната препоръка: **„Оценките за разходната ефективност на larotrectinib са много несигурни, защото се основават на данни от популация, която е различна от тази, наблюдавана в клиничната практика на NHS и съществува значителна несигурност относно това колко дълго ще живеят пациентите след прогресия на заболяването им. Събиране на повече данни би помогнало за преодоляване на някои от несигурностите в клиничните доказателства. Larotrectinib има потенциал да бъде разходно ефективна терапия при текущата цена, така че се препоръчва включването към Фонда за онкологични медикаменти, докато тези данни бъдат събрани.“** ⁽³⁹⁾

Споразумението за събиране на данни се публикува от NICE като част от Споразумението за контролиран достъп. То подробно описва клиничните изпитвания, които ще предоставят допълнителни данни и очакваните дати за докладване на NICE. Планираният междинен анализ ще бъде представен на NICE през второто тримесечие на 2023 г., а окончателният анализ се очаква през септември 2024 г. След подаването на допълнителните данни, NICE ще прегледа констатациите и може да актуализира съответно своите насоки. ⁽³⁹⁾

Entrectinib

Entrectinib също се оценява по стандартния път на NICE за ОЗТ, като процесът започва през ноември 2018 г. Проектът на обхвата на оценката е съгласуван със съответната Комисия към NICE. ⁽³⁹⁾

По време на процеса на консултация производителят представя данни от допълнителни клинични проучвания, които не са включени в проекта на обхвата на анализа, включително три допълнителни еднораменни изпитвания. Производителят също така излага аргумента, че основният случай на икономическа оценка трябва да приеме, че пациентите преди това са били идентифицирани като отговарящи на условията за лечение поради рядкостта на генните сливания на *NTRK* и

геномнен скрининг няма да се извършва само с цел идентифициране на пациент, отговарящ на условията за лечение с entrectinib. Според NICE разходите за диагностично тестване трябва да бъдат включени, но и да бъде представен анализ на чувствителността без разходите за тестване.⁽³⁹⁾

За разлика от оценката на larotrectinib, окончателният документ за оценка на entrectinib е публикуван без обществена консултация. **Препоръчва се включването на entrectinib във Фонда за онкологичните медикаменти като опция за лечение на тумори, положителни за *NTRK* генно сливане, в съответствие с разрешението за употреба.**⁽³⁹⁾

В преразгледания основен анализ на компанията стойността на ICER за entrectinib възлиза на £49 358/QALY. Това обаче не включва няколко допускания, направени от Комисията. Крайният обхват на стойностите на ICER включва тези допускания, както и ново търговско споразумение от производителя и разход за пациент за геномно тестване при поставяне на диагнозата за локално авансирал или метастатичен тумор, позитивен за генно сливане на *NTRK*.⁽³⁹⁾

Комисията прави заключение, че entrectinib има потенциал да бъде разходно ефективна терапия, при съответствие с критериите за използване в терминален стадий на заболяването.⁽³⁹⁾

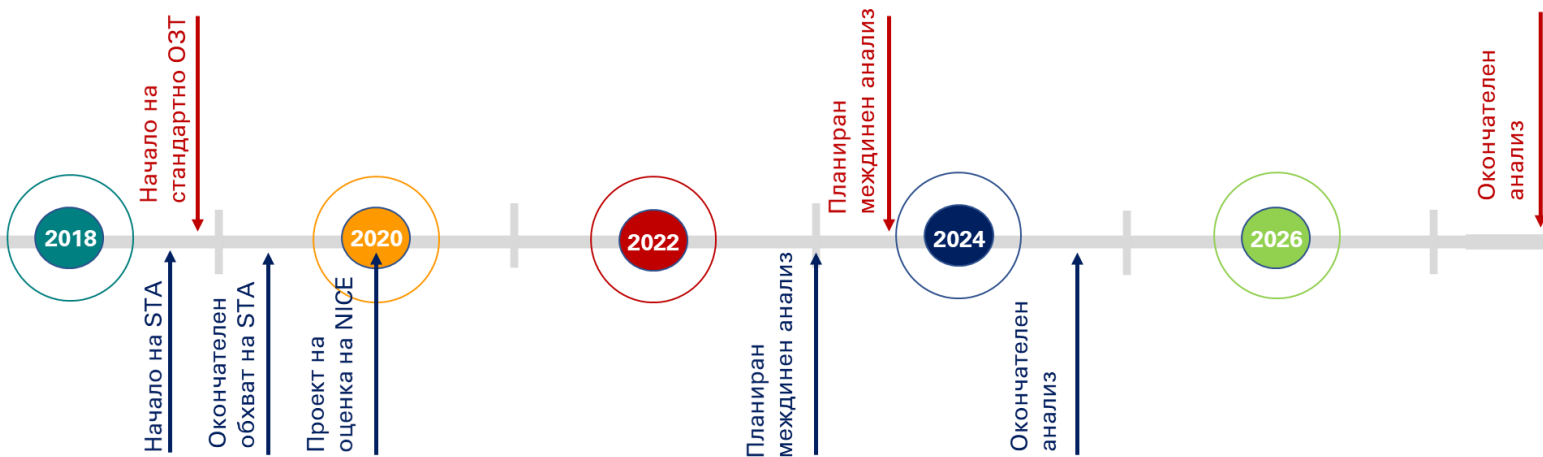
Все пак, предвид високото ниво на несигурност на предоставените доказателства, допълнително ще са необходими данни преди entrectinib да може да бъде включен за рутинна употреба в NHS. Освен това Комисията признава, че entrectinib е иновативна терапия и използването ѝ в клиничната практика ще помогне за ускоряване на развитието на геномното тестване във Великобритания. **Поради това Комисия решава, че entrectinib отговаря на критериите за включване във Фонда за онкологични медикаменти.**⁽³⁹⁾

Споразумението за събиране на данни се публикува от NICE като част от Споразумението за контролиран достъп. То подробно описва клиничните изпитвания, които ще предоставят допълнителни данни и

очакваните дати за докладване на NICE. Очакваните допълнителни данни включват текущо изпитване за entrectinib, рутинни онкологични данни за общественото здраве във Великобритания и данни от реалната клинична практика (клинични резултати и геномно профилиране на тумори) от САЩ. Планираният междинен анализ ще бъде изпратен на NICE през декември 2023 г., а окончателният анализ се очаква през септември 2027 г. След подаването на допълнителни данни, NICE ще прегледа констатациите и може да актуализира съответно своите насоки. ⁽³⁹⁾

Фигура 6. Хронология на решенията за larotrectinib и entrectinib в Обединеното кралство

Entrectinib



Larotrectinib

5.3.2. ФРАНЦИЯ

Larotrectinib

Френската национална агенция по здравеопазването (HAS; Haute Autorité de Santé) издаде положително становище за лечение на педиатрични пациенти с *NTRK*-позитивно сливане при рефрактерен или рецидивиращ детски фибросарком или друг сарком на меките тъкани през юли 2020 г. За тези специфични подгрупи клиничната полза е обявена за умерена, а за всички останали разрешени показания клиничната полза е недостатъчна. По този начин HAS издаде отрицателно становище за всички други педиатрични показания в рамките на разрешението за употреба, както и при всички възрастни с *NTRK*-позитивно сливане при солиден тумор. ⁽³⁹⁾

Преди публикуването на становището на HAS за larotrectinib, експерт за Франция, интервюиран от изследователи от ОНЕ (Office of Health Economics), предполага, че като се има предвид несигурността около значимостта на клиничните резултати, френската Комисия по прозрачност вероятно ще даде предимство за реимбурсация на НХТ само при подвидове тумори, за които данните са по-последователни. В крайна сметка HAS препоръчва larotrectinib точно само за специфични видове тумори. ⁽³⁹⁾

Комисията отбеляза, че положителното становище е направено въпреки малкото количество доказателства и е в очакване на нови данни за ефикасност и поносимост на медикамента. Решението зависи от представянето на сравнителни данни за larotrectinib спрямо най-добрата поддържаща грижа за тези пациенти в рамките на 12 месеца и изготвяне на изчерпателен регистър, включващ всички деца, лекувани с larotrectinib във Франция. Комисията заявява, че когато няма налични сравнителни данни за повишаване на сигурността на заключението относно ефекта от лечението с larotrectinib, въвеждането на този лекарствен продукт в терапевтичната стратегия ще бъде придружено от предупреждението „по-голям риск от неправилно заключение, че лечението е ефикасно, отколкото за лекарства, чиято ефикасност се основава на сравнение,

направено с контрол на риска “. (39)

В допълнение, според Комисията „баскет“ проучването не се противопоставя на интегрирането на контролни групи за специфични видове тумори. За да илюстрира осъществимостта на сравнително проучване, без да се отчита местоположението на тумора, Комисията цитира като пример, че във фаза II проучването SHIVA, започнато през 2012 г., пациентите са рандомизирани на различни таргетни терапии, избрани според молекулярния профил на тумора и според избора на лечение на изследователя при пациенти със солидни тумори, рефрактерни на стандартното лечение. Комисията посочва, че липсата на пряко сравнение е дори по-малко оправдано, тъй като около една четвърт от включените пациенти не са били лекувани преди това със системни онкологични лекарства. (39)

За употребата на larotrectinib за показанията с положителна оценка, в рамките на терапевтичната стратегия, първо ще са необходими насоки за започване и преустановяване на лечението. Предвид сложността на контролиране на тези изключително детски тумори, Комисията по прозрачност препоръчва това решение да се прави в рамките на предложението за мултидисциплинарна консултативна среща (RCP; réunion de concertation pluridisciplinaire) за регулиране на употребата на larotrectinib. (39)

Въпреки първоначалното неблагоприятно становище и опасенията относно предоставените данни Комисията счита, че клиничното развитие на larotrectinib трябва да продължи чрез проучванията SCOUT и NAVIGATE. Отново се подчертава значението на доброто качество данни и се предполага, че рандомизирано сравнително проучване с обща преживяемост като основна крайна точка със задоволителна достоверност за всяка пациентска кохорта може да бъде достатъчна за положително становища на larotrectinib в бъдеще. (39)

Entrectinib

Няма доказателства, които да показват, че entrectinib е бил разглеждан от Комисията по прозрачност към момента. (39)

5.3.3. Германия

Larotrectinib

Според Федералния съвместен комитет (G-BA; Gemeinsamer Bundesausschuss) на Германия larotrectinib не предлага допълнителни ползи спрямо компараторите (най-добро поддържащо лечение и хирургическа резекция). В решението са изброени като релевантни клинични крайни точки смъртност, морбидност, HRQoL и странични ефекти. G-BA счита, че данните от проучванията на larotrectinib като НХТ не са подходящи за оценяването на ползите по тези крайни точки. **Съответно към момента larotrectinib (който би имал в Германия очаквани разходи на година за пациент между €76 024,16 и €228 010,03) не се реимбурсира в Германия.** ⁽⁸⁸⁾

Entrectinib

Началото на процедурата за оценяването на entrectinib е започната на 01 септември 2020 г., като решението е взето на 18 февруари 2021 г. Подобно на оценката на larotrectinib, оценката на entrectinib от G-BA счита, че данните от проучванията (относно смъртност, морбидност HRQoL и странични ефекти) на entrectinib като НХТ не са подходящи или достатъчни, за да се вземе решение. **Съответно към момента entrectinib (който би имал в Германия очаквани разходи на година за пациент между €74 505,75 и €111 758,62) не се реимбурсира в Германия.** ⁽⁸⁹⁾

5.3.4. Други (Канада)

Larotrectinib

Първоначалната препоръка, публикувана от Комисията за пан-канадските обзори на онкологични медикаменти (pCODR; pan-Canadian Oncology Drug Review) е „реимбурсация при налични клинични критерии и/или при определени условия“. Тази препоръка е отнесена до специфични видове тумори, като ограничава реимбурсацията само при възрастни и педиатрични пациенти със сарком на слюнчените жлези или на меките тъкани и при педиатрични пациенти с клетъчен вроден мезобластен нефром или инфантилен фибросарком. Допълнителните условия включват понижение на цената с цел подобрене на разходната ефективност до приемливо ниво, разглеждане на въпроси свързани с бюджетното въздействие и достъп до тестване. **Комисията прави заключение, че при всички останали солидни тумори с *NTRK* генно сливане не се препоръчва реимбурсиране на larotrectinib, тъй като доказателствата не показват ясна нетна клинична полза.** ⁽³⁹⁾

Производителят не се съгласява с решението да не се разширява достъпа на всички подходящи пациенти с карцином с *NTRK* генно сливане, като предполага, че това би довело до неравенство сред тези пациенти и значителни етични опасения. От компанията искат да бъде разширен достъпа до larotrectinib на всички подходящи пациенти, особено за пациенти с тумори на щитовидната жлеза, белите дробове, дебелото черво или стомашно-чревния тракт, както и за тези с рак на централната нервна система. ⁽³⁹⁾

След това искане Комисията преразглежда и впоследствие отменя първоначалната си препоръка, като издава окончателна препоръка „Да не се реимбурсира“. Това може би е единственият пример за pCODR, при който се отменя първоначално положително становище и се заменя с отрицателно такова. Те признават, че макар предоставените данни да са достатъчни за регулатора да осигури достъп до обещаващо ново лечение при пациенти с тумори с големи

неудовлетворени нужди, високата степен на несигурност около нетната клинична полза от приложението на larotrectinib в сравнение с наличните възможности за лечение е твърде висока, за да бъде подкрепена реимбурсацията. Също така, Комисията не е направила окончателни заключения относно разходната ефективност на larotrectinib, главно поради хетерогенността на пациентите в обединения анализ. Като се имат предвид продължаващите клинични изпитвания, които се очаква да приключат през 2022 и 2023 г., се отбелязва възможността за повторно подаване на анализ и се насърчава предоставянето на актуализирани или допълнителни доказателства на база тези проучвания, заедно с данни от реалната клинична практика. ⁽³⁹⁾

Larotrectinib е разгледан също и от Националния институт на Квебек за върхови постижения в здравеопазването и социалните услуги (INESSS; Institut national d'excellence en santé et en services sociaux), който издава становище за „отказ на регистрация“. INESSS цитира, че въпреки демонстрираните резултатите за значителна клинична полза от приложението на larotrectinib, степента на ефекта от лечението се различава в зависимост от вида на тумора. Освен това larotrectinib не е сравняван със стандартно лечение. Предвид тези опасения, както и няколко други методологични ограничения, INESSS не успява да признае терапевтичната стойност на larotrectinib. Тази липса на призната терапевтична стойност означава, че не се оценени други аспекти, включително разходната ефективност и бюджетното въздействие. ⁽³⁹⁾

Entrectinib

През февруари 2020 г. Health Canada одобрява entrectinib за възрастни пациенти с нерезектабилни локално авансирани или метастатични екстракраниални солидни тумори, включително мозъчни метастази, които имат генно сливане *NTRK* без известна придобита мутация на резистентност и без задоволителни възможности за лечение. Процесът на оценка от pCODR е започнал

след подаването през юли 2019 г., но впоследствие производителят иска доброволно оттегляне на подаването. ⁽³⁹⁾

5.4. ДОСТЪП ДО СЕКВИРАНЕ

Липсата на широкодостъпно NGS, както и неговото реимбурсиране, се смята от производителите за голямо препятствие пред компаниите, разработващи НХТ. Някои държави като Германия, Обединеното кралство и Франция (и до някаква степен Канада) увеличават употребата на NGS. ⁽³⁹⁾ За пример, Франция планира да е водеща държава по отношение на персонализираната медицина, като е поставила за цел до 2025 г. да се осигури достъп за всички пациенти до геномно базирани терапии срещу рак и редки заболявания. ^(39,90)

Основна пречка пред оценката на здравна технология тип НХТ не е толкова дали да се включват или не разходите, свързани с NGS, колкото как да се определят разходите на използваната NGS платформа при конкретно лечение. В държавите, които подсилват употребата на NGS, разходите за геномно профилиране при НХТ ще са относително ниски. Съответно, малко вероятно е NGS да се отрази значително върху цената на НХТ. За сравнение, в държавите, в които приложението на NGS не е добре развито, разходите за качествено тестване при дадена терапия може да са твърде високи за платеща. При такава ситуация е възможно разходите да не бъдат оправдани от инкременталните ползи в малка пациентска популация. ⁽³⁹⁾

Почти напълно сигурно е, че нуждата и приложението на NGS ще се увеличи с годините. Поради тази причина трябва да се разработят методи, които успешно да съчетаят в икономическите оценки геномното тестване и НХТ. Също така трябва да се обмисли дали моментът на приложението на геномно профилиране да съвпада с този, приет в „баскет“ изпитванията, или може да бъде извършено по-рано/по-късно в терапевтичната пътека. Това може да доведе до промени в компараторите и допълнително да усложни икономическата оценка. ⁽³⁹⁾

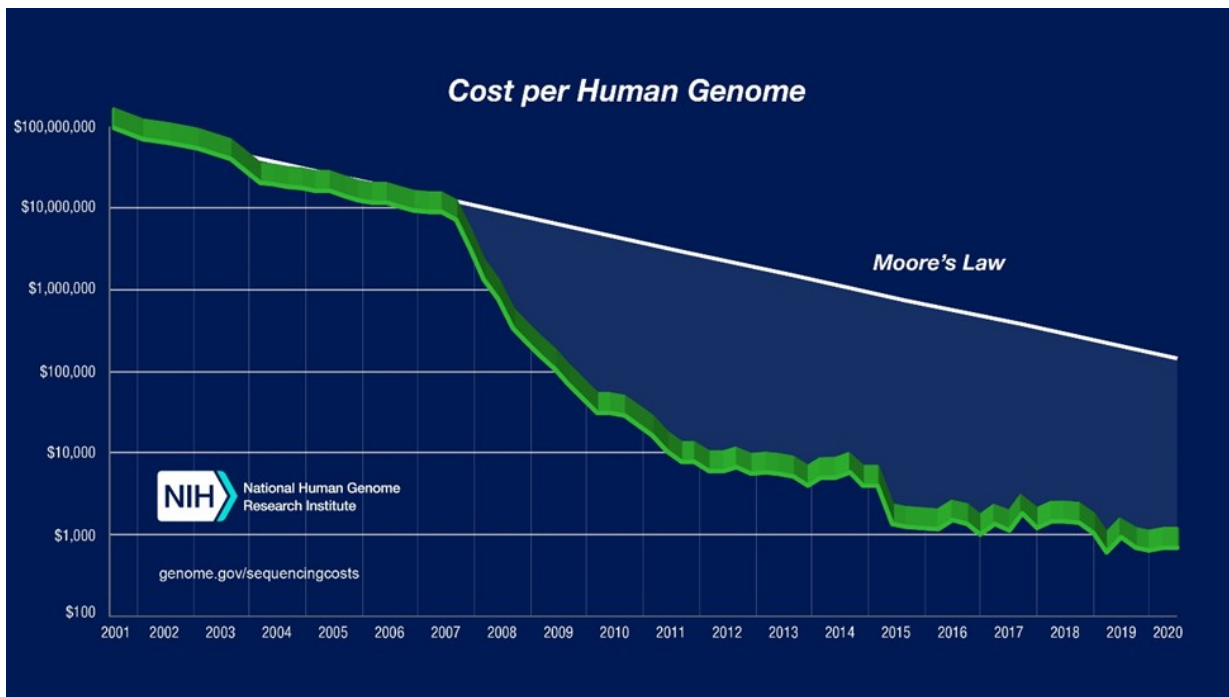
Тези проблеми затрудняват оценката на НХТ (в комбинация с NGS), но също така са временни. Цената на секвенирането на човешкия геном продължава да спада.

Исторически, първото пълно секвениране на човешкия геном, направено през 2003 г. в проекта „Човешки геном“ (HGP; Human Genome Project), изследва представителна извадка на всяка хромозома (или общо 3 милиарда нуклеотидни бази; т.е. половината реален геном в контекста на двойки хромозоми) с висока точност по класическа методология. Точната цена за първото секвениране на човешкия геном е трудно да се изчисли, тъй като първоначално е правена непълна „чернова“ на секвенирането, която е струвала около \$300 милиона, а доразвиването ѝ до пълно секвениране е свързано с допълнителен разход от около \$150 милиона. Като се вземат предвид съобщените обхвати и допълнителните разходи, **първото секвениране на един човешки геном вероятно е струвало от \$500 милиона до \$1 милиард без да се включват всички разходи, свързани с HGP.** ⁽⁹¹⁾

За сравнение, данни на Американския, национален изследователски институт за човешкия геном (NHGRI; National Human Genome Research Institute) показват, че висококачественото секвениране на човешкия геном чрез NGS методи към 2015 г. струва под \$1,500. Цената на секвенирането на екзома към 2015 г., т.е. на гените, които директно отговарят само за създаването на протеини, струва под \$1,000. ⁽⁹¹⁾ **Според данните на NHGRI за август 2020 г. цената на секвениране на цял геном е едва \$689. Този огромен напредък се дължи на постоянното развитие на NGS.** ⁽⁹²⁾

Ако тенденцията за понижаване на цената на секвенирането се съчетае с наблюдавани ефекти на НХТ, несигурността се очаква да се понижи. Междувременното анализиране на различни сценарии при икономически оценки може да доведе до все по-правдоподобни сценарии за употребата и разходите на NGS. ⁽³⁹⁾

Фигура 7. Разход за секвениране на човешкия геном, 2001–2020 г.
(92)



С илюстративни цели, на фигурата е представен закона на Мур, който описва дългосрочната тенденция в компютърната индустрия изчислителната мощност да се удвоява на всеки две години. Технологичен напредък, който се представя сходно със закона на Мур, се счита за изключително добре развиващ се.

Бележка: Ординатата е логаритмична и с основа 10.

Бележка: През 2008 г. се наблюдава голям подем в спадането на разходите, което съвпада с прехода от класическото Сангерово секвениране към NGS.



ИЗВОДИ

В Европа персонализираната медицина набира все по-голяма скорост. ЕМА се стреми да подкрепи в своя план до 2025 г. иновативните медикаменти. **Важно е обаче да се отбележи, че е нужен диалог между различните заинтересовани страни** (включително регулаторните агенции, ОЗТ органите и представителите на индустрията), тъй като НХТ са технологии, за които доказателствата се събират по коренно различен начин спрямо конвенционалните антиракови медикаменти и методологичните разлики са изключително големи. **Недоизясненият подход до голяма степен е илюстриран от спорните и променящите се решения на ОЗТ органите, които оценяват НХТ.** Наблюдават се разлики в решенията на институциите от различните държави. Има нужда от консенсус *относно* или поне ясно **формализиране на подходящото ниво на доказателствата.** Такова формализиране следва да включи и диагностичните процеси, напр. NGS.



6. ДАНИИ ОТ РЕАЛНАТА КЛИНИЧНА ПРАКТИКА (RWD)

Данните от реалния свят (RWD; real-world data) предоставят възможност за обновяване и анализиране на информацията, свързана с употребата и ефективността на лекарствата при рутинна клинична употреба. RWD имат за задача да допълват, а не да се конкурират с доказателства от RCT. ⁽⁹³⁾ Доказателствата от реалния свят (RWE; real-world evidence) се определят като информация, получена при анализи на RWD. Приемането на тези доказателства за достоверни при вземането на регулаторни решения относно даден лекарствен продукт е обект на дебат ^(93,94), но взети заедно доказателствата от RCT и RWD могат да информират по-добре даден изследователски анализ.

Към момента данни от реалната клинична практика относно НХТ както за одобрените медикаменти, така и за проучваните терапии има само за терапията rembrolizumab при лечение на солидни тумори с MSI-H. На фона на несигурността, свързана с ефикасността, получена при „баскет“ изпитвания, всички НХТ трябва да бъдат потвърдени като ефективни терапии чрез RWE.

Неинтервенционални проучвания могат да спомогнат както за събирането на прогностични данни при наличието на дадена геномна алтерация (напр. *NTRK* сливане), така и за натрупването на допълнителни данни относно ефективността и безопасността на дадена НХТ (напр. larotrectinib). ⁽⁹⁵⁾ Предвид това, че НХТ могат да са прицелени към геномна алтерации с малка честота, сформирването на детайлни електронни здравни регистри (EHR; electronic health record) може да спомогне за идентифицирането и проследяването на малките кохорти от пациенти, които биха могли да бъдат изследвани извън клинични изпитвания. ⁽⁹⁶⁾

Пан-туморната индикация на pembrolizumab за висока микросателитна нестабилност или дефицит на възстановяване на несъответствие на ДНК (MSI-H/dMMR) е одобрена от FDA през 2017 г., но с цел да се оцени технологията за такива заболявания в рутинната практика е изследвана база данни от EHR. От 33 395 пациенти със солидни тумори 557 (1,7%) имат MSI-H, а от тях 129 пациенти (с 33 различни, класически вида рак) получават pembrolizumab след одобрението от FDA. Анализът показва, че медианата на OS е над една година при всички пациенти с колоректален карцином (36 пациенти), ендометриален карцином (39 пациенти) и други кохорти (54 пациенти). Честотата на OS е сходна с тази, установена в клиничните проучвания, изследващи pembrolizumab при конкретната индикация. ⁽⁹⁷⁾

Събирането на данни от реалната практика не се ограничава до изследването на терапевтичната ефективност. Диагностични въпроси, например честотата на високия туморен мутационен товар (TMB-H), могат да бъдат изследвани в неинтервенционални проучвания. В ретроспективно проучване TMB-H (дефиниран като поне 10 мутации на мегабаза) и връзката му с OS при пациенти, нелекувани с имунотерапия, е проучена. От 2589 пациенти с 1 от 10 вида редки солидни тумори 332 пациенти (12,8) имат TMB-H и не се установяват значими разлики в OS между пациентите с TMB-H и пациентите без TMB-H. Също така TMB-H варира значително при различните видове рак. Освен че това проучване дефинира по-ясно TMB в популацията, то поставя интересен въпрос – въпреки че TMB-H няма ясна прогностична стойност, не е ли уместно да се изследва, тъй като (както е установено в литературата) има предиктивна стойност при лечение с имунотерапии. ⁽⁹⁸⁾

Събирането на данни след одобрение на здравните технологии е от изключителна важност и набира все по-голяма популярност. В последните години интересът от страна на платците и фармацевтичната индустрия по отношение на споразумения, които включват елементи от типа „заплащане за представяне“ или „споделяне на риска“ рязко се покачва. Тези иновативни схеми на заплащане, свързани с оценката и реимбурсацията на нови скъпоструващи лекарствени продукти и

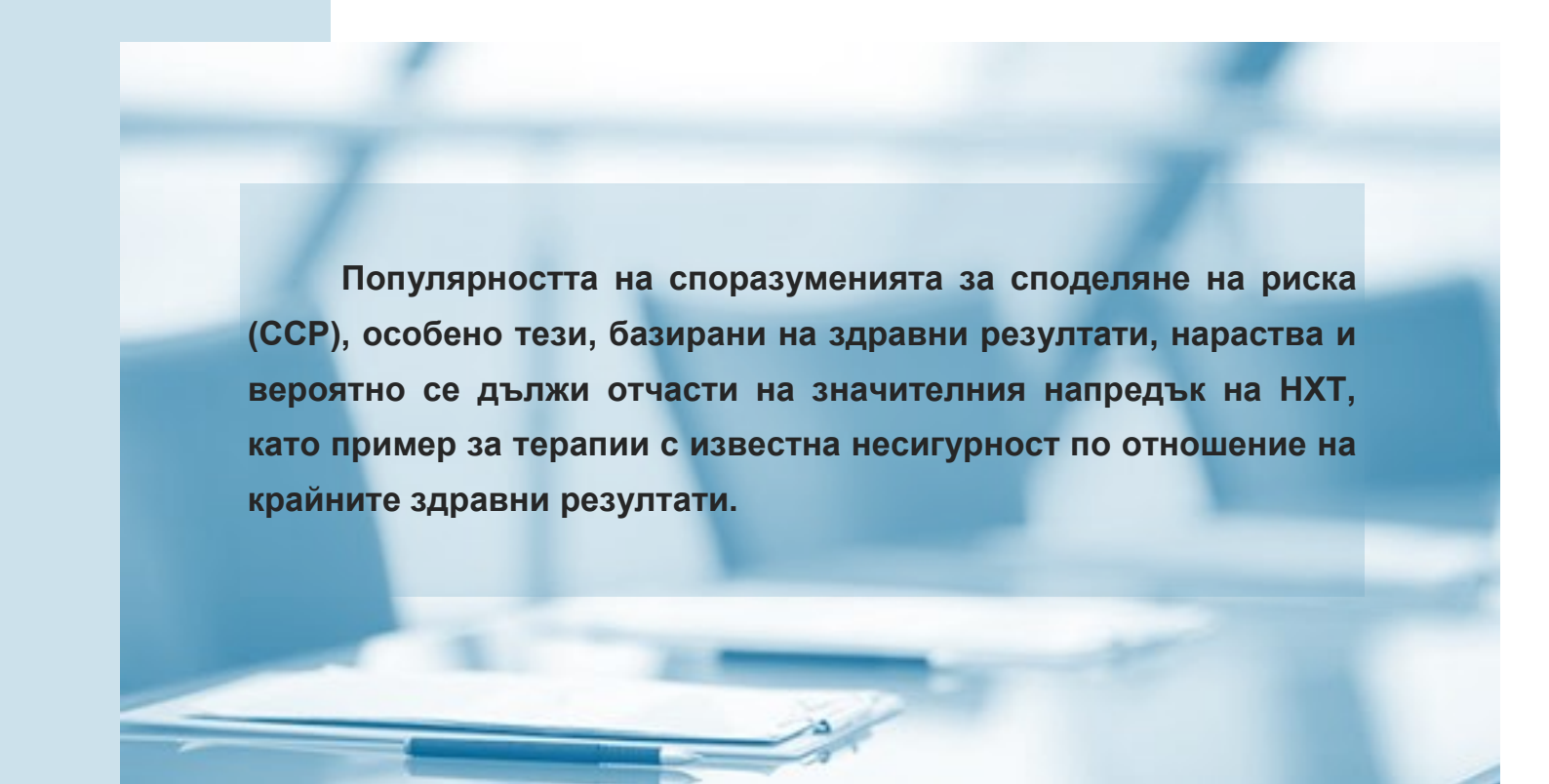
здравни технологии, са известни като „схеми за споделяне на риска, основани на представяне“. Те включват план, чрез който представянето на продукта – терапевтична ефикасност, безопасност и разходна ефективност, адаптирана за локалната среда, се проследяват при определена таргетна група пациенти, за конкретен времеви период. Данните се събират, обработват и в резултат на това проследяване се определя нивото на реимбурсация, като то се основава на реално постигнати здравни и икономически резултати от локалната клинична практика.

В следващата глава са разгледани по-подробно видовете споразумения за споделяне на риска и по-специално – споразуменията, основани на здравни резултати и резултати от реалната клинична практика. Възможното събиране на данни след одобрение също е разгледано в 8. *Управление на несигурността.*



**7. СПОРАЗУМЕНИЕ ЗА СПОДЕЛЯНЕ
НА РИСКА (RSA), ОСНОВАНО НА
ПОЛЕЗНОТО ДЕЙСТВИЕ**





Популярността на споразуменията за споделяне на риска (ССР), особено тези, базирани на здравни резултати, нараства и вероятно се дължи отчасти на значителния напредък на НХТ, като пример за терапии с известна несигурност по отношение на крайните здравни резултати.

В този смисъл, споразуменията за споделяне на риска (ССР) са все по-често употребяван метод за постигане на договорености между платците и притежателите на разрешение за употреба (ПРУ), включително и по отношение достъпа на пазара до прецизна медицина. ⁽⁹⁹⁾ ССР представляват набор от инструменти, имащи за цел да улеснят достъпа до нови терапии, като в максимална степен неутрализират несигурността за двете страни – ПРУ и платец. В среда на управление на ограничени бюджети, основно предизвикателство представлява постигането на баланс между увеличаване на ползите за пациентите и стимулирането на индустрията да изследва и разработва иновативни терапии в области на неудовлетворени нужди, както и осигуряване на достъпност и устойчивост на финансирането на здравеопазването. ССР имат за цел да се справят с предизвикателството за достъп, пред което са изправени системите за здравеопазване.

Информацията в тази секция 7 стъпва до голяма степен на труда на Джамбазов *et al.* (2018), изследващ споразуменията за споделяне на риска. ⁽¹⁰⁰⁾

ССР осигуряват на **ПРУ** възможността да получат **бърз достъп** до пазара, а от гледна точка на **платците** ССР спомагат за **управление на несигурността** по отношение на представянето на новата терапия и действителните клинични и икономически резултати в реални условия. ССР са добро решение, удовлетворяващо и най-важната страна – **пациентите**, тъй като те имат достъп до най-новите, потенциално ефективни лечения. В този смисъл ССР представляват и една добра инвестиция в събирането на доказателства. Платците са по-благоприятно настроени към ССР, които не добавят административни разходи за тяхното управление и проследяване на резултата, а и разчитат на мониториране на процедури, които вече се осъществяват на целевата популация. ⁽¹⁰¹⁾

7.1. ЗДРАВНА ПОЛИТИКА И ПРАКТИКА

ССР обикновено са **строго конфиденциални**, поради влиянието на външното референтно ценообразуване, което затруднява достъпа до научни публикации, от които може да се черпи информация за тяхната структура, детайли и механизми. В Централна и Източна Европа (ЦИЕ) предимно, но не само, те са и средство за постигане на **диференцирано ценообразуване**, конфиденциалността им защитава фармацевтичните компании от външното референтно ценообразуване. ССР са много повече от техника за управление на несигурността – в ЦИЕ те са и двигател за **стартването на интегрирани регистри** в съществуващите системи за събиране на данни. ⁽¹⁰²⁾

7.2. ЦЕЛИ НА ССР

Чрез въвеждането на ССР платците целят **осигуряване на достъп** до лечение на своите пациенти, но на **конфиденциално договорена и справедлива цена**, което неутрализира риска по отношение на:

- 1) разликите между **ефикасност** и **ефективност**;
- 2) **продължителността на лечение**, с която продуктът кандидатства пред Комисията по ОЗТ;
- 3) **средната доза**, върху която стъпват изчисленията на разхода на ПРУ;
- 4) **размера на таргетната популация**.

Изброените **рискове** е непосилно да бъдат поети само от едната страна и платците имат желание да ги споделят с ПРУ.

7.3. ТРАНСФЕР НА РИСКА

Трансферът на риска може да бъде под формата на:

пълно обезщетение от едната страна;

пропорционално разпределение между страните;

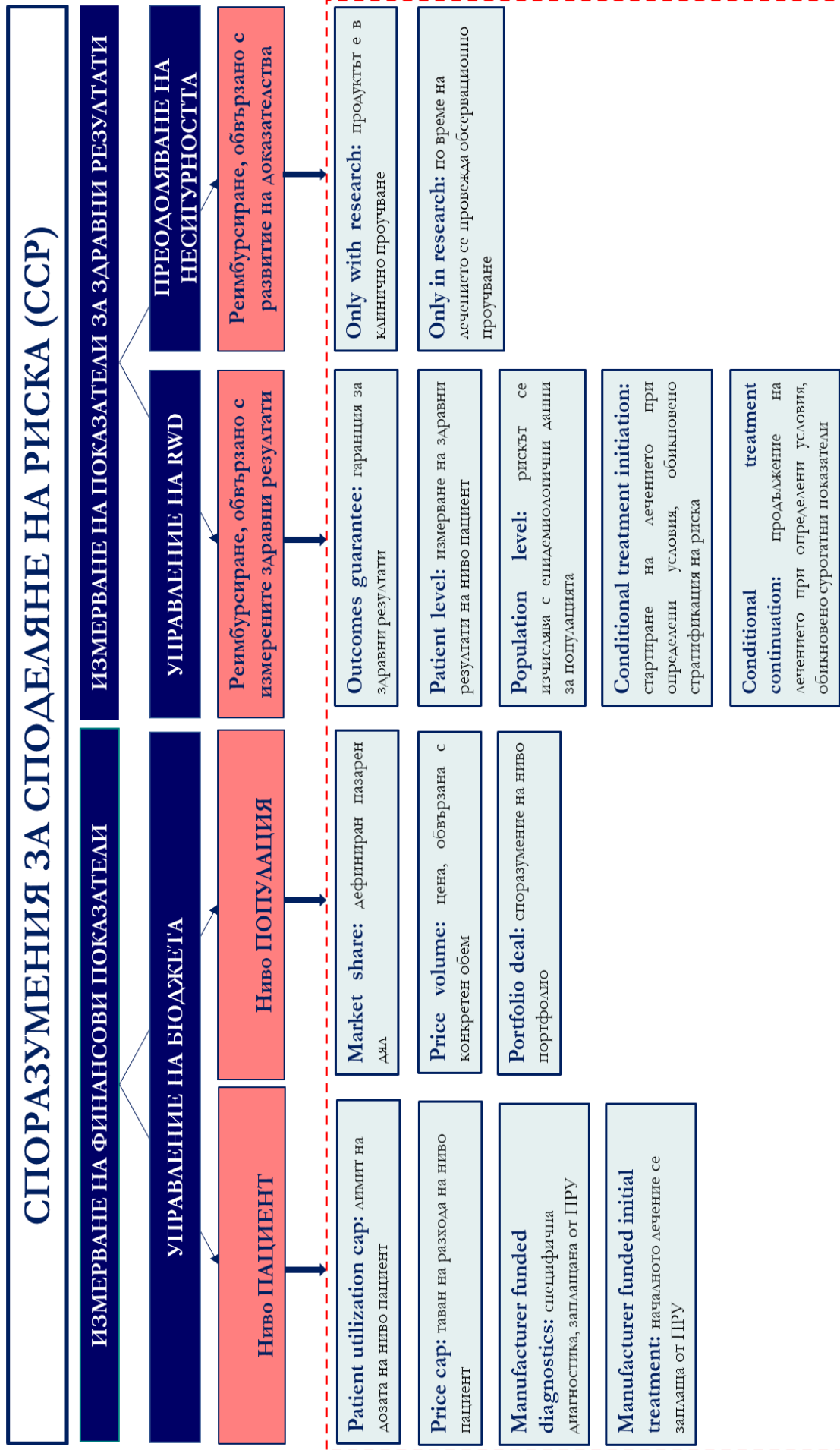
договорени прагове, до които платецът да заплаща 100% и над които, до определен таван на общи разходи, рискът да е споделен в рамките на договорени пропорции.

Преди да се преговаря с платците е необходимо да се подбере най-вярната **стратегия** и най-подходящият вид ССР. Кой сценарий ще бъде избран зависи от целта – дали се цели постигане на по-добри резултати по отношение на **разходната ефективност**, оптимизация на **бюджетното въздействие** или пък и двете.

7.4. ВИДОВЕ ССР

Тъй като не са публично достъпни конкретни данни от ССР, можем да обобщим видовете ССР на Фигура 8. В най-общ план ССР се делят на такива, които се основават на **финансови показатели**, и такива, които се основават на **показатели за измерване на здравните резултати** на продукта. ⁽¹⁰³⁾

Фигура 8. Видове споразумения за споделяне на риска



Производителите и платците прилагат най-често ССР, които се основават на показатели за измерване на здравни резултати, за да отговорят на риска от високи предварителни разходи и да разпределят риска по-равномерно между заинтересованите страни, участващи в целия процес.

7.5. ССР С ИЗМЕРВАНЕ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЗА ЗДРАВНИТЕ РЕЗУЛТАТИ НА ПРОДУКТА

Поради значението си в достъпа до НХТ, по-подробно ще бъдат разгледани ССР с измерване на показатели за здравните резултати. Тези ССР включват измерване на резултати от реалния живот или такива, които продуктът демонстрира по време на клиничното проучване.

7.5.1. ССР с измерване на показатели за здравни резултати от реалния живот

Целта на този вид споразумения е да обвържат реимбурсацията на продукта с конкретни показатели за здравни резултати, които той предоставя, измерени в реалния живот – RWD. ^(104,105)

- 1) Outcomes-guarantee – платецът не заплаща лечението при липса на ефект, т.е. ПРУ гарантира 100% ефекта от лечението
- 2) Patient level – за всеки **конкретен пациент**, за който има данни, че лечението не е довело до ефект, ПРУ заплаща лечението на конкретния пациент
- 3) Population level – в този вид споразумения рискът се изчислява с **епидемиологични данни на популационно ниво**, например за смъртност при конкретна диагноза;
- 4) Conditional treatment initiation – когато реимбурсацията обхваща само **определена пациентска популация** от таргетната популация - например, високорисковите пациенти и изключва тези със среден и нисък риск;

- 5) Conditional treatment continuation – реимбурсацията продължава само за тези **пациенти**, които са постигнали **конкретен междинен резултат**.

Предимства:

- ⇒ осигуряват достъп до лечение;
- ⇒ клинично обоснована реимбурсация, т.е. реимбурсиране, основано на полезното действие;
- ⇒ наличие на алтернативи за лечение.

Въвеждането на този вид ССР изисква съвместни действия на пациенти, политици и частни субекти, които да работят заедно и управляват един набор от данни, който може да бъде анализиран в полза на всички заинтересовани страни.

7.5.2. ССР с измерване на показатели за здравни резултати по време на епидемиологично проучване

Целта на този вид споразумения е да гарантират реимбурсация, само когато продуктът е в клинично проучване или по време на лечението се провежда обсервационно проучване, например - *only with or in research*.

За да функционират правилно ССР, базирани на здравни резултати, резултатите трябва да бъдат измерими и клинично значими. Това може да изисква допълнително разработване на крайна точка за някои производители.

Всеки един от различните видове споразумения има различни цели, предимства и недостатъци. Изборът е въпрос на управленско решение и трябва да бъде направен внимателно само след като са разгледани всички възможни сценарии и бъде избран най-подходящият вид ССР за конкретния продукт, индикация, таргетна популация, наличие/липса на данни.

7.6. ССР С ИЗМЕРВАНЕ НА ФИНАНСОВИ ПОКАЗАТЕЛИ

Производителите и платците прилагат най-често ССР, които се основават на показатели за измерване на здравни резултати за НХТ, за да отговорят на риска от високи предварителни разходи и да разпределят риска по-равномерно между заинтересованите страни, участващи в целия процес. От ССР с измерване на финансови показатели, приложим за НХТ е ССР, базирано на диагностиката на отделния пациент.

- 1) **Manufacturer funded diagnostics** - когато специфичната диагностика, която съпътства лечението на конкретните пациенти, е за сметка на ПРУ.

Този вид ССР води до подобрен достъп до лечение и предвидими разходи на ниво пациент. В същото време те изискват време за обработка на данните и наличие на информационни системи, които да позволяват тяхното въвеждане.

7.7. ССР ПРИ НХТ


Иновативната класификация на туморите, трудното събиране на данни по традиционен начин, различната статистика са част от многото предизвикателства, които затрудняват достъпа на пациентите до НХТ. Това налага използването на адаптивни пътища за оценка и финансиране на тези иновативни терапии, каквото е и въвеждането на ССР. Тези договорености биха позволили равномерно споделяне на риска, събиране на данни за управление на реалната несигурност и осигуряване на по-голяма гъвкавост по отношение на търговските споразумения между производители, платци и други заинтересовани страни. Сключването на ССР при НХТ е критичен етап за получаване на положителна оценка и възможност за събиране на допълнителни данни в клиничната практика.

От гореспоменатите видове ССР, най-подходящи за приложение в областта на НХТ представляват тези, които са таргетирани към здравните резултати и/или диагностиката **на конкретния пациент**. Такива ССР са с измерване на здравни резултати на конкретния пациент (секция 7.5.1., т. 2), на таргетна популация с постигнат конкретен междинен резултат (секция 7.5.1., т. 5) и на таргетна популация със специфична диагностика (секция 7.6., т. 1). Въвеждането на този вид ССР е успешно, когато е добре прието от клиничните лекари, но и от платеща. От голямо значение е наличието на значими клинични резултати, които могат да бъдат измерени за сравнително кратко време, достъпът до източници на информация, както и въвличането на трета страна при обработката на данните.

Във Франция, например, се изисква предоставяне на конкретно минимално ниво на данни, за да има „приемливи очаквания“ на нарастваща ефективност на НХТ, преди то да може да влезе в подобно споразумения. ОЗТ експерти от Германия, Испания, Канада и Франция също коментират, че положителните оценки е най-оправдано да бъдат ограничени до специфични видове тумори, където данните са най-убедителни.

Изводи

Необходимо е участие на заинтересованите страни за разработване на подходящи за целта ССР, които да гарантират, че схемите постигат своята двойна цел – да улеснят достъпа на пациентите, като същевременно стимулират по-нататъшни изследвания, независимо от вида на тумора. Докато фармацевтичната индустрия поема значителна част от финансовата тежест по отношение на диагностиката, както и в много случаи тежестта по подпомагане събирането на данни, съществува очакване за споделена отговорност и споделен достъп до данни от ОЗТ и други заинтересовани страни чрез въвеждането на ССР в по-голям мащаб. Подходящи ССР за НХТ са тези, които отчитат здравните резултати и/или диагностиката на конкретния пациент.



8. УПРАВЛЕНИЕ НА НЕСИГУРНОСТТА

НХТ въвеждат промяна в подхода на диагностика и лечение на пациентите с онкологични заболявания. Те са насочени към специфични геномни и/или молекулярни промени в тумора, независимо от неговото анатомично местоположение или хистология. Въпреки че НХТ задоволяват неудовлетворени нужди на пациентите по целия свят, достъпът до тези терапии е изправен пред значителна несигурност и предизвикателства. Това се дължи на начина, по който тези нови технологии се оценяват и реимбурсират, както и на необходимостта от геномно тестване, което да идентифицира пациентите, които биха се повлияли от съответната терапия.⁽³⁹⁾ Необходимо е преразглеждане на пътищата за генериране на доказателства, които да информират ключовите заинтересовани страни и да осигурят навременен достъп на пациентите до терапии с регистрирани показания.

Основните източници на несигурност, пред които са изправени производители, ОЗТ органи и платци за осигуряване на достъп до НХТ са представени по-долу.

8.1. УПРАВЛЕНИЕ НА НЕСИГУРНОСТТА ПРЕДИ ОЗТ: ГЕНЕРИРАНЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВА

Управлението и смекчаването на несигурността в зависимост от вида на генерираните доказателства е от ключово значение.

⇒ Дизайн на клиничното проучване

Дизайнът на клиничните проучвания за оценка на клиничната безопасност, ефикасност и ефективност на НХТ терапии се различава от хистологично-анатомичните антиракови проучвания, особено когато целенасочената геномна промяна е насочена към (ултра)рядка популация. Ниският общ брой

пациенти може не само да възпрепятства рандомизацията на популационно ниво, но също така да означава, че статистическите доказателства за ефект и оценка на хетерогенността между туморите са проблематични.

⇒ **Хетерогенността е отправна точка, а не заключение**

Като се има предвид хетерогенността на целевата популация, е особено трудно да се определи ясен стандарт на грижа (SoC), който да служи като подходящ компаратор. Това ограничава възможността за генериране на сравнителни доказателства. Реалният свят е много различен спрямо контролираната среда. Пациентите не са идентични помежду си и затова хетерогенността трябва да бъде отправна точка.

„Биологията е хетерогенна от самото начало, медицината е хетерогенна от самото начало, пациентите са хетерогенни от самото начало и след това добавяме терапията отгоре и сме изненадани, че получаваме хетерогенни резултати.“⁽⁸⁶⁾

Бетина Рил, 18 ноември 2020 г.

Част от решението за генериране на данни включва използването на прагматични модели за достъп, които позволяват комбиниране на навременен достъп с генериране на доказателства и оптимална последователност на терапиите. Доказателствата от реалния свят и хетерогенността в резултата са ключови, като се има предвид рядкостта на някои мутации, таргетирани от тези лечения.

„Баскет“ проучванията са най-разглеждани в контекста на НХТ. Те обикновено са фаза II проучвания с едно рамо, разглеждащи режим на еднократно или комбинирано лечение. Първичните крайни точки обикновено се основават на стандартизирана мярка за отговор, която

може да е сурогатна крайна точка. Въпреки че този дизайн предлага реални предимства по отношение на разработването на лекарства, те също носят несигурност за ОЗТ и реимбурсиране по отношение на зрелостта на данните, липсата на контролна група, факта, че някои видове тумори не са представени в данните. Въпреки че новите регулаторни пътища предоставят възможности за тези видове лечения, е необходимо разглеждане на хетерогенността в начина, по който се проектират и анализират този тип клинични изпитвания, както и разширяване на тези подходи към други крайни точки.

Промяната на картината изисква нови и по-усъвършенствани дизайни на клиничните проучвания и аналитични методи за намаляване на несигурността в ОЗТ. По-нататъшни изследвания за това как да се подобрят дизайните на клиничните проучвания, да се използват косвени методи за сравнение, да се използват доказателства от реалния свят и предварителни аналитични техники са в процес на развитие. Това изисква производители, клиницисти и ОЗТ експерти да участват в ранни диалози, за да се споразумеят за това как да адаптират дизайна на изследването, а страните, вземащи решения, впоследствие да приемат този тип доказателства.

8.2. СЪБИРАНЕ НА ДАННИ В НЕИНТЕРВЕНЦИОНАЛНИ ПРОУЧВАНИЯ

Много нови терапии вероятно ще постигнат регулаторно одобрение с ограничен набор от данни поради ускорени срокове за одобрение, или поради естеството на клиничните проучвания. Следователно, ще се изисква събиране на доказателства след одобрение, за да се разбере как тези нови лекарства се представят в реални условия. Вероятно ще е необходим координиран подход за разработване на регистър, особено като се имат предвид обхванатите малки популации, молекулярните разлики в заболяванията и пан-туморния характер на технологиите.

От 2006 г. Италия има достъп до национални уеб-базирани регистри за всяка индикация на продукта или линия на лечение, като

лекарства и последващите действия. Въпреки че този модел може да бъде прилаган международно в голям мащаб, ще трябва да се обърне внимание на ключови предизвикателства като стимули за предписващите лекари да предприемат необходимата администрация и централизирано управление. Създаването на такива регистри изисква съвместни действия на пациенти, политици и частни субекти, които да работят заедно на международно ниво и управляват един набор от данни, който може да бъде анализиран в полза на всички заинтересовани страни.

Това ще улесни провеждането на неинтервенционални проучвания, където по дефиниция не се прилагат диагностични или проследяващи процедури, различни от обичайната практика, а за анализ на получените данни се използват епидемиологични методи. По време на такова проучване ПРУ осъществява мониторинг на получените данни и отчита ефекта им върху съотношението полза/риска на здравната технология. В България ПРУ се задължава да информира Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) при нова информация, като това не отменя нуждата от представяне на изискваните от ЕМА доклади, както и изготвянето на периодични доклади за безопасност. ⁽¹⁰⁶⁾

Неинтервенционалните проучвания, провеждани само в България, трябва да бъдат одобрени от ИАЛ след представянето на протокол на проучването. Законът за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ) определя, че неинтервенционалните проучвания се провеждат при условия и по ред, определени с наредба на министъра на здравеопазването. ⁽¹⁰⁶⁾

Проект за наредба от юли 2020 г. се стреми да формализира процедурата за неинтервенционални проучвания, но към 23.02.2021 г. този проект все още не е обнародван. Според него ИАЛ трябва да даде одобрение за проучването и проучването трябва да е получило положително становище от Етична комисия, определена със заповед на министъра на здравеопазването. Според проекта ИАЛ може да отхвърли едно проучване като неинтервенционално, когато:

(1) провеждането на проучването насърчава употребата на лекарствения продукт,

и/или

(2) прецени, че дизайнът на проучването няма да постигне заложените в протокола цели,

и/или

(3) проучването има характер на клинично изпитване.⁽¹⁰⁷⁾

Окончателният доклад на проучването се представя на ИАЛ в срок до 12 месеца след приключването на събирането на данните, но ПРУ може да кандидатства за отлагане на доклада до 3 месеца преди края на 12-те месеца. Към момента в случая на неинтервенционални проучвания, провеждани в България и други държави членки на Европейския съюз, ЗЛПХМ задължава ПРУ да подава документацията си до Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (създаден по реда на член 56 от Регламент 726/2004 на Европейския парламент и на Европейския съвет), както и уведомление за одобрение в ИАЛ. Срокът за окончателния доклад пак е 12 месеца, а отлагането му трябва да бъде заявено до 3 месеца преди крайната дата.

⁽¹⁰⁶⁾ В проекта за наредба от юли 2020 г. уведомлението за одобрение пак се изисква. В проекта не са споменати сроковете за ПРУ при желание за отлагане на доклада.⁽¹⁰⁷⁾

При планирани съществени промени на протокола ПРУ се задължава да спази чл. 145г (при локални неинтервенционални проучвания) и чл. 145ж (при проучвания в България и държави членки) на ЗЛПХМ, като изпрати подходящата документация до ИАЛ и Етичната комисия.^(106,107) В проекта за наредба от юли 2020 г. за подходяща документация се считат мотивите на планираните промени, проекта на протокола, информацията относно източника на финансиране, писмените съгласия на пациентите и удостоверението за платена такса. При европейските международни проучвания, провеждани и в България, следва да се представи одобрението от Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност.⁽¹⁰⁶⁾

Към момента в България основните данни, които се събират от болниците за пациентите със солидни тумори, които се лекуват в лечебно заведение с договор с НЗОК, включват свързана със заболяването информация, напр. диагнозата и датата на поставяне на диагнозата. Конкретното злокачествено образование също е описано въз основа на своята хистология, стадии и основни мутации. Прогресията се отчита, като датата на стадиране се упоменава. Свързаните с лечението данни включват вида на лечението, линиите на лечение, различните дозировки, както и разходите, свързани с терапиите. Състоянието на пациентите се изследва като се отбелязва функционалният статус по Източната кооперативна онкологична група (ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group).

В България Националният съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти (НСЦРЛП) налага условията за проследяване на терапевтичния ефект на дадена терапия, определените болнични заведения, в които се извършва проследяването, и срокът на проследяване, който е от 1 до 3 години (в зависимост от терапевтичната схема на лекарствения продукт), или колкото е срокът на проследяване на сравнителната алтернатива.⁽¹⁰⁸⁾

Предимствата в създаването/подобряването на електронни регистри, както и провеждането на неинтервенционални проучвания включва повишаване на осведомеността за ползите от здравните данни, насърчаване на съгласуваността между политиките за данни, разработване на последователни стандарти и умения, подкрепени от необходимата инфраструктура.⁽¹⁰⁹⁾ Такъв подход би осигурил голям мащаб от данни, които ще позволят на заинтересованите страни да проучат ефектите от лечението дори при най-малките популации и ще осигурят платформа за регулаторните и ОЗТ агенции за непрекъснат преглед на продуктите. Това също така ще улесни прилагането на споразумения, базирани на резултатите и валидиране на резултатите от клиничните изпитвания в реални условия.

8.3. РОЛЯ НА ОТСТЪПКИТЕ

Мисленето на платците, свързано с НХТ, е фокусирано върху несигурността. Събирането на данни за клиничната ефективност на НХТ чрез неинтервенционални проучвания или събиране на данни в реални условия може да помогне за намаляване на клиничната несигурност и ще даде възможност за по-информирани препоръки. Европейските платци и ОЗТ органите продължават да се колебаят относно използването на иновативни механизми за плащане в широк мащаб. По-голяма част от платците все още предпочитат да управляват несигурността чрез договаряне на ценови отстъпки, а не чрез споразумения, основани на резултатите. Ролята на отстъпките все още е ключова, но рискът между заинтересованите страни е неравномерно разпределен.

8.4. ГЕНОМНО ТЕСТВАНЕ

Геномното тестване оказва силно въздействие върху достъпа до НХТ. В статия на NICE се среща следният цитат: „освен ако всички пациенти с рак не получат рутинно геномно изследване, ще бъде трудно да се предскаже кои пациенти могат ефективно да бъдат лекувани с НХТ“. ⁽⁶⁶⁾

По-голямата част от ОЗТ специалистите смятат, че за НХТ е необходимо NGS. Съществуват обаче разминавания в мненията относно това дали механизмът за реимбурсиране на NGS трябва да се разглежда отделно от реимбурсирането на терапията. Както е описано в *т. 5.4 Достъп до секвениране*, в страни, които разширяват използването на NGS за множество цели, разходите за извършване на такъв тест за идентифициране на кандидат-пациенти за НХТ биха били относително ниски. В такъв случай, цената на геномното тестване е по-малко вероятно да бъде основен двигател на разходите в икономическата оценка на лекарството. В страни, в които висококачествените геномни тестове трябва да бъдат изградени от нулата, тези разходи могат да бъдат непосилни за платеща за едно конкретно лечение и тези разходи

няма да могат да бъдат напълно компенсирани от нарастващата нетна полза от лечението при малка популация пациенти. **Във всеки случай, с нарастването на разпространението и достъпността на NGS и когато ефектът от НХТ започне да се наблюдава в клиничната практика, тази несигурност постепенно ще намалява.**

През 2018 г. Националната служба по здравеопазване (NHS) в Англия се ангажира да въведе NGS за диагностициране на солидни тумори в напреднал стадий за около 100 000 пациенти годишно.⁽³⁹⁾ Към момента националната програма за геномно тестване разчита на 7 работещи геномни лаборатории, като в дългосрочен план Англия се стреми да има първата система за здравеопазване, предлагаща рутинно геномно секвениране, включително и за пациентите с онкологични заболявания.^(110,111)

Френското правителство се ангажира да въведе NGS, като Министерството на здравеопазването осигурява финансиране за всички диагностични тестове, ограничени на около 380 милиона евро. Около 12 процента от тях са за пациенти с рак, които се подлагат на NGS тестове.⁽⁹⁰⁾

Германия работи по създаването на нови NGS центрове, но до момента реимбурсирането е много ограничено и е достъпно само в отделни райони.⁽³⁹⁾

В Канада понастоящем NGS се предлага чрез академични медицински центрове в по-населените райони на Британска Колумбия, Онтарио и Квебек.⁽¹¹²⁾

Тъй като здравните системи започват да възприемат прецизната медицина, геномните тестове ще улеснят одобряването на НХТ. Докато NGS изследванията станат по-достъпни, се изисква гъвкавост за разпределяне на разходите по подходящ начин. Доказателствата от реалния свят, събрани като част от схемите за условно реимбурсиране или плащане въз основа на резултатите, ще хвърлят допълнителна светлина върху това как геномните тестове могат най-добре да информират заинтересованите страни относно позитивната оценка за лечение с НХТ.

8.5. УПРАВЛЕНИЕ НА НЕСИГУРНОСТТА СЛЕД ОЗТ: УСЛОВИЯТА ИМАТ ЗНАЧЕНИЕ

Споразуменията за споделяне на риска (ССР) (разгледани в 7. *Споразумение за споделяне на риска (RSA), основано на полезното действие*) все повече се използват за справяне с несигурността. ССР, включително условното реимбурсиране, плащането въз основа на резултатите и други схеми за споделяне на риска, могат да улеснят достъпа на пациентите, като същевременно заинтересованите страни споделят финансовия риск и стимулират по-нататъшното събиране на данни. Много държави, включително Франция, Германия, Италия и Великобритания, вече инкорпорират подобни схеми.

Индустрията подкрепя използването на ССР, тъй като те биха били от взаимна полза за всички заинтересовани страни, особено в краткосрочен и средносрочен план. Те обаче са загрижени, че схемите за условно реимбурсиране са само временно решение. Необходимо е проектиране на годни за конкретната цел ССР, които да гарантират полза за всички участващи заинтересовани страни. Споразуменията, основани на резултатите, ще позволят (продължаване) споделянето на риска и събирането на данни за управление на несигурността в реални условия и ще осигурят по-голяма гъвкавост по отношение на споразуменията директно между производители и платци.

Във Великобритания е създаден Фонд за онкологични медикаменти, който е предназначен да осигури достъп до обещаващи нови онкологични лечения чрез сключване на ССР, изискващи събиране на данни в реални условия за справяне с клинична несигурност. До момента този фонд е ограничен до годишен разход от £340 милиона и се фокусира върху финансирането на лечения на рак, които очакват пълна оценка от NICE. ⁽¹¹³⁾ Според фонда, като се има предвид правдоподобната, но несигурна оценка разход-ефективност на всички терапии, включително на НХТ, тези ССР са от решаващо значение за получаване на положителна оценка и представляват възможност за събиране на допълнителни данни в клиничната практика.

В Италия несигурността, свързана с клиничните доказателства, рутинно се преодолява чрез ССР, базирани на резултати чрез приложението на новаторски, фокусирани върху онкологията национални здравни регистри, които са много подходящи за събирането на доказателства в реални условия. В допълнение към това, иновативните онкологични лекарства получават достъп до специално финансиране от около €500 милиона годишно.⁽¹¹²⁾ Въпреки че финансирането на иновациите е стъпка в правилната посока, има ограничена яснота как може да се разпредели такова финансиране в подкрепа на достъпа на пациентите до НХТ, тъй като критериите за достъп не отчитат ограничените данни и пан-туморния характер на терапиите.

Необходимо е участие на заинтересованите страни за разработване на подходящи за целта ССР, които да гарантират, че схемите за условно реимбурсиране или плащане въз основа на резултатите постигат своята двойна цел – да улеснят достъпа на пациентите, като същевременно стимулират по-нататъшни изследвания, независимо от вида на тумора. Докато фармацевтичната индустрия поема значителна част от финансовата тежест за диагностиката, както и в много случаи тежестта по подпомагане събирането на данни, съществува очакване за споделена отговорност и споделен достъп до данни от ОЗТ и други заинтересовани страни чрез въвеждането на ССР в по-голям мащаб.

ИЗВОД

НХТ, насочени към специфични геномни промени в тумора, независимо от неговото анатомично местоположение или хистология, са създали промяна в разбирането и лечението на рака. Все пак, чрез „промяната в картината“ за диагностициране и лечение на рака, тези иновативни терапии са изправени пред множество несигурности.

За да насърчат достъпа на пациентите до такива нови терапии, които адресират област с висока медицинска нужда при трудно събиране на данни по традиционен подход, който може ненужно да излага пациенти в клинични изпитвания, регулаторните органи трябва да въведат адаптивни пътища за оценка и реимбурсиране. Органите за ОЗТ все още са в ранни фази на определяне (дали и) как да адаптират оценката си за НХТ. По тази причина, дистанцията между регулаторната оценка и ОЗТ всъщност нараства. Докато много от тези терапии могат да представляват последната надежда за част от пациентите с рак, тази пропаст може неоправдано да забави достъпа до тях.

An illustration on a light yellow background. On the left, a man in a grey suit stands on a blue cylindrical pillar, holding several orange puzzle pieces. On the right, a taller blue cylindrical pillar has a red and white target on top. A path of orange puzzle pieces leads from the man's pillar to the target pillar. A white cloud of smoke or steam is rising from the path between the pillars. A dark blue horizontal bar is overlaid on the path, containing the text '9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ' in white.

9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прецизната медицина в онкологията включва изместване от класическия анатомично-хистологичен подход на класифициране на тумори. С развиването на методите за диагностициране, което включва революционните техники за високопроизводително секвениране, се подобрява разбирането за индивидуалните генотипи на туморите, както и молекулярните първопричини за туморна патология.

Независещите от хистологията терапии (НХТ) позволяват таргетиране на лечението към точно определени геномни алтерации. Предимствата са много и включват именно персонализирания подход, основан на молекулярната същност на туморите, отразяването на неизменната хетерогенност на стандартно дефинираните тумори, способността да се лекуват заболявания, причинени от рядко срещани мутации и възможността да се атакува разнообразие от туморни локализации.

Приложението на НХТ обаче е свързано и с предизвикателства. Точното молекулярно диагностициране на туморите налага употребата на новата генерация секвениране, а не е сигурно как то да бъде най-удачно остойностено при оценките на здравни технологии. Също така популациите в „баскет“ изпитванията, които групират пациентите по специфична геномна алтерация, са малки. „Баскет“ изпитванията разчитат на сурогатни крайни точки, често са с едно рамо и не могат да бъдат анализирани с класическа статистика. Не е ясно как да бъде изследвана разходната-ефективност.

Това прави трудно за ОЗТ агенциите да оценят различните НХТ. Въпреки че Европейската агенция по лекарствата е поставила за цел да помогне на прогреса на иновативни терапии (като НХТ), в Европа съществуват големи разлики между решенията взети от различните държави, а ОЗТ органите често имат непоследователни решения.

Затова е важно всички заинтересовани страни (пациентите, политиците, регулаторите, платците, индустрията, експертите и медицинското общество) да проведат диалог относно как и по какви критерии да бъдат оценявани НХТ. Също така трябва да бъде обмислено как може да се набави информация от реалната клинична практика, която да допълни данните от „баскет“ изпитванията. Отговорността за разработването и осигуряването на достъп до тези иновативни терапии не може да бъде поставена изцяло върху индустрията. Рискът трябва да бъде споделен, а несигурността трябва да бъде управлявана чрез адаптивни пътища за оценка и реимбурсиране.





РЕФЕРЕНЦИИ

1. EFPIA. Comparator Report: Cancer in Europe. *Eur Fed Pharm Ind Assoc.*
2. Hofmarcher T, Brådvik G, Jönsson B, Lindgren P, Jönsson B, Wilking N. Comparator Report on Cancer in Europe 2019 – Disease Burden, Costs and Access to Medicines. *IHE Rep.* 2019;65-69. https://ihe.se/wp-content/uploads/2020/01/IHE-Report-2019_7_.pdf.
3. La Thangue NB, Kerr DJ. Predictive biomarkers: a paradigm shift towards personalized cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8(10):587-596. doi:10.1038/nrclinonc.2011.121
4. Heim D, Budczies J, Stenzinger A, et al. Cancer beyond organ and tissue specificity: Next-generation-sequencing gene mutation data reveal complex genetic similarities across major cancers. *Int J Cancer.* 2014;135(10):2362-2369. doi:10.1002/ijc.28882
5. Klein CA. Selection and adaptation during metastatic cancer progression. *Nature.* 2013;501(7467):365-372. doi:10.1038/nature12628
6. Dienstmann R, Rodon J, Barretina J, Tabernero J. Genomic Medicine Frontier in Human Solid Tumors: Prospects and Challenges. *J Clin Oncol.* 2013;31(15):1874-1884. doi:10.1200/JCO.2012.45.2268
7. Garraway LA, Lander ES. Lessons from the Cancer Genome. *Cell.* 2013;153(1):17-37. doi:10.1016/j.cell.2013.03.002
8. Watson IR, Takahashi K, Futreal PA, Chin L. Emerging patterns of somatic mutations in cancer. *Nat Rev Genet.* 2013;14(10):703-718. doi:10.1038/nrg3539
9. Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature.* 2013;502(7471):333-339. doi:10.1038/nature12634
10. Chang MT, Asthana S, Gao SP, et al. Identifying recurrent mutations in cancer reveals widespread lineage diversity and mutational specificity. *Nat Biotechnol.* 2016;34(2):155-163. doi:10.1038/nbt.3391
11. Tao JJ, Schram AM, Hyman DM. Basket Studies: Redefining Clinical Trials in the Era of Genome-Driven Oncology. *Annu Rev Med.* 2018;69(1):319-331. doi:10.1146/annurev-med-062016-050343
12. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2408-2417. doi:10.1056/NEJMoa062867
13. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783-792. doi:10.1056/NEJM200103153441101
14. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(9):809-819. doi:10.1056/NEJMoa1002011
15. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2129-2139. doi:10.1056/NEJMoa040938
16. Rook W De, Vriendt V De, Normanno N, Ciardiello F, Tejpar S. KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol.* 2011;12(6):594-603. doi:10.1016/S1470-2045(10)70209-6
17. 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
18. Long G V, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9992):444-451. doi:10.1016/S0140-6736(15)60898-4
19. Qin B-D, Jiao X-D, Liu K, et al. Basket Trials for Intractable Cancer. *Front Oncol.* 2019;9. doi:10.3389/fonc.2019.00229
20. Renfro LA, Sargent DJ. Statistical controversies in clinical research: basket trials, umbrella trials, and other master protocols: a review and examples. *Ann Oncol.* 2017;28(1):34-43. doi:10.1093/annonc/mdw413



21. Hoadley KA, Yau C, Wolf DM, et al. Multiplatform Analysis of 12 Cancer Types Reveals Molecular Classification within and across Tissues of Origin. *Cell*. 2014;158(4):929-944. doi:10.1016/j.cell.2014.06.049
22. Schwaederle M, Kurzrock R. Actionability and precision oncology. *Oncoscience*. 2015;2(10):779-780. doi:10.18632/oncoscience.236
23. Rozenblum AB, Ilouze M, Dudnik E, et al. Clinical Impact of Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing on Changes in Treatment Decisions in Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017;12(2):258-268. doi:10.1016/j.jtho.2016.10.021
24. Mansinho A, Boni V, de Miguel M, Calvo E. The future of oncology therapeutics. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(7):563-565. doi:10.1080/14737140.2017.1331131
25. Sicklick JK, Kato S, Okamura R, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med*. 2019;25(5):744-750. doi:10.1038/s41591-019-0407-5
26. Hyman DM, Taylor BS, Baselga J. Implementing Genome-Driven Oncology. *Cell*. 2017;168(4):584-599. doi:10.1016/j.cell.2016.12.015
27. Kim ES, Herbst RS, Wistuba II, et al. The BATTLE Trial: Personalizing Therapy for Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2011;1(1):44-53. doi:10.1158/2159-8274.CD-10-0010
28. Liu S, Lee JJ. An overview of the design and conduct of the BATTLE trials. *Chinese Clin Oncol*. 2015;4(3):33. doi:10.3978/j.issn.2304-3865.2015.06.07
29. MDACC. BATTLE Program: Umbrella Protocol for Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00409968>. Published 2019. Accessed January 21, 2021.
30. NICE. Larotrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours [ID1299]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta630/documents/committee-papers-2>. Published 2020. Accessed January 30, 2021.
31. Cunanan KM, Gonen M, Shen R, et al. Basket trials in oncology: A trade-off between complexity and efficiency. *J Clin Oncol*. 2017;35(3):271-273. doi:10.1200/JCO.2016.69.9751
32. Roche H-L. A Study of Vemurafenib in Participants With BRAF V600 Mutation-Positive Cancers. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01524978>. Published 2017. Accessed January 21, 2021.
33. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*. 2015;373(8):726-736. doi:10.1056/NEJMoa1502309
34. Pfizer. CREATE: Cross-tumoral Phase 2 with Crizotinib (CREATE). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01524926>. Published 2020. Accessed January 21, 2021.
35. Schöffski P, Wozniak A, Stacchiotti S, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with advanced clear-cell sarcoma with MET alterations: European Organization for Research and Treatment of Cancer phase II trial 90101 'CREATE.' *Ann Oncol*. 2017;28(12):3000-3008. doi:10.1093/annonc/mdx527
36. NCI. Molecular Profiling and Targeted Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Small Cell Lung Cancer, and Thymic Malignancies. ClinicalTrials.gov. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01306045>. Accessed January 21, 2021.
37. Lopez-Chavez A, Thomas A, Rajan A, et al. Molecular Profiling and Targeted Therapy for Advanced Thoracic Malignancies: A Biomarker-Derived, Multiarm, Multihistology Phase II Basket Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(9):1000-1007. doi:10.1200/JCO.2014.58.2007
38. Pestana RC, Sen S, Hobbs BP, Hong DS. Histology-agnostic drug development — considering issues beyond the tissue. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(9):555-568. doi:10.1038/s41571-020-0384-0
39. Sanchez MR, Henderson N, Steuten L. Bridging the Gap: Pathways for Regulatory and Health Technology Assessment of Histology Independent Therapies. OHE Consulting Report, London. August 2020. *Off Heal Econ*. 2020. doi:10.1016/j.ajodo.2020.06.013
40. FDA. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-first-tissuesite-agnostic-indication>. Published 2017. Accessed January 26, 2021.

41. FDA. FDA approves pembrolizumab for adults and children with TMB-H solid tumors. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-adults-and-children-tmb-h-solid-tumors>. Published 2020. Accessed January 21, 2021.
42. FDA. FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrk-gene-fusions>. Published 2018. Accessed January 18, 2021.
43. Businesswire. Ignyta Receives FDA Orphan Drug Designation for Entrectinib for Treatment of NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. Business Wire. <https://www.businesswire.com/news/home/20170710005477/en/>. Published 2017. Accessed January 25, 2021.
44. Businesswire. Ignyta Granted Breakthrough Therapy Designation for Entrectinib by U.S. Food and Drug Administration. Business Wire. <https://www.businesswire.com/news/home/20170515005472/en/Ignyta-Granted-Breakthrough-Therapy-Designation-Entrectinib-U.S.> Published 2017. Accessed January 25, 2021.
45. FDA. FDA approves entrectinib for NTRK solid tumors and ROS-1 NSCLC. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-entrectinib-ntrk-solid-tumors-and-ros-1-nsclc>. Published 2019. Accessed January 18, 2021.
46. Brennan Z. EMA Recommends Conditional Approval for First Tissue-Agnostic Cancer Treatment. Regulatory Affairs Professionals Society. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/7/ema-recommends-approval-for-first-tissue-agnostic>. Published 2019. Accessed January 25, 2021.
47. EMA. Summary of opinion: Vitrakvi. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-vitrakvi_en.pdf. Published 2019. Accessed January 25, 2021.
48. EC. Union Register of Medicinal Products for Human Use: Vitrakvi. European Commission. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1385.htm>. Published 2020. Accessed January 26, 2021.
49. Brennan Z. Two Years of PRIME Experience: EMA Grants Eligibility to 36 Medicines. Regulatory Affairs Professionals Society. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2018/5/two-years-of-prime-experience-ema-grants-eligibil>. Published 2018. Accessed January 25, 2021.
50. EMA. CHMP assessment report: Rozlytrek. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf. Published 2020. Accessed January 26, 2021.
51. EC. Union Register of Medicinal Products for Human Use: Rozlytrek. European Commission. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1460.htm>. Published 2020. Accessed January 26, 2021.
52. EMA. European Commission Decision. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/european-commission-decision>. Published 2021. Accessed January 20, 2021.
53. Roche. CHMP recommends EU approval of Roche's Rozlytrek for people with NTRK fusion-positive solid tumours and for people with ROS1-positive, advanced non-small cell lung cancer. Roche. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-05-29b.htm>. Published 2020. Accessed January 26, 2021.
54. NHS. Tumour Agnostic/Histology-Independent Products. National Health Service. <https://www.england.nhs.uk/aac/wp-content/uploads/sites/50/2020/01/aac006-histology-independent-therapies.pdf>. Published 2020. Accessed January 30, 2021.
55. Von Hoff DD, Stephenson JJ, Rosen P, et al. Pilot Study Using Molecular Profiling of Patients' Tumors to Find Potential Targets and Select Treatments for Their Refractory Cancers. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):4877-4883. doi:10.1200/JCO.2009.26.5983
56. Fossella F V., DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Containing Chemotherapy Regimens. *J Clin Oncol*. 2000;18(12):2354-2362. doi:10.1200/JCO.2000.18.12.2354

57. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18(10):2095-2103. doi:10.1200/JCO.2000.18.10.2095
58. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014;25(12):2328-2338. doi:10.1093/annonc/mdu162
59. Galli G, Rossi G. Lung cancer histology-driven strategic therapeutic approaches. *Shanghai Chest*. 2020;4:29-29. doi:10.21037/shc.2020.01.03
60. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):271-282. doi:10.1016/S1470-2045(19)30691-6
61. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018;378(8):731-739. doi:10.1056/NEJMoa1714448
62. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1353-1365. doi:10.1016/S1470-2045(20)30445-9
63. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1-10. doi:10.1200/JCO.19.02105
64. Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1036-1041. doi:10.1093/annonc/mdx029
65. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):261-270. doi:10.1016/S1470-2045(19)30690-4
66. Cooper S, Bouvy JC, Baker L, et al. How should we assess the clinical and cost effectiveness of histology independent cancer drugs? *BMJ*. January 2020;l6435. doi:10.1136/bmj.l6435
67. Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ*. October 2017;j4530. doi:10.1136/bmj.j4530
68. Ruberg SJ, Harrell FE, Gamalo-Siebers M, et al. Inference and Decision Making for 21st-Century Drug Development and Approval. *Am Stat*. 2019. doi:10.1080/00031305.2019.1566091
69. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1491-1505. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.014
70. Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA, et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nat Biotechnol*. 2013;31(11):1023-1031. doi:10.1038/nbt.2696
71. Beck TF, Mullikin JC, Biesecker LG. Systematic Evaluation of Sanger Validation of Next-Generation Sequencing Variants. *Clin Chem*. 2016;62(4):647-654. doi:10.1373/clinchem.2015.249623
72. Cabanillas R, Diñeiro M, Castillo D, et al. A novel molecular diagnostics platform for somatic and germline precision oncology. *Mol Genet Genomic Med*. 2017;5(4):336-359. doi:10.1002/mgg3.291
73. Kočański A, Demkow U. Next Generation Sequencing—Ethical and Social Issues. In: *Clinical Applications for Next-Generation Sequencing*. Elsevier; 2016:301-307. doi:10.1016/B978-0-12-801739-5.00017-9
74. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use, 2001.
75. Pignatti F, Jonsson B, Blumenthal G, Justice R. Assessment of benefits and risks in development of targeted therapies for cancer - The view of regulatory authorities. *Mol Oncol*. 2015. doi:10.1016/j.molonc.2014.10.003
76. Murphy P, Claxton L, Hodgson R, et al. Exploring Heterogeneity in Histology-Independent Technologies and the Implications for Cost-Effectiveness. *Med Decis Mak*. 2021. doi:10.1177/0272989X20980327

77. Sullivan E. Clinical Trial Endpoints - FDA.
78. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. (ICH). Harmonised Tripartite Guideline Statistical Principles for Clinical Trials (E9). 1998.
79. Haslam A, Hey SP, Gill J, Prasad V. A systematic review of trial-level meta-analyses measuring the strength of association between surrogate end-points and overall survival in oncology. *Eur J Cancer*. 2019. doi:10.1016/j.ejca.2018.11.012
80. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol*. 2003. doi:10.1200/JCO.2003.08.072
81. Johnson JR, Ning YM, Farrell A, Justice R, Keegan P, Pazdur R. Accelerated approval of oncology products: The food and drug administration experience. *J Natl Cancer Inst*. 2011. doi:10.1093/jnci/djr062
82. Wilson WH, Schenkein DP, Jernigan CL, Woodcock J, Schilsky RL. Reevaluating the accelerated approval process for oncology drugs. *Clin Cancer Res*. 2013. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-0315
83. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. *Eur Med Agency*. 2017.
84. Карадочев В. Экспертно мнение. 2021.
85. ISPOR. Bridging the Gap- Pathways for Regulatory and Health Technology Assessment of Histology Independent Therapies. 2020.
86. Sanchez MR, Henderson N, Steuten L. Bridging the Gap: Pathways for Regulatory and Health Technology Assessment of Histology Independent Cancer Treatments. Office of Health Economics. <https://www.ohe.org/news/bridging-gap-pathways-regulatory-and-health-technology-assessment-histology-independent-cancer>. Published 2021. Accessed January 12, 2021.
87. European Medicines Agency. EMA Regulatory Science to 2025. EMA/110706/2020. 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf.
88. G-BA. Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients According to Section 35a SGB V Larotrectinib (Solide Tumours, Histol. Gemeinsamer Bundesausschuss. https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4242/2020-04-02_AM-RL-XII_Larotrectinib_D-495_EN.pdf. Published 2020. Accessed February 1, 2021.
89. G-BA. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Entrectinib (Solide Tumore, Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion, histologieunabhängig). Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/588/>. Accessed February 1, 2021.
90. Aviesan. Genomic medicine France 2025. alliance Natl pour les Sci la vie la santé. 2016.
91. NHGRI. The Cost of Sequencing a Human Genome. National Human Genome Research Institute. <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Sequencing-Human-Genome-cost>. Published 2020. Accessed February 18, 2021.
92. NHGRI. DNA Sequencing Costs: Data. National Human Genome Research Institute. <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/DNA-Sequencing-Costs-Data>. Published 2020. Accessed February 18, 2021.
93. Cave A, Kurz X, Arlett P. RealWorld Data for Regulatory Decision Making: Challenges and Possible Solutions for Europe. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(1):36-39. doi:10.1002/cpt.1426
94. Collier S, Harvey C, Brewster J, et al. Monitoring safety in a phase III real-world effectiveness trial: use of novel methodology in the Salford Lung Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(3):344-352. doi:10.1002/pds.4118
95. NICE. Larotrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours. Technology appraisal guidance [TA630]. Committee Discussion. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta630/chapter/3-Committee-discussion>. Published 2020. Accessed January 27, 2021.
96. Miksad RA, Samant MK, Sarkar S, Abernethy AP. Small But Mighty: The Use of RealWorld Evidence to Inform Precision Medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(1):87-90. doi:10.1002/cpt.1466

97. Snow T, Swaminathan A, Snider J, et al. Characteristics and outcomes of real-world patients with microsatellite instability-high solid tumors treated with pembrolizumab monotherapy after FDA approval. In: *Annual Meeting of the American Society of Oncology (ASCO)*. Chicago, IL; 2020.
98. Shao C, Li G, Huang L, et al. Prevalence of High Tumor Mutational Burden and Association With Survival in Patients With Less Common Solid Tumors. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):e2025109. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.25109
99. Веков Т, Салчев П, Джамбазов С, Димитров П. *Добри Практики За Оценка На Здравни Технологии, Второ Издание.*; 2019.
100. Джамбазов С, Славчев Г, Алексиев А, Колев Ж, Веков Т. Договаряне чрез споразумения за споделяне на риска - възможности и методи. *Българско списание за обществено здраве*. 2018;10(4):15-20.
101. Дачева А, Джамбазов С, Славчев Г, Веков Т. Видове споразумения за споделяне на риска – предимства и недостатъци, приложение в Централна и Източна Европа. *Обща медицина*. 2020;12(2):72-76.
102. Carlson J, Garrison LP, Sullivan SD. Paying for Outcomes: Innovative Coverage and Reimbursement Schemes for Pharmaceuticals. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(8):683-687. doi:10.18553/jmcp.2009.15.8.683
103. Гетов И, Христова Т, Лебанова Х, Григоров Е. Изследване на задълженията, определени в споразумения между страни, участващи в клинични изпитвания на лекарствени продукти в България. *Med Glas*. 2012;9(2):383-387.
104. Kaló Z, Annemans L, Garrison LP. Differential pricing of new pharmaceuticals in lower income European countries. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2013;13(6):735-741. doi:10.1586/14737167.2013.847367
105. Garrison LP, Towse A, Briggs A, et al. Performance-Based Risk-Sharing Arrangements— Good Practices for Design, Implementation, and Evaluation: Report of the ISPOR Good Practices for Performance-Based Risk-Sharing Arrangements Task Force. *Value Heal*. 2013;16(5):703-719. doi:10.1016/j.jval.2013.04.011
106. ЗЛПХМ. Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина. В сила от 13.04.2007 г., изм. и допр. ДВ. бр. 64 от 13 август 2019 г. 2019.
107. МЗ. Проект-наредба за определяне на условията и реда за провеждане на неинтервенционални проучвания на територията на Република България. Министерство на здравеопазването. https://www.mh.government.bg/media/filer_public/2020/07/20/proekt_naredba_neinterventsionalni_prouchvanii_a_last-s_trak.pdf. Published 2020. Accessed February 23, 2021.
108. НСЦРЛП. Проследяване на ефекта от терапията на лекарствени продукти с ново Международно непатентно наименование. *Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствени продукти*. 2019. <https://www.ncpr.bg/bg/prosledyavane-na-efekta-ot-terapiyata.html>.
109. EFPIA. Report on oncology health data in Europe. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. <https://www.efpia.eu/media/412128/efpia-oncology-data-report.pdf>. Published 2018. Accessed January 27, 2021.
110. NHS. Genomic Laboratory Hubs. National Health Service. <https://www.england.nhs.uk/genomics/genomic-laboratory-hubs/>. Published 2021. Accessed February 1, 2021.
111. NHS. NHS Genomic Medicine Service. National Health Service. <https://www.england.nhs.uk/genomics/nhs-genomic-med-service/>. Published 2021. Accessed February 1, 2021.
112. Thomas M, Vora D, Schmidt H. Preparing health systems for tumor-agnostic treatment. Kearney. <https://www.de.kearney.com/health/article/?/a/preparing-health-systems-for-tumour-agnostic-treatment>. Published 2019. Accessed January 27, 2021.
113. NHS. Appraisal and Funding of Cancer Drugs from July 2016 (including the new Cancer Drugs Fund): A new deal for patients, taxpayers and industry. National Health Service. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/cdf-sop.pdf>. Published 2016. Accessed February 1, 2021.



1. КОНТАКТИ

W: www.hta.bg

E: info@hta.bg

1. АДРЕС

България, гр.

София, 1404

бул. България

109,

Бизнес сграда

Вертиго,

ет. 12



***„THE ERA OF PERSONALIZED MEDICINE – MEDICINE THAT MATCHES TREATMENT TO
DNA – HAS BEGUN.“***

- YUVAL NOAH HARARI

